

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034573

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.21

(21) Номер заявки
201600204

(22) Дата подачи заявки
2014.09.28

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИНА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ

(31) 201310452885.4

(32) 2013.09.28

(33) CN

(43) 2016.10.31

(86) PCT/CN2014/087633

(87) WO 2015/043515 2015.04.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
эЛТиДи.; ЦЕНТАУРУС БИОФАРМА
КО., эЛТиДи.; ЛЯНЬЮНЬГАН
РУНЬЧЖОН ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КО., эЛТиДи. (CN)

(56) CN-A-1330642
CN-A-1481370
CN-A-1867564

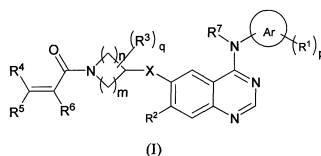
(72) Изобретатель:

Сяо Денмин, Жу Янь, Ху Юандон,
Ван Хугин, Ли Цзыцзюнь, Пен Ён,
Жан Хуэй, Ло Хон, Кон Фаншэн, Хан
Ёнцзинь (CN)

(74) Представитель:

Михайлов А.В. (RU)

(57) Изобретение относится к производным хиназолина формулы (I) и способу их изготовления, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), и к применению этого соединения для получения лекарственного средства для лечения и профилактики опухолей



034573 B1

034573 B1

Настоящее описание относится к производным хиназолина и фармацевтически приемлемым солям, способу их получения, их фармацевтической композиции, а также их применению в профилактике и лечении опухолей.

Предшествующий уровень техники

Во всем мире в настоящее время рак легких является злокачественной опухолью с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Рак легких можно разделить на два основных типа: мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого, где на немелкоклеточный вид рака легкого приходится 80% от общего количества больных раком легкого. Традиционной химиотерапии и лучевой терапии против немелкоклеточного рака легкого не хватает специфичности. С помощью этих методов лечения определенный терапевтический эффект достигается и продолжительность жизни больных продлевается в некоторой степени, однако эти процедуры также вызывают много побочных эффектов. Поэтому целевая терапия, которая имеет возможность предотвратить чрезмерное повреждение нормальных клеток, становится все более и более ценной в научных кругах, исследующих опухоли, и среди широкого круга пациентов. В целевой терапии рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), ингибиторы играют существенную роль.

Рецептор эпидермального фактора роста, рецептор тирозинкиназы являются членом семейства HER/ErbB белков. Семейство HER/ErbB белков включает EGFR, HER2, HER3 и HER4, которые состоят из трех частей: внеклеточный лигандсвязывающий домен, трансмембранный домен, состоящий из одной цепи, и внутриклеточный домен тирозинкиназы. Рецепторы эпидермального фактора роста широко распространены на клеточной поверхности эпителиальных клеток млекопитающих, фибробластов, глиальных клеток, кератиноцитов и т.д. Сигнальные пути рецептора эпидермального фактора роста играют важную роль в физиологических процессах, таких как рост клеток, пролиферация и дифференциация и т.д. Функциональный дефицит белка тирозинкиназы как рецептора эпидермального фактора роста или отклонение от нормы в деятельности или клеточной локализации ключевых факторов в соответствующих сигнальных путях - все это может привести к возникновению опухоли, сахарному диабету, иммунодефициту и сердечно-сосудистым заболеваниям.

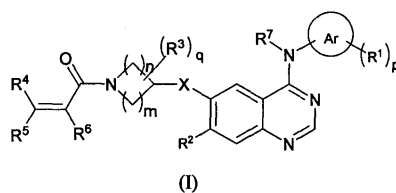
До сих пор препараты, связанные с рецептором эпидермального фактора роста, доступные на рынке, включают в себя Гефитиниб (IRESSA®), Эрлотиниб (Tarceva®), которые являются селективными ингибиторами рецепторов эпидермального фактора роста тирозинкиназы (EGFR-TKI); и Лапатиниб (Tykerb®), который представляет собой EGFR/HER2, двойной ингибитор. Они конкурентно связываются с местом фосфорилирования тирозинкиназы на внутриклеточном сегменте, чтобы блокировать взаимодействие между местом фосфорилирования и АТФ, и ингибировать фосфорилирование тирозина и действовать по течению трансдукции сигнала, а затем подавить рост опухолевых клеток. Среди этих препаратов необратимыми ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста гефитиниб и эрлотиниб показывают благоприятные терапевтические эффекты на больных раком легкого немелкоклеточного вида с мутацией рецептора эпидермального фактора роста; они могут существенно продлить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) пациентов. Тем не менее, недавнее клиническое применение не указывает на безрецидивную выживаемость большинства пациентов, которые имеют положительное изменение рецептора эпидермального фактора роста, оно не более чем на 12-14 месяцев, и вскоре после этого развивается устойчивость к тирозинкиназам, которые упоминались выше.

Текущие исследования показывают, что примерно половина лекарственной устойчивости, образуемая после лечения тирозинкиназами, относится к вторичной мутации (Т790М) в экзоне 20 от рецептора эпидермального фактора роста. В связи с этим несколько необратимых ингибиторов, таких как Afatinib (BIBW-2992), Canertinib (CI-1033), Neratinib (NKI-272), CO-1686, HM781-36B и подобные, развиты; они могут решить проблему лекарственной устойчивости тирозинкиназ, которые было указаны выше. Эти лекарственные молекулы имеют общую структурную функцию, то есть наличие акриламид функциональной группы. Эта функциональная группа может образовывать ковалентную связь с цистеином 773 (Cys 733) в области связывания АТФ рецептора эпидермального фактора роста. Такое ковалентное связывание может необратимо блокировать фосфорилирование рецептора эпидермального фактора роста, и эффективно ингибировать передачу сигнала раковых клеток. Поэтому эти препараты показывают эффективность выше в пробирке и в естественных условиях противоопухолевой активности.

Краткое описание

Настоящее изобретение обеспечивает ряд новых производных хиназолина или их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтической композиции, содержащей эти соединения, а также способ применения таких соединений для профилактики и лечения опухолей.

Настоящее изобретение в одном из своих аспектов относится к производному хиназолина, характеризующемуся общей структурной формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли



в котором

Ar представляет собой фенильную группу;

X выбран из группы, включающей следующие заместители $-NR^8$ - и $-S-$;

n представляет собой целое число 1 или 2;

m представляет собой целое число 1, 2 или 3;

p представляет собой целое число от 0 до 2;

q представляет собой 0;

R^1 выбран из группы, включающей следующие заместители: C_{2-6} алкинильная группа, атом галогена, C_{1-6} алкоксигруппа и C_{1-6} алкилкарбонильная группа, при этом C_{1-6} алкоксигруппа и C_{2-6} алкинильная группа могут быть замещены атомом галогена, цианогруппой, нитрогруппой, C_{1-6} алкоксигруппой, арильной группой, гетероарильной группой или гетероциклоалкильной группой, кроме того, арильная группа, гетероарильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть дополнительно замещены следующими заместителями: атом галогена, цианогруппа, нитрогруппа, C_{1-6} алкильная группа, C_{1-6} алкоксигруппа или C_{1-6} алкилкарбонильная группа;

R^2 выбран из группы, включающей следующие заместители: водород, C_{1-6} алкоксигруппа и гетероциклоалкилоксигруппа и C_{1-6} алкоксигруппа, замещенная C_{1-6} алкоксильной или гетероциклоалкильной группой;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 представляют собой водород;

"арил" относится к полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической ароматической кольцевой группе, имеющей 6-14 атомов углерода;

"гетероарил" относится к моноциклическому или конъюгированному кольцу, которое имеет 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 кольцевых атомов, в котором кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов, выбранных из N, O, S, остальные атомы кольца представляют собой C, и кольцо имеет полностью конъюгированную систему π -электронов.

Упомянутый "гетероциклоалкил" относится к моноциклическому или конъюгированному кольцу, которое имеет 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов в кольце, в котором 1, 2 или 3 атома кольца являются гетероатомами, выбранными из N, O, $S(O)_n$, где n представляет собой 0, 1 или 2, в то время как остальные атомы кольца представляют собой C, такое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным, но не имеющим полностью конъюгированную систему π -электронов.

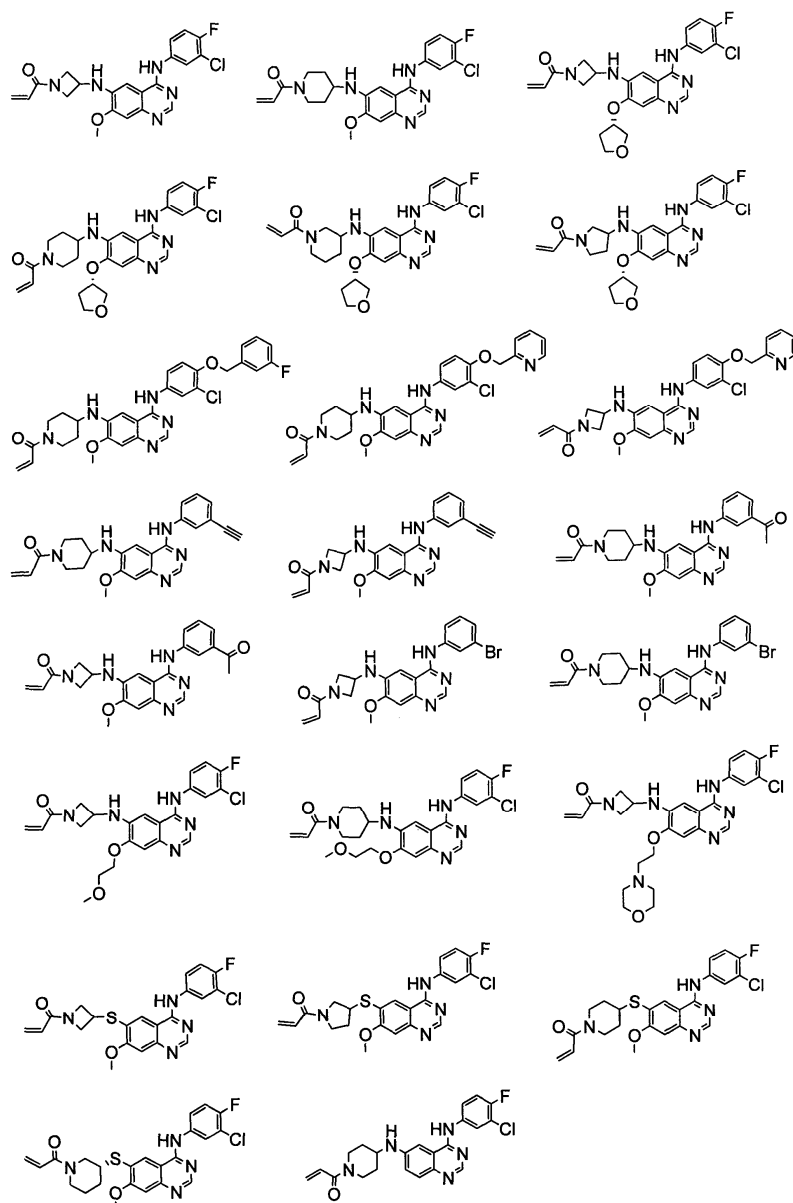
В одном из частных вариантов воплощения изобретения R^1 выбран из группы, включающей следующие заместители: C_{2-6} алкинильная группа, атом галогена, C_{1-6} алкоксигруппа и C_{1-6} алкилкарбонильная группа, при этом C_{1-6} алкоксигруппа может быть замещена арильной группой, гетероарильной группой или гетероциклоалкильной группой, кроме того, арильная группа, гетероарильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть дополнительно замещены посредством следующих заместителей: атом галогена, цианогруппа или нитрогруппа.

В еще одном частном варианте воплощения изобретения R^1 выбран из группы, включающей следующие заместители: C_{2-6} алкинильная группа, атом галогена, замещенная гетероарильной группой C_{1-6} алкоксигруппа, замещенная арильной группой C_{1-6} алкоксигруппа и C_{1-6} алкилкарбонильная группа, в котором арильная группа и гетероарильная группа могут быть дополнительно замещены посредством атома галогена.

В другом частном варианте воплощения изобретения R^1 выбран из группы, включающей следующие заместители: этинильная группа, атом галогена, замещенная пиридинильной группой C_{1-6} алкоксигруппа, замещенная галогенфенильной группой C_{1-6} алкоксигруппа.

В одном частном варианте воплощения изобретения R^2 выбран из группы, включающей следующие заместители: водород, метоксигруппа, тетрагидрофуранилоксигруппа, замещенная метоксигруппой этоксигруппа, замещенная морфолинильной группой этоксигруппа.

В еще одном своем аспекте изобретение относится к производному хиназолина, характеризующемуся любой из следующих структурных формул, или его фармацевтически приемлемой соли

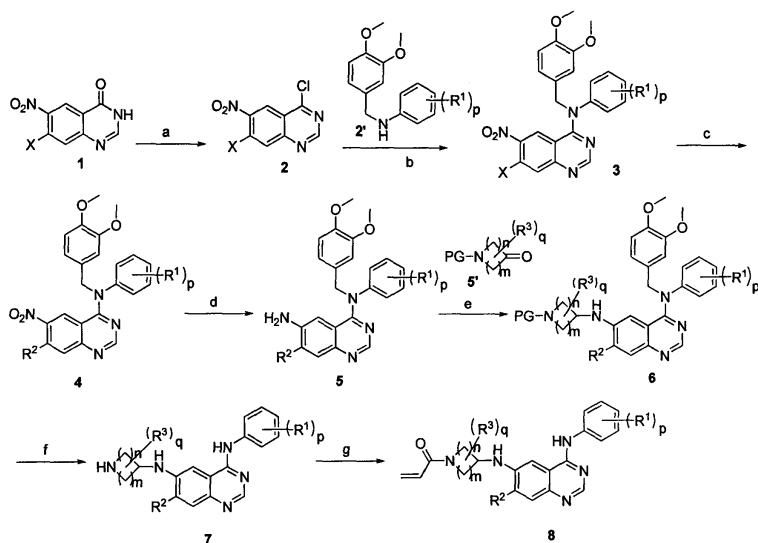


В еще одном своем аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции для профилактики или лечения опухоли, чувствительной к ингибиторам EGFR и/или HER2, содержащей производное хиназолина или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном своем аспекте изобретение относится к применению производного хиназолина или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для профилактики или лечения опухоли, чувствительной к ингибиторам EGFR и/или HER2.

В еще одном своем аспекте изобретение относится к способу получения производных хиназолина формулы (I). Например, согласно схемам 1, 2 или другим подобным методам посредством соединения формул (I) настоящего изобретения могут быть получены

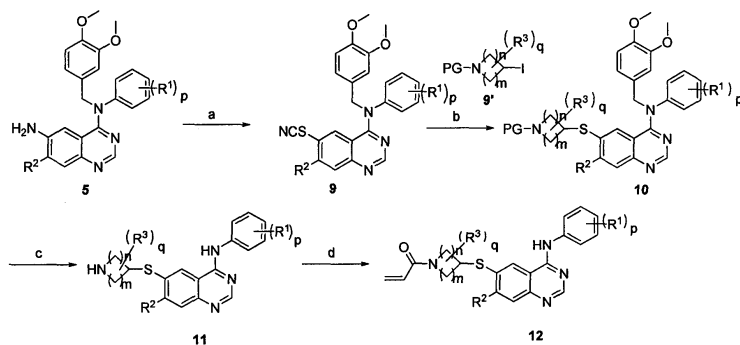
Схема 1



PG представляет собой аминозащитную группу.

При кипении соединение формулы 1 вступает в реакцию с тионилхлоридом, чтобы образовать соединение формулы 2. Соединение формулы 2 и соединение 2' нагревают с дефлегматором в ацетонитриле с получением соединения формулы 3. Соединение формулы 3 вступает в реакцию с R^2N в присутствии трет-бутоксид калия и диметилсульфоксида (ДМСО) с образованием соединения формулы 4. Соединение формулы 4 восстанавливают водородом в присутствии никеля Ренея с получением соединения формулы 5. В присутствии трифторуксусной кислоты или уксусной кислоты и триацетоксиборгидрида натрия соединение формулы 5 вступает в реакцию с соединением формулы 5' с образованием соединения формулы 6. Соединение формулы 6 нагревают до $60^\circ C$ в присутствии трифторуксусной кислоты или в растворе соляной кислоты в метаноле с образованием соединения формулы 7. В присутствии диизопрпиламина и тетрагидрофурана соединение формулы 7 вступает в реакцию с акрилоилхлоридом с образованием соединения формулы 8.

Схема 2



В присутствии нитрита натрия, серной кислоты, тиоцианата калия, хлорида трехвалентного железа и воды соединение формулы 5 вступает в реакцию и образует соединение формулы 9. В присутствии боргидрида натрия карбоната калия и этанола соединение формулы 9 вступает в реакцию с соединением формулы 9' с образованием соединения формулы 10. Соединение формулы 10 нагревают до $60^\circ C$ в присутствии трифторуксусной кислоты с образованием соединения формулы 11. Соединение формулы 11 вступает в реакцию с акрилоилхлоридом с образованием соединения формулы 12.

Схемы выше перечисляют только способы получения части соединений данного изобретения. В соответствии с хорошо известными методиками в данной области, которые основаны на схемах, приведенных выше, специалисты в данной области могут синтезировать соединения по данному изобретению аналогичными методами.

Соединения данного изобретения могут быть асимметричными и иметь, например, один или более стереоизомеров. Если не указано иное, все стереоизомеры включают, например, энантиомеры и диастереомеры. Соединения с асимметричными атомами углерода при обнаружении могут быть выделены в оптически активной чистой форме или в рацемической форме. Оптически активная чистая форма может быть отделена от рацемической смеси или синтезирована с помощью хиральных материалов или хиральных реагентов.

Фармацевтически приемлемые соли производных хиनाзолина формулы (I) могут образовываться путем взаимодействия с неорганической или органической кислотой. Упомянутой органической кисло-

той или неорганической кислотой являются, например, соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, уксусная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, винная кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, пальмитиновая кислота, малеиновая кислота, бензойная кислота, фенилуксусная кислота, коричная кислота, салициловая кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, метилбензолсульфоновая кислота.

Другой аспект данного изобретения относится также к фармацевтической композиции, которая включает соединение формулы I, как оно определено в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемые соли, а также фармацевтически приемлемые носители.

Фармацевтическая композиция по данному изобретению может быть получена путем объединения соединений по данному изобретению и подходящих фармацевтически приемлемых носителей. Например, она может быть получена в виде твердых, полутвердых, жидких или газообразных составов, таких как таблетки, пилюли, капсулы, порошки, гранулы, мази, эмульсии, суспензии, растворы, суппозитории, инъекции, ингаляции, гели, микросферы, аэрозоли и т.д.

Типичные способы введения соединений по данному изобретению, или его фармацевтически приемлемых солей, или его фармацевтической композиции включают, но не ограничиваются следующими разновидностями: пероральное, ректальное, трансмукозальное, энтеральное или местное, подкожное, ингаляционное, парентеральное, сублингвальное, интравагинальное, интраназальное, внутриглазное, внутрибрюшинное, внутримышечное, подкожное, внутривенное. Предпочтительным путем введения является пероральное введение.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть изготовлена с помощью хорошо известных методов в данной области, таких как смешивание, растворение, гранулирование, глазирование, измельчение, эмульгирование, сублимационная сушка и т.д.

Предпочтительный вариант использования фармацевтической композиции - пероральное. Для перорального введения активные соединения могут быть смешаны с фармацевтически приемлемым носителем, известным в данной области, для приготовления фармацевтической композиции. С помощью этих носителей соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде таблеток, пилюль, пастилок, таблеток с сахарным покрытием, капсул, жидкостей, гелей, сиропа, суспензии и тому подобное для перорального введения пациентами.

Композиция для перорального применения может быть получена с помощью обычных методов, в частности смешивания, наполнения и/или прессования. Например, она может быть получена с помощью следующего способа: биологически активные вещества смешивают с твердыми наполнителями; необязательно полученную смесь измельчают, при необходимости добавляют и другие подходящие вспомогательные вещества; затем смесь гранулируют, так что получается ядро таблетки или таблетки с сахарным покрытием. В качестве наполнителей или вспомогательных веществ могут быть использованы, в частности, микрокристаллическая целлюлоза, раствор глюкозы, гуммиарабик, раствор желатина, сахарозы и крахмала; тальк, крахмал, стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота; лактоза, сахароза, крахмал, маннит, сорбит или вторичный кислый фосфат кальция; диоксид кремния; сшитая натрия карбоксиметилцеллюлоза, прежелатинизированный крахмал, крахмала натрий гликолат, альгиновая кислота, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, метилцеллюлоза, агар, карбоксиметилцеллюлоза, сшитый поливинилпирролидон и т.д. По желанию, на ядро таблетки может быть нанесено покрытие, в частности энтеросолюбильное, с помощью хорошо известных в фармацевтике методов.

Фармацевтическая композиция также подходит для парентерального введения: стерильные растворы, суспензии или сублимированные продукты в адекватной форме единичной дозы. Подходящие наполнители, такие как наполнители, буферы или поверхностно-активные вещества, также могут быть использованы.

Другой аспект данного изобретения относится к применению соединения формулы I настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемых солей, или его фармацевтической композиции для изготовления лекарственного средства, для профилактики или лечения опухоли.

Во всех способах применения соединения общей формулы I в соответствии с изобретением введение суточной дозы предпочтительно составляет от 0,01 до 200 мг/кг от массы тела.

Следует также отметить, что, если не указано иное, выражение "или" означает "и/или". Кроме того, термин "включать" и другие формы, такие как "содержат", "содержит" и "иметь", используемые здесь, имеют в настоящем документе неограничительный характер.

Если не указано иное, термины, используемые в настоящем описании, имеют следующие значения:

Термин "галоген" обозначает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор или хлор.

Термин "гидроксильная группа" относится к -ОН.

Термин "тиогруппа" относится к -SH.

Термин "цианогруппа" относится к -CN.

Термин "нитрогруппа" относится к -NO₂.

Термин "алкильная группа" относится к линейной или разветвленной насыщенной алифатической углеводородной группе, которая состоит из атомов углерода и атомов водорода и которая связывается с

остальной частью молекулы посредством простой связи. Например, алкильная группа может иметь 1-6 атомов углерода (C_{1-6} -алкильная группа) и предпочтительно имеют 1-4 атома углерода. Эти не ограничивающие примеры алкильной группы включают, но не ограничиваются: метил, этил, пропил, 2-пропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, неопентил, н-гексил.

Термин "алкоксигруппа" относится к -O- алкильной группе, где алкильная группа является такой же, как определено выше. Алкоксигруппа может иметь 1-6 атомов углерода, предпочтительно 1-4 атома углерода. Эти не ограничивающие примеры алкоксигруппы включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, т-бутокси, н-пентилокси, 2-метилбутокси, неопентилокси, н-гексил.

Термин "алкилтиогруппа" относится к -S-алкильной группе, где алкильная группа является такой же, как определено выше.

Термин "аминогруппа" относится к $-NH_2$.

Термин "моно(алкил)аминогруппа" относится к -NH (алкильной группе), где в алкильной группе определено тоже, что и выше.

Термин "ди(алкил)аминогруппа" относится к -N(алкильной группе)₂, в которой две алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

Термин "циклоалкильная группа" относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической циклической углеводородной группе. Эти неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают в себя, но не ограничиваются: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.д.

Термин "алкенильная группа" относится к линейной или разветвленной алкенильной группе, предпочтительно линейной или разветвленной алкенильной группе, которая имеет 2-6 атомов углерода. Эти не ограничивающие примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются: винил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутил, изобутил.

Термин "алкинильная группа" относится к линейной или разветвленной алкинильной группе, предпочтительно линейной или разветвленной алкинильной группе, которая имеют 2-6 атомов углерода. Алкинильная группа не ограничивается только этими примерами и включает также этинил, 1-пропинил, 2-пропинил.

Термин "арильная группа" относится к полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической ароматической кольцевой группе, которая имеет сопряженную систему π -электронов. Он предпочтительно имеет 6-14 атомов углерода, более предпочтительно имеет 6-12 атомов углерода, наиболее предпочтительно имеет 6 атомов углерода. Арильная группа не ограничивается только этими примерами, также включает фенил, нафтил и антрацен.

Термин "гетероарильная группа" относится к моноциклическому или конъюгированному кольцу, которое имеет 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 кольцевых атомов, в котором кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов, выбранных из N, O, S, в то время как к остальным кольцевым атомам относится C, и кольцо имеет полностью конъюгированную систему π -электронов. Гетероарильная группа предпочтительно имеет 5- или 6-членные кольца, более предпочтительно 5-членные кольца. Эти не ограниченные примеры гетероарильных групп также включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, пиразолил, пиридилил, пиримидинил, пиразинил, хинолинил, изохинолинил, тетразолил, триазолил и триазинил.

Термин "гетероциклоалкильная группа" относится к моноциклическому или конъюгированному кольцу, которое имеет 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов в кольце, в котором 1, 2 или 3 атома кольца являются гетероатомами, выбранными из N, O, S(O)_n (где n представляет собой 0, 1 или 2), в то время как остальные атомы кольца представляют собой C. Такое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным (например, с одной или несколькими двойными связями), но не имеют полностью конъюгированную систему π -электронов. Примеры 3-членной гетероциклической алкильной группы включают, но не ограничиваются: оксиранил, тиепанил, азиридинил. Примеры 4-членной гетероциклической алкильной группы включают, но не ограничиваются: азиридинил, оксетанил, тиетанил. Примеры 5-членной гетероциклической алкильной группы включают, но не ограничиваются: тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, изоксазолидинил, оксазолидинил, имидазолидинил, 1,1-диоксо изотиазолидинил, диазолидинилмочевинил, имидазолидинил, пиразолил тетрагидро, пирролинил, дигидрофуранил. Примеры 6-членной гетероциклической алкильной группы включают пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, морфолинил, пиперазинил, 1,4-тизинил, 1,4-диоксанил, тиоморфолинил, 1,2- или 1,4-дифенил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, дигидротиепанил.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает, что при введении млекопитающим, предпочтительно человеку, соединение по настоящему изобретению может быть достаточным для эффективного лечения заболеваний у млекопитающих (предпочтительно человека). Количество соединения по настоящему изобретению, которое представляет собой "терапевтически эффективное количество", может быть различным в зависимости от природы соединения, состояния и тяжести заболевания, способа введения и возраста млекопитающего, подлежащего лечению.

Термин "лечение" означает, что соединение или формулировка настоящего изобретения вводится, чтобы предотвратить, облегчить или устранить заболевание, или один или несколько симптомов, связанных с указанным заболеванием. И это включает в себя:

(I) чтобы предотвратить возникновение заболевания или болезненного состояния у млекопитающих, в частности, когда такие млекопитающие восприимчивы к болезненному состоянию, но еще не диагностированы как страдающие указанным болезненным состоянием;

(II) для ингибирования заболевания или болезненного состояния секционной, то есть чтобы подавить развитие заболевания или болезненного состояния;

(III) чтобы облегчить болезнь или болезненное состояние, то есть чтобы способствовать регрессии заболевания или болезненного состояния.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, которая содержит одно или более соединений по настоящему изобретению или их соли вместе с носителями, наполнителями и/или разбавителями, принятыми в этой области для доставки биологически активных соединений для организмов (например, человека). Целью фармацевтической композиции является облегчение введения соединения по настоящему изобретению для организмов.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к тем носителям и эксципиентам, которые не оказывают существенного негативного влияния на организм, и не снижают биологическую активность и эффективность активных соединений. "Фармацевтически приемлемые носители" включают в себя, но не ограничиваются: любые носители, наполнители, эксципиенты, смазывающие вещества, подсластители, разбавители, консерванты, красящие вещества/красители, усилители вкуса, поверхностно-активные вещества, увлажняющие агенты, диспергаторы, разрыхлители, суспендирующие агенты, стабилизаторы, изотонические агенты, растворители, эмульгаторы, допускаемые службой по контролю за продуктами и лекарствами, в качестве приемлемых для применения человеком или животными в сельском хозяйстве.

Эксперименты.

Все манипуляции с веществами, чувствительными к влаге или кислороду проводили в атмосфере азота и в предварительно высушенной стеклянной посуде. При этом все исходные материалы были коммерчески доступными.

Для колоночной хроматографии использовали силикагель (200-300 меш) производства Морского Химического Научно-исследовательского института Циндао. Для тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовали хроматографическую пластину с предварительным покрытием (силикагель 60PF254, 0,25 мм), изготовленную корпорацией Мерк.

Для ЯМР-спектроскопии использовали резонансный спектрометр Вариан VNMRS-400. В качестве внутреннего стандарта химического сдвига использовали тетраметилсилан ($TMC = \delta 0,00$). Данные о спектре ядерного магнитного резонанса были записаны в следующем формате: число протонов, пик модели (s - синглет, d - дублет, t - триплет, k - квартет, q - квинтет, m - мультиплет), константа связи (в Гц).

Для жидкостной хроматографии использовали прибор LC серии 1200 компании Эджилент (5 мкм, C18 колоночная хроматография).

Пример 1. Синтез N⁶-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксиназолин-4,6-диамина (соединение E1).

Этап 1. 4-Хлор-7-фтор-6-нитрохиназолин.

7-Фтор-6-нитрохиназолин-4(3H)-он (2,0 г, 9,6 ммоль) с каплей N,N-диметилформамида кипятили с обратным холодильником в течение ночи в тионилхлориде (6 мл) и концентрировали в вакууме. После добавления толуола полученный раствор снова концентрировали в вакууме, так что избыток тионилхлорида удалили; получили соединение, указанное в заголовке (2 г, 92%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,18 (1H, s), 9,05 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,95 (1H, d, J=10,4).

Этап 2. 3-Хлор-N-(3,4-диметоксибензил)-4-фторанилин.

3-Хлор-4-фторанилин (2,9 г, 20 ммоль) и 3,4-диметоксибензальдегид (3,3 г, 20 ммоль) перемешивали в 1,2-дихлорэтаноле (30 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10 г, 50 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь вылили в 100 мл воды, экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили, концентрировали в вакууме и получили соединение, указанное в заголовке (5,5 г, 93%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,94-6,82 (4H, m), 6,63-6,61 (1H, m), 6,45-6,41 (1H, m), 4,18 (2H, s), 3,98 (1H, br), 3,87 (3H, s), 3,86 (3H, s).

Этап 3. N-(3-Хлор-4-фторфенил)-N-(3,4-диметоксибензил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амин.

4-Хлор-7-фтор-6-нитрохиназолин (2,1 г, 9,2 ммоль) и 3-хлор-N-(3,4-диметоксибензил)-4-фторанилин (2,7 г, 9,2 ммоль) добавляли в ацетонитрил (20 мл), кипятили в течение трех часов. После охлаждения раствор карбоната натрия добавляли для нейтрализации. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили, концентрировали в вакууме, получили соединение, указанное в заголовке (3,6 г, 80%).

Этап 4. N-(3-Хлор-4-фторфенил)-N-(3,4-диметоксибензил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин.

Металлический натрий (113 мг, 5,0 ммоль) добавили в безводный метанол (20 мл), перемешали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем были добавлены N-(3-хлор-4-фторфенил)-N-(3,4-диметоксибензил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амин (2,4 г, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C 6 ч. После охлаждения реакцию смесь вылили в 100 мл воды, экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли насыщенным соевым раствором, сушили, концентрировали в вакууме и получали соединение, указанное в заголовке (2,35 г, 94%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,85 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,23-7,19 (2H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 6,84-6,78 (2H, m), 5,35 (2H, s), 4,05 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,83 (3H, s).

Этап 5. N⁴-(3-Хлор-4-фторфенил)-N⁴-(3,4-диметоксибензил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

N-(3-Хлор-4-фторфенил)-N-(3,4-диметоксибензил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин (2,35 г, 4,7 ммоль) и около 0,5 г никеля Ренея были добавлены в тетрагидрофуран (100 мл), замещенный газообразным водородом, перемешивали в атмосфере газообразного водорода (1 атм) в течение ночи при комнатной температуре. Раствор фильтруют, фильтрат концентрируют в вакууме, получают соединение, указанное в заголовке (2 г, 90%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,72 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,09-7,06 (1H, m), 7,00-6,95 (2H, m), 6,86-6,83 (1H, m), 6,79-6,74 (2H, m), 6,33 (1H, s), 5,30 (2H, s), 3,98-3,97 (5H, m), 3,83 (3H, s), 3,78 (3H, s).

Этап 6. Бензиловый эфир 3-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)(3,4-диметоксибензил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбоновой кислоты.

Раствор N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-N⁴-(3,4-диметоксибензил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина (1,10 г, 2,35 ммоль) и бензил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (0,58 г, 2,83 ммоль) смешивали в трифторуксусной кислоте (7 мл) при комнатной температуре 10 мин, затем сразу добавили триацетоксиборгидрид натрия (0,52 г, 2,45 ммоль). Через 0,5 ч от начала реакции были добавлены дополнительные бензил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (0,24 г, 1,17 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,25 г, 1,17 ммоль), и реакцию смесь оставили на 0,5 ч. После того как реакция завершилась, медленно добавляли воду для гашения реакции, и раствор экстрагировали этилацетатом. Полученную органическую фазу последовательно промывали водой, 5%-ным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали этиловым эфиром, фильтровали; получили соединение, указанное в заголовке (1,3 г, 84%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,79 (1H, s), 7,68 (1H, br), 7,31-7,37 (5H, m), 7,05-7,11 (2H, m), 6,86-6,88 (2H, m), 6,79-6,82 (1H, m), 6,73-6,75 (1H, m), 5,77 (1H, s), 5,32 (2H, s), 5,10 (2H, s), 4,83 (1H, d, J=5,6 Hz), 3,83-3,97 (5H, m), 3,83 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,55-3,62 (3H, m).

Этап 7. N⁶-(Азетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Раствор бензил-3-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)(3,4-диметоксибензил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбоксилат (1,2 г, 1,82 ммоль) в трифторуксусной кислоте (8 мл) перемешивали при 70°C 6 ч. Когда реакция была завершена, реакционный раствор охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали этилацетатом, фильтровали и получили трифторацетатную соль соединения, показанного в заголовке (0,74 г, 84%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,50 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,70 (1H, s), 7,95-7,98 (1H, m), 7,65-7,68 (1H, m), 7,52-7,57 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,14 (1H, s), 6,86-6,89 (1H, m), 4,50-4,56 (1H, m), 4,41-4,44 (2H, m), 4,04-4,11 (5H, m).

Этап 8. N⁶-(1-Акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Суспензию трифторацетата из N⁶-(азетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихинолин-4,6-диамин (0,89 г, 1,82 ммоль) и триэтиламин (1 мл) смешивали в тетрагидрофуране (20 мл) при комнатной температуре 30 мин, охлаждали до -40°C, и раствор акрилоилхлорида (166 мг, 1,82 ммоль) медленно по каплям был добавлен в тетрагидрофуран (2 мл). Реакцию проводили еще 30 мин. После того как реакция была завершена, 5%-ный раствор NaHCO₃ медленно добавляли для гашения реакции; затем раствор экстрагировали этилацетатом. Полученную органическую фазу промыли насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. Остаток суспендировали с этилацетатом; получено соединение, указанное в заголовке (0,32 г, 41%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,59 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,83-7,85 (1H, m), 7,57-7,59 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,10-7,15 (1H, m), 6,68 (1H, s), 6,35-6,38 (1H, m), 6,17-6,31 (1H, m), 5,68-5,71 (1H, m), 5,05 (1H, d, J=6,4 Hz), 4,58-4,63 (2H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 4,01-4,03 (4H, m).

Пример 2. Синтез N⁶-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина (соединение E2).

Этап 1. трет-Бутиловый эфир 4-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)(3,4-диметоксибензил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}амино}пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Раствор N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-N⁴-(3,4-диметоксибензил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина (469 мг, 1,0 ммоль) и 4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты (239 мг, 1,2 ммоль) перемешивали в уксусной кислоте (10 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем сразу добавили триацетоксиборгидрид натрия (254 мг, 1,2 ммоль). Через 0,5 ч от начала реакции медленно добавляли воду для гашения реак-

ции. Раствор экстрагировали этилацетатом. Полученную органическую фазу последовательно промыли водой, 5%-ным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии с силикагелем; получили соединение, указанное в заголовке (404 мг, 62%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,57 (1H, s), 7,33-7,27 (2H, m), 7,09 (1H, s), 6,99 (1H, m), 6,84-6,80 (1H, m), 6,81-6,80 (1H, m), 6,79-6,78 (1H, m), 5,99 (1H, m), 5,29 (2H, s), 3,91 (3H, m), 3,85-3,82 (2H, m), 3,64 (3H, m), 3,61 (3H, m), 2,80-2,75 (1H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 1,42-1,37 (11H, m), 1,20-1,17 (2H, m).

Этап 2. N^6 -(Пиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 7, пример 1, соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из продукта, полученного на стадии 1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,62 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,68-8,60 (1H, br), 8,50-8,41 (1H, br), 7,96-7,94 (1H, m), 7,66-7,64 (1H, m), 7,58-7,56 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,20 (1H, s), 6,19-6,17 (1H, m), 4,05 (3H, s), 3,80-3,60 (2H, m), 3,05-2,96 (2H, m), 2,16-2,12 (2H, m), 1,78-1,74 (2H, m).

Этап 3. N^6 -(1-Акрилоилпиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Раствор монотрифторацетатной соли N^6 -(пиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-диметоксихиназолин-4,6-диамина (258 мг, 0,5 ммоль) и триэтиламина (202 мг, 2,0 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После охлаждения до 0°C раствор хлористого акрилоила (54 мг, 0,6 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли по каплям, а затем реакционную смесь оставляли на 30 мин. После того как реакция была завершена, 5%-ный раствор NaHCO_3 медленно добавляли для гашения реакции. Раствор экстрагировали этилацетатом. Полученную органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток отделили с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, получили целевой продукт (150 мг, 66%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,24 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,09-8,08 (1H, m), 7,77-7,74 (1H, m), 7,42-7,40 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,06 (1H, s), 6,85-6,81 (1H, m), 6,10-6,06 (1H, m), 5,66-5,64 (1H, m), 5,32-5,29 (1H, m), 4,41-4,38 (1H, m), 4,09-4,06 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,79-3,78 (1H, m), 3,35-3,34 (1H, m), 2,87-2,84 (1H, m), 2,03-2,01 (2H, m), 1,44-1,41 (2H, m).

Пример 3. Синтез (S)- N^6 -(1-акрилоилазетидин-3-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин (соединение E3).

Этап 1. N-(3-Хлор-4-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амин.

4-Хлор-7-фтор-6-нитрохиназолин (2,28 г, 10 ммоль) и 3-хлор-4-фторанилин (1,46 г, 10 ммоль) растворили в ацетонитриле (50 мл), кипятили, нагревая с обратным холодильником в течение часа. Раствор концентрировали в вакууме с удалением растворителя. Насыщенный карбонат натрия и этилацетат добавляли в остаток. Раствор перемешивали 10 мин, затем отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор концентрировали в вакууме, и удаляли растворитель. Остаток суспендировали диэтиловым эфиром, фильтровали и получили соединение, указанное в заголовке (3,01 г, 90%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,51 (1H, s), 9,58 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 8,73 (1H, s), 8,13 (1H, dd, $J=6,8$ Hz, 2,8 Hz), 7,85 (1H, d, $J=12,4$ Hz), 7,77-7,61 (1H, m), 7,49 (1H, t, $J=9,2$ Hz).

Этап 2. (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)-6-нитрохиназолин-4-амин.

N-(3-Хлор-4-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амин (37,1 г, 0,11 моль) и (S)-3-гидрокситетрагидрофуран (13,6 г, 0,154 моль) растворили в сухом ДМСО (200 мл). трет-Бутоксид калия (30,9 г, 0,275 моль) добавили к остальному; в то же время внутренняя температура поддерживалась на уровне 30°C или ниже на водяной бане. Раствор перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Реакционную смесь выливали в 1,2 л воды, фильтровали с отсасыванием, промывали водой и сушили с получением неочищенного продукта. Сырой продукт затем суспендировали этанолом, отфильтровывая с отсасыванием, чтобы получить соединение, указанное в заголовке (33,4 г, 75%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,08 (1H, s), 9,15 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,11-8,09 (1H, m), 7,77-7,74 (1H, m), 7,43-7,39 (2H, m), 5,41-5,38 (1H, m), 3,96-3,92 (1H, m), 3,87-3,73 (3H, m), 2,33-2,28 (1H, m), 2,06-2,01 (1H, m).

Этап 3. (S)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 5, пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)-6-нитрохиназолин-4-амина.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,55 (1H, s), 7,96-7,93 (1H, m), 7,56-7,51 (1H, m), 7,18-7,13 (3H, m), 6,97 (1H, s), 5,13-5,10 (1H, m), 4,30 (1H, br), 4,13-4,03 (3H, m), 3,96-3,91 (1H, m), 2,39-2,34 (1H, m), 2,26-2,22 (1H, m).

Этап 4. Бензиловый эфир (S)-3-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 6, пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из (S)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-

диамина.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,63 (1H, br), 8,08-8,10 (1H, m), 8,02 (1H, s), 7,69-7,73 (1H, m), 7,31-7,37 (5H, m), 7,15-7,19 (1H, m), 7,00 (1H, s), 6,76 (1H, s), 5,12 (2H, s), 5,03-5,05 (1H, m), 4,52-4,60 (3H, m), 4,30-4,35 (1H, m), 3,91-4,00 (2H, m), 3,74-3,85 (4H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 1,95-2,00 (1H, m).

Этап 5. (S)- N^6 -(азетидин-3-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 7, пример 1, трифторацетат соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из бензилового эфира (S)-3-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (DMFCO-d6): δ 10,80 (1H, s), 9,10 (1H, br), 8,90 (1H, br), 8,69 (1H, s), 7,90-7,93 (1H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 7,50-7,574 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,11 (1H, s), 6,68 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 5,22-2,24 (1H, m), 4,40-4,5 (3H, m), 3,90-4,09 (5H, m), 3,76-3,81 (1H, m), 2,43-2,48 (1H, m), 2,14-2,18 (1H, m).

Этап 6. (S)- N^6 -(1-акрилоилазетидин-3-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 8, пример 1, соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из трифторацетата (S)- N^6 -(азетидина-3-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамина.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,59 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,85-7,87 (1H, m), 7,56-7,59 (1H, m), 7,10-7,15 (2H, m), 6,70 (1H, s), 6,30-6,35 (1H, m), 6,19-6,26 (1H, m), 5,68-5,71 (1H, m), 5,13 (1H, s), 5,01 (1H, d, $J=6,4$ Hz), 4,60-4,63 (2H, m), 4,42-4,46 (1H, m), 4,01-4,19 (5H, m), 3,91-3,94 (1H, m), 2,35-2,41 (1H, m), 2,22-2,29 (1H, m).

Пример 4. Синтез (S)- N^6 -(1-акрилоилпиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамина (соединение E4).

Этап 1. трет-Бутиловый эфир (S)-4-(4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-6-иламино)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 1, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из (S)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамина.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,53 (1H, s), 7,84-7,82 (1H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,18-7,10 (3H, m), 6,62 (1H, s), 5,10-5,09 (1H, m), 4,62 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 4,10-3,88 (6H, m), 3,61-3,57 (1H, m), 3,05-2,98 (2H, m), 2,38-2,07 (4H, m), 1,53-1,43 (1H, m).

Этап 2. (S)- N^6 -(пиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин.

трет-Бутил (S)-4-(4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-6-иламино)пиперидин-1-карбоксилат (1,0 г, 1,79 ммоль) добавляли в 1 М раствор HCl в метаноле (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме, добавили раствор бикарбоната натрия, затем перемешивали в течение часа. Раствор экстрагировали смесью этилацетата и метанола. Органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме; получили соединение, указанное в заголовке (500 мг, 61%).

Этап 3. (S)- N^6 -(1-акрилоилпиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из (S)- N^6 -(пиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамина.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,40 (1H, s), 7,74-7,71 (1H, m), 7,49-7,45 (1H, m), 7,07-7,03 (2H, m), 6,76 (1H, s), 6,56-6,49 (1H, m), 6,25-6,20 (1H, m), 5,66-5,63 (1H, m), 5,01-4,98 (1H, m), 4,55-4,41 (2H, m), 4,00-3,65 (6H, m), 3,28-3,21 (1H, m), 3,00-2,89 (1H, m), 1,53-1,43 (2H, m).

Пример 5. Синтез (S)- N^6 -(1-акрилоилпиперидин-3-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамина (соединение E5).

Этап 1. трет-Бутиловый эфир (S)-3-(4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-6-иламино)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 1, пример 2, соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из (S)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамина и трет-бутилового эфира 3-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,56 (1H, s), 8,26-8,37 (1H, brs), 8,03-8,05 (1H, m), 7,90-7,94 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,12 (1H, t, $J=8,8$ Hz), 6,98 (1H, s), 5,14 (1H, s), 5,02 (1H, s), 4,56-4,60 (1H, m), 3,93-4,06 (4H, m), 3,80-3,90 (2H, m), 3,26-3,33 (1H, m), 2,87-2,94 (1H, m), 2,37-2,47 (1H, m), 2,27-2,32 (1H, m), 2,17-2,22 (2H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Этап 2. (S)- N^6 -(пиперидин-3-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 2, примере 4, соединение, указанное в заголовке,

было синтезировано из трет-бутилового эфира (S)-3-(4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-6-иламино)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Этап 3. (S)-N⁶-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из (S)-N⁶-(пиперидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамина.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,89-9,07 (1H, brs), 8,64 (1H, s), 8,35-8,39 (1H, m), 8,21-8,27 (1H, m), 7,76-7,86 (1H, m), 7,16-7,22 (2H, m), 6,71 (1H, dd, J=17,2 Hz, 10,4 Hz), 6,54 (1H, dd, J=47,2 Hz, 1,2 Hz), 5,89 (1H, dd, J=10,8 Hz, 1,2 Hz), 5,23-5,29 (2H, m), 4,66-4,74 (1H, m), 4,05-4,19 (4H, m), 3,87-3,97 (1H, m), 3,26-3,43 (3H, m), 2,46-2,60 (1H, m), 2,21-2,35 (1H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 1,64-1,78 (2H, m).

Пример 6. Синтез (S)-N⁶-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамина (соединение E6).

Этап 1. трет-Бутил (S)-3-(4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-6-иламино)пирролидина-1-карбоксилат.

Способом, который сходен с описанным в этапе 1, пример 2, соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из трет-бутилового эфира (S)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси) хиназолин-4,6-диамина и 3-оксопирролидин-1-карбоновой кислоты.

Этап 2. (S)-N⁶-(пирролидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 2, пример 4, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из трет-бутилового эфира (S)-3-(4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-6-иламино)пирролидин-1-карбоновой кислоты.

Этап 3. (S)-N⁶-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из (S)-N⁶-(пирролидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамина.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,97-8,57 (1H, m), 8,54-8,48 (1H, m), 7,84-7,76 (1H, m), 7,66-7,62 (1H, m), 7,40-7,20 (1H, m), 7,11-6,98 (2H, m), 6,49-6,32 (2H, s), 5,74-5,67 (1H, s), 5,10-5,09 (1H, s), 4,66-4,63 (1H, m), 4,30-3,20 (8H, m), 2,42-1,91 (3H, m), 1,43-1,42 (1H, m).

Пример 7. Синтез 1-(4-(4-(3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фениламино)-7-метоксихиназолина-6-иламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-он (соединение E7).

Этап 1. 2-Хлор-1-(3-фторбензилокси)-4-нитробензол.

2-Хлор-4-нитрофенол (3,4 г, 20 ммоль), 3-фторбензилхлорид (2,8 г, 20 ммоль) и карбонат калия (3,3 г, 24 ммоль) нагревали в ацетонитриле (30 мл) в течение ночи. Реакционную жидкость вылили в 100 мл воды, экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Сырой продукт промыли петролейным эфиром, фильтровали и сушили; получили соединение, указанное в заголовке (3,2 г, 57%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,35 (1H, d, J=2,8 Hz), 8,17-8,14 (1H, m), 7,44-7,38 (1H, m), 7,25-7,19 (2H, m), 7,10-7,06 (1H, m), 7,03 (1H, d, J=9,2 Hz), 5,26 (2H, s).

Этап 2. 3-Хлор-4-(3-фторбензилокси)анилин.

2-Хлор-1-(3-фторбензилокси)-4-нитробензол (3,2 г, 11,4 ммоль), порошок цинка (4,5 г, 68,4 ммоль) и хлорид аммония (1,52 г, 28,5 ммоль) при перемешивании добавляли в раствор этанола (60 мл) в воде (10 мл). Полученную жидкость перемешивали при 60°C в течение ночи. Затем реакционную жидкость выливали в 200 мл воды, экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором соли и сушили. Растворитель удаляли в вакууме. Получили соединение, указанное в заголовке (2,8 г, 98%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,36-7,30 (1H, m), 7,22-7,18 (2H, m), 7,02-6,97 (1H, m), 6,79-6,76 (2H, m), 6,52-6,49 (1H, m), 5,03 (2H, s), 3,49 (2H, br).

Этап 3. N-(3-Хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин.

3-Хлор-4-(3-фторбензилокси)анилин (2,82 г, 11,1 ммоль) и 4-хлор-7-метокси-6-нитрохиназолин (2,68 г, 11,2 ммоль) добавили в изопропиловый спирт (30 мл), перемешивали при 60°C три часа. Затем раствор фильтровали, промывали изопропанолом и сушили; получили соединение, указанное в заголовке (4,8 г, 95%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,94 (1H, br), 9,33 (1H, s), 8,79 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,64-7,61 (1H, m), 7,47-7,40 (2H, m), 7,31-7,27 (3H, m), 7,18-7,13 (1H, m), 5,25 (2H, s), 4,06 (3H, s).

Этап 4. N⁴-(3-Хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Жидкую смесь N-(3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амина (4,8 г, 10,5 ммоль), порошка железа (3,54 г, 63 ммоль), уксусной кислоты (6 мл) и этанола (60 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Затем полученную смесь выливали в 300 мл воды, фильтровали с получени-

ем неочищенного продукта. Сырой продукт промывали этилацетатом, фильтровали и сушили; получили соединение, указанное в заголовке (3,8 г, 85%).

^1H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,70 (1H, br), 8,68 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,59-7,45 (3H, m), 7,32-7,30 (3H, m), 7,19-7,16 (2H, m), 5,93 (2H, br), 5,29 (2H, s), 4,02 (3H, s).

Этап 5. трет-Бутиловый эфир 4-(4-(3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 1, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N⁴(3-хлор-4-(3-фторбензилокси) фенила)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина.

^1H ЯМР (CDCl₃): δ 8,47 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,58-7,55 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,26-7,22 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,06-7,01 (1H, m), 6,97 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,71 (1H, br), 5,16 (2H, s), 4,68 (1H, d, J=8,0 Hz), 4,10-4,05 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,68 (1H, br), 3,11-3,04 (2H, m), 2,15-2,11 (2H, m), 1,52-1,43 (11H, m).

Этап 6. N⁴-(3-Хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил)-7-метокси-N⁶-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 2, пример 4, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из трет-бутилового эфира 4-(4-(3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,62 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,55 (1H, s), 7,49-7,43 (1H, m), 7,33-7,29 (2H, m), 7,23-7,14 (2H, m), 7,05 (1H, s), 5,23 (2H, s), 5,14 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,04-4,00 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,12-3,09 (2H, m), 2,92-2,86 (2H, m), 2,05-2,01 (2H, m), 1,53-1,50 (2H, m).

Этап 7. 1-(4-(4-(3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-он.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N⁴-(3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил)-7-метокси-N⁶-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамина.

^1H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,14 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,67-7,64 (1H, m), 7,32-7,23 (4H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 7,06 (1H, s), 6,87-6,80 (1H, m), 6,12-6,07 (1H, m), 5,68-5,65 (1H, m), 5,27 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,24 (1H, s), 4,44-4,38 (1H, m), 4,12-4,07 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,81-3,77 (1H, m), 2,92-2,83 (1H, m), 2,07-2,02 (2H, m), 1,46-1,40 (2H, m).

Пример 8 Синтез 1-(4-(4-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-он (соединение E8).

Этап 1. 2-((2-Хлор-4-нитрофенокси)метил)пиридин.

2-Хлор-4-нитрофенол (3,4 г, 20 ммоль), 2-хлорметил пиридин (3,4 г, 21 ммоль), карбонат калия (3,3 г, 24 ммоль) и иодид натрия (3,0 г, 20 ммоль) нагревали в ацетонитриле (30 мл) в течение ночи. Реакционный раствор выливали в 100 мл воды, экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили, упаривали на роторном испарителе, чтобы получить сырой продукт. Сырой продукт промывали петролейным эфиром, фильтровали и сушили; получили соединение, указанное в заголовке (3,9 г, 74%).

^1H ЯМР (CDCl₃): δ 8,63 (1H, d, J=4,8 Hz), 8,34 (1H, d, J=2,8 Hz), 8,16-8,14 (1H, m), 7,79-7,76 (1H, m), 7,62-7,60 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,11 (1H, d, J=9,2 Hz), 5,49 (2H, s).

Этап 2. 3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)анилин.

2-((2-Хлор-4-нитрофенокси)метил)пиридин (3,9 г, 15 ммоль), порошок цинка (5,8 г, 88 ммоль) и хлорид аммония (2,4 г, 44 ммоль) добавляли в смешанный раствор этанола (60 мл) и воды (10 мл). Смешанный раствор перемешивали при 60°C в течение ночи. Затем реакционный раствор выливали в 200 мл воды, экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили. Растворитель удаляли в вакууме и получили соединение, указанное в заголовке (3,4 г, 98%).

^1H ЯМР (CDCl₃): δ 8,57 (1H, d, J=4,8 Hz), 7,75-7,70 (1H, m), 7,65-7,63 (1H, m), 7,23-7,20 (1H, m), 6,81 (1H, d, J=9,2 Hz), 6,77 (1H, d, J=2,8 Hz), 5,18 (2H, s), 3,48 (2H, br).

Этап 3. N-(3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин.

3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)анилин (3,5 г, 14 ммоль), 4-хлор-7-метокси-6-нитрохиназолин (3,4 г, 14 ммоль) добавили в изопропанол (40 мл), перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Затем раствор фильтровали; осадок на фильтре промывали изопропанолом, сушили и получили соединение, указанное в заголовке (5,6 г, 92%).

^1H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,91 (1H, br), 9,34 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,63 (1H, d, J=4,4 Hz), 7,97-7,91 (2H, m), 7,68-7,61 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,44-7,40 (1H, m), 7,34 (1H, d, J=9,2 Hz), 5,34 (2H, s), 4,09 (3H, s).

Этап 4. N⁴-(3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Жидкую смесь N-(3-хлор-4-(пиридин-2-ил-метокси)фенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амина (5,6 г, 13 ммоль), порошка железа (4,5 г, 81 ммоль), уксусную кислоту (8 мл) и этанол (60 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Затем смешанный раствор выливали в 300 мл воды, фильтровали с получением неочищенного продукта. Сырой продукт промывали этилацетатом, фильтровали и сушили; получили соединение, указанное в заголовке (4,5 г, 86%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,66 (1H, br), 8,67 (1H, s), 8,59 (1H, d, $J=4,4$ Hz), 7,90-7,84 (2H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,38-7,35 (1H, m), 7,30 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 7,15 (1H, s), 5,92 (2H, br), 5,31 (2H, s), 4,00 (3H, s).

Этап 5. трет-Бутиловый эфир 4-(4-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 1, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N^4 -(3-хлор-4-(пиридина-2-илметокси)фенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,60 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 8,50 (1H, s), 7,77-7,73 (2H, m), 7,66 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,49-7,46 (1H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,00 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 6,61 (1H, br), 5,28 (2H, s), 4,64 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 4,08-3,98 (5H, m), 3,62-3,59 (1H, m), 3,06-3,00 (2H, m), 2,11-2,07 (2H, m), 1,49-1,46 (11H, m).

Этап 6. N^4 -(3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-метокси- N^6 -(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 2, пример 4, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из трет-бутил-4-(4-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Этап 7. 1-(4-(4-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-он.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N^4 -(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-метокси- N^6 -(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамина.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,60 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 8,47 (1H, s), 7,78-7,74 (2H, m), 7,66-7,64 (1H, m), 7,49-7,47 (1H, m), 7,26-7,24 (1H, m), 7,16 (1H, s), 6,97 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 6,79 (1H, br), 6,63-6,56 (1H, m), 6,32-6,27 (1H, m), 5,72-5,69 (1H, m), 5,26 (2H, s), 4,65 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 4,55-4,50 (1H, m), 4,01-3,95 (4H, m), 3,76-3,74 (1H, m), 3,36-3,29 (1H, s), 3,08-3,00 (1H, m), 2,22-2,14 (2H, m), 1,52-1,46 (2H, m).

Пример 9. Синтез 1-(3-(4-(3-хлор-4-(пиридина-2-илметокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)азетидин-1-ил)проп-2-ен-он (соединение E9).

Этап 1. Бензиловый эфир 3-(4-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)азетидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 6, пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N^4 -(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина.

Этап 2. N^4 -(3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-метокси- N^6 -(азетидин-3-ил)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 7, пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из бензилового эфира 3-(4-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)азетидин-1-карбоновой кислоты.

Этап 3. 1-(3-(4-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)азетидин-1-ил)проп-2-ен-он.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N^4 -(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-метокси- N^6 -(азетидин-3-ил)хиназолин-4,6-диамина.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,58 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 8,45 (1H, s), 8,30 (1H, br), 7,77-7,75 (2H, m), 7,64-7,62 (1H, m), 7,51-7,48 (1H, m), 7,26-7,24 (1H, m), 7,18 (1H, s), 6,92 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 6,79 (1H, s), 6,35-6,30 (1H, m), 6,22-6,15 (1H, m), 5,69-5,66 (1H, m), 5,23 (2H, s), 5,05 (1H, d, $J=6,8$ Hz), 4,69-4,53 (3H, m), 4,08-4,04 (1H, m), 3,99-3,95 (4H, m).

Пример 10. Синтез N^6 -(1-акрилоилпиперидин-4-ил)- N^4 -(3-этилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин (соединение E10).

Этап 1. N-(3-Этилфенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин.

4-Хлор-7-метокси-6-нитрохиназолин (1,00 г, 4,17 ммоль) добавили в раствор 3-этиланилина (0,49 г, 4,17 ммоль) в изопропиловый спирт (15 мл), нагревая в течение часа. После того как реакция была завершена раствор охладили и фильтровали, получили соединение, указанное в заголовке (1,12 г, 84%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,08 (1H, br), 9,47 (1H, s), 8,89 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,79-7,82 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,47-7,52 (1H, m), 7,37-7,40 (1H, m), 4,27 (1H, s), 4,10 (3H, s).

Этап 2. N^4 -(3-Этилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

При комнатной температуре насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) медленно по каплям добавляли в суспензию порошка железа (1,00 г, 17,9 ммоль) и N-(3-этилфенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин (1,12 г, 3,5 ммоль) в этанол (30 мл). Когда добавление было закончено, температуру медленно повышали, и полученную смесь нагревали в течение 4 ч. После того как реакция была завершена, смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток добавляли в N,N-диметилформамид (40 мл), затем перемешивали в течение 30 мин, фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концен-

трировали при пониженном давлении до сушки. Остаток суспендировали водой, фильтровали, промывали водой и сушили, затем был получен желтый твердый продукт (0,78 г, 86%).

^1H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,77 (1H, br), 8,49 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,81-7,84 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,37-7,41 (1H, m), 7,20-7,23 (1H, m), 7,12 (1H, s), 5,56 (2H, br), 4,19 (1H, s), 3,99 (3H, s).

Этап 3. Бензил 4-[[4-(3-этинилфениламино)-7-метоксихиназолин-6-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат.

Способом, который сходен с описанным в этапе 6, пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из бензилового эфира N⁴-(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина и 4-охопиперидин-1-карбоновой кислоты.

Этап 4. N⁴-(3-Этинилфенил)-7-метокси-N⁶-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамин.

40%-ный водный раствор гидроксида калия (4 мл) добавляли в раствор бензилового эфира 4-[[4-(3-этинилфениламино)-7-метоксихиназолин-6-ил]амино]пиперидин-1-карбоновой кислоты (200 мг, 0,39 ммоль) в этаноле (5 мл), нагретом до 100°C, и перемешивали в течение 3 ч. Когда реакция завершилась, медленно добавляли воду, затем экстрагировали этилацетатом. Полученную органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали этиловым эфиром, фильтровали, и было получено соединение, указанное в названии (116 мг, 79%).

^1H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,17 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,89-7,91 (1H, m), 7,36-7,40 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,16-7,19 (1H, m), 7,09 (1H, s), 5,10 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,19 (1H, s), 3,98 (3H, s), 3,62-3,72 (1H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 2,64-2,71 (2H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 1,30-1,40 (2H, m).

Этап 5. N⁶-(1-Акрилоилпиперидин-4-ил)-N⁴-(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N⁴-(3-этинилфенил)-7-метокси-N⁶-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамина.

^1H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,13 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,90-7,93 (1H, m), 7,37-7,41 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,18-7,21 (1H, m), 7,10 (1H, s), 6,81-6,89 (1H, m), 6,09-6,13 (1H, m), 5,66-5,70 (1H, m), 5,34 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,40-4,44 (1H, m), 4,19 (1H, s), 4,08-4,13 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,81-3,88 (1H, m), 2,82-2,91 (2H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 1,40-1,48 (2H, m).

Пример 11. Синтез N⁶-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин (соединение E11).

Этап 1. Бензиловый эфир 3-[[4-(3-этинилфениламино)-7-метоксихиназолин-6-ил]амино]азетидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 6, пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N⁴-(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина.

^1H ЯМР (CDCl₃): δ 8,54 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,71-7,73 (1H, m), 7,22-7,38 (8H, m), 7,14 (1H, s), 6,44 (1H, s), 5,10 (2H, s), 5,01-5,04 (1H, m), 4,43-4,49 (2H, m), 4,32-4,40 (1H, m), 3,99 (1H, s), 3,96 (3H, s), 3,89-3,94 (2H, m).

Этап 2. N⁶-(Азетидин-3-ил)-N⁴-(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 7, пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из бензилового эфира 3-[[4-(3-этинилфениламино)-7-метоксихиназолин-6-ил]амино]азетидин-1-карбоновой кислоты.

Этап 3. N⁶-(1-Акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N⁶-(азетидин-3-ил)-N⁴-(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина.

^1H ЯМР (CD₃OD): δ 8,40 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,70-7,72 (1H, m), 7,31-7,38 (2H, m), 7,24-7,27 (1H, m), 7,04 (1H, s), 6,34-6,38 (1H, m), 6,22-6,27 (1H, m), 5,72-5,75 (1H, m), 4,80-4,82 (2H, m), 4,54-4,58 (2H, m), 4,20-4,23 (1H, m), 3,98-4,03 (4H, m).

Пример 12. Синтез N⁴-(3-ацетилфенил)-N⁶-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина (соединение E12).

Этап 1. N⁴-(3-Ацетилфенил)-7-метокси-N⁶-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 1, пример 10, N-(3-ацетилфенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин был получен из 4-хлор-7-метокси-6-нитрохиназолина и 3-ацетиланилина. Затем, следуя методам в этапах 2-4, примеру 10, получили соединение, указанное в заголовке.

Этап 2. N⁴-(3-Ацетилфенил)-N⁶-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N⁴-(3-ацетилфенил)-7-метокси-N⁶-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамина.

^1H ЯМР (CDCl₃): δ 8,58 (1H, s), 8,20-8,22 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,69-7,72 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,18-7,21 (2H, m), 6,59-6,62 (2H, m), 6,28-6,333 (1H, m), 5,70-5,75 (1H, m), 4,69 (1H, d, J=7,2 Hz), 4,50-4,57 (1H, m), 4,00-4,03 (4H, m), 3,73-3,80 (1H, m), 3,34-3,42 (1H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,17-2,24 (2H, m), 1,40-1,48 (2H, m).

Пример 13. Синтез N⁴-(3-ацетилфенил)-N⁶-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина (соединение E13).

Этап 1. N⁴-(3-Ацетилфенил)-N⁶-(азетидин-3-ил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 2, пример 10, N-(3-ацетилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин получили из N-(3-ацетилфенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амина. Затем следуя методу, описанному в этапах 6 и 7, пример 1, было синтезировано соединение, указанное в заголовке.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,85 (1H, s), 9,24 (1H, br), 8,98 (1H, br), 8,75 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,96-8,00 (1H, m), 7,90-7,94 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,25 (1H, s), 6,95-6,98 (1H, m), 4,50-4,56 (1H, m), 4,41-4,44 (2H, m), 4,04-4,11 (5H, m).

Этап 2. N⁴-(3-Ацетилфенил)-N⁶-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N⁴-(3-ацетилфенил)-N⁶-(азетидин-3-ил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,60 (1H, s), 8,14-8,20 (2H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 6,64 (1H, s), 6,31-6,36 (1H, m), 6,17-6,25 (1H, m), 5,66-5,70 (1H, m), 5,13 (1H, d, J=6,8 Hz), 4,50-4,73 (3H, m), 3,90-4,12 (4H, m), 2,62 (3H, s).

Пример 14. Синтез N⁶-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-фенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина (соединение E14).

Этап 1. N-(3-Бромфенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 1, пример 3, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из 4-хлор-7-метокси-6-нитрохиназолина и 3-броманилина.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,10 (1H, br), 9,43 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,04-8,05 (1H, m), 7,74-7,78 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,38-7,44 (2H, m), 4,07 (3H, s).

Этап 2. N⁴-(3-Бромфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 4, пример 7, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N-(3-бромфенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амина.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,09 (1H, br), 8,57 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,72-7,75 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,30-7,38 (2H, m), 7,13 (1H, s), 5,62 (2H, br), 3,97 (3H, s).

Этап 3. Бензиловый эфир 3-{{4-(3-бромфениламино)-7-метоксихиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 6, пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N⁴-(3-бромфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина.

Этап 4. N⁶-(Азетидин-3-ил)-N⁴-(3-бромфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 7, пример 1, трифторацетат соединения, указанного в заголовке, был синтезирован из бензинового эфира 3-{{4-(3-бромфениламино)-7-метоксихиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,40 (1H, br), 8,97 (1H, br), 8,72 (1H, br), 8,66 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,68-7,71 (1H, m), 7,38-7,45 (2H, m), 7,16-7,19 (2H, m), 6,80-6,82 (1H, m), 4,44-4,56 (1H, m), 4,38-4,43 (2H, m), 3,99-4,08 (5H, m).

Этап 5. N⁶-(1-Акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-бромфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из трифторацетата N⁶-(азетидин-3-ил)-N⁴-(3-бромфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,23 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,82-7,85 (1H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,22-7,25 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,03 (1H, s), 6,30-6,38 (2H, m), 6,07-6,12 (1H, m), 5,62-5,67 (1H, m), 4,65-4,68 (1H, m), 4,38-4,51 (2H, m), 4,09-4,13 (1H, m), 3,90-3,96 (4H, m).

Пример 15. Синтез N⁶-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-N⁴-(3-бромфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина (соединение E15).

Этап 1. Бензиловый эфир 4-{{4-(3-бромфениламино)-7-метоксихиназолин-6-ил}амино}пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 10, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N⁴-(3-бромфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,42 (1H, br), 8,44 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=8,0), 7,29-7,39 (8H, m), 7,11 (1H, s), 5,40-5,42 (1H, m), 5,10 (2H, s), 4,04-4,08 (2H, m), 3,99 (3H, s), 3,75-3,81 (1H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 4,42-1,48 (2H, m).

Этап 2. N⁴-(3-Бромфенил)-7-метокси-N⁶-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 7, пример 1, трифторацетат соединения, указанное в заголовке, было синтезировано из бензинового эфира 4-{{4-(3-бромфениламино)-7-метоксихиназолин-6-ил}амино}пиперидин-1-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,40 (1H, br), 8,70 (1H, s), 8,61 (1H, br), 8,44 (1H, br), 7,97 (1H, s), 7,72-7,74 (1H, m), 7,42-7,498 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,19 (1H, s), 6,02-6,05 (1H, m), 4,04 (3H, s), 3,75-3,80 (1H, m), 3,32-3,38 (2H, m), 2,98-3,04 (2H, m), 2,12-2,18 (2H, m), 1,70-1,81 (2H, m).

Этап 3. N⁶-(1-Акрилоилпиперидин-4-ил)-N⁴-(3-бромфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из трифторацетата N⁴-(3-бромфенил)-7-метокси-N⁶-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамина.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,26 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,86-7,90 (1H, m), 7,25-7,37 (3H, m), 7,10 (1H, s), 6,82-6,89 (1H, m), 6,09-6,14 (1H, m), 5,66-5,70 (1H, m), 5,37 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,39-4,45 (1H, m), 4,09-4,13 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,79-3,88 (1H, m), 3,21-3,27 (1H, m), 2,83-2,92 (1H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 1,41-1,50 (2H, m).

Пример 16. Синтез N⁶-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамина (соединение E16).

Этап 1. N-(3-Хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)-6-нитрохиназолин-4-амин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 2, пример 3, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина и 2-метоксиэтанола.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,13 (1H, s), 9,18 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,14 (1H, dd, J=6,8 Hz, 2,4 Hz), 7,75-7,79 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,45 (1H, t, J=9,2 Hz), 4,42 (2H, t, J=4,8 Hz), 3,72 (2H, t, J=4,8 Hz), 3,32 (3H, s).

Этап 2. N⁴-(3-Хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 5, пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)-6-нитрохиназолин-4-амина.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,38 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,17 (1H, dd, J=6,8 Hz, 2,4 Hz), 7,77-7,81 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,37 (1H, t, J=9,2 Hz), 7,10 (1H, s), 5,29 (2H, s), 4,28 (2H, t, J=4,4 Hz), 3,77 (2H, t, J=4,4 Hz), 3,34 (3H, s).

Этап 3. Бензиловый эфир 3-{[4-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-6-ил]амино}азетидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 6, пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамина.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,54 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J=6,8 Hz, 2,4 Hz), 7,48-7,52 (1H, m), 7,29-7,37 (5H, m), 7,18 (1H, s), 7,15 (1H, t, J=8,8 Hz), 6,37 (1H, s), 5,09-5,13 (3H, m), 4,47 (2H, dd, J=9,2 Hz, 7,2 Hz), 4,25-4,38 (3H, m), 3,96 (2H, dd, J=9,2 Hz, 4,8 Hz), 3,83 (2H, t, J=4,8 Hz), 3,46 (3H, s).

Этап 4. N⁶-(Азетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 7, пример 1, бензиловый эфир 3-{[4-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-6-ил]амино}азетидин-1-карбоновой кислоты был синтезирован из трифторацетата соединения, указанного в заголовке.

Этап 5. N⁶-(1-Акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 8, пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N⁶-(азетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамина.

¹H ЯМР (ДМСО): δ 9,27 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,08 (1H, dd, J=6,8 Hz, 2,4 Hz), 7,75-7,79 (1H, m), 7,42 (1H, t, J=9,2 Hz), 7,14 (1H, s), 7,04 (1H, s), 6,36 (1H, dd, J=17,2 Hz, 10,4 Hz), 6,16 (1H, d, J=6,8 Hz), 6,11 (1H, dd, J=16,4 Hz, 2,4 Hz), 5,66 (1H, dd, J=10,4 Hz, 2,4 Hz), 4,71 (1H, t, J=8,0 Hz), 4,41-4,53 (2H, m), 4,31 (2H, t, J=4,8 Hz), 4,13-4,16 (1H, m), 3,93-3,97 (1H, m), 3,79 (2H, t, J=4,8 Hz), 3,34 (3H, s).

Пример 17. Синтез N⁶-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамина (соединение E17).

Этап 1. трет-Бутиловый эфир 4-{[4-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-6-ил]амино}пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Раствор N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамина (100 мг, 0,28 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты (167 мг, 0,84 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (178 мг, 0,84 ммоль). После 1 ч реакции медленно добавили воду, чтобы остановить реакцию, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Полученную органическую фазу последовательно промывали водой, 5%-ным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии с силикагелем; получали соединение, указанное в заголовке (85 мг, 56%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,52 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J=6,8 Hz, 2,4 Hz), 7,51-7,55 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,16 (1H, t, J=8,8 Hz), 6,57 (1H, s), 4,72-4,76 (1H, brs), 4,29 (2H, t, J=4,4 Hz), 4,02-4,11 (2H, m), 3,82 (2H, t, J=4,4 Hz), 3,57-3,64 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,01-3,08 (2H, m), 2,08-2,03 (2H, m), 1,45-1,53 (1H, m).

Этап 2. N⁶-(Пиперидин-4-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 2, пример 4, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из трет-бутиловый эфир 4-{[4-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-6-ил]амино}пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Этап 3. N⁶-(1-Акрилоилпиперидин-4-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-

4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N⁶-(пиперидин-4-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамина.

¹H ЯМР (ДМСО): δ 9,68-9,75 (1H, brs), 8,40 (1H, s), 8,08 (1H, dd, J=6,8 Hz, 2,4 Hz), 7,75-7,79 (1H, m), 7,42 (1H, t, J=8,8 Hz), 7,40 (1H, s), 7,11 (1H, s), 6,82 (1H, dd, J=16,8 Hz, 10,8 Hz), 6,08 (1H, dd, J=16,8 Hz, 2,4 Hz), 5,65 (1H, dd, J=10,8 Hz, 2,4 Hz), 5,21 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,37-4,42 (1H, m), 4,28 (2H, t, J=4,4 Hz), 4,05-4,10 (1H, m), 3,82-3,91 (1H, m), 3,76 (2H, t, J=4,4 Hz), 3,31 (3H, s), 3,20-3,26 (1H, m), 2,85-2,92 (1H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 1,35-1,46 (2H, m).

Пример 18. Синтез N⁶-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-4,6-диамина (соединение E18).

Этап 1. N-(3-Хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)-6-нитрохиназолин-4-амин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 2, пример 3, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина и 2-морфолинэтанола.

¹H ЯМР (ДМСО): δ 10,17 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,14 (1H, dd, J=6,8 Hz, 2,4 Hz), 7,76-7,80 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,45 (1H, t, J=9,2 Hz), 4,41 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,54-3,56 (4H, m), 2,76 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,49-2,52 (4H, m).

Этап 2. N⁴-(3-Хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 5, пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)-6-нитрохиназолин-4-амина.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,36 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,15 (1H, dd, J=7,2 Hz, 2,8 Hz), 7,75-7,79 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,36 (1H, t, J=9,2 Hz), 7,09 (1H, s), 5,29 (2H, s), 4,25 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,55-3,57 (4H, m), 2,79 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,48-2,50 (4H, m).

Этап 3. Бензиловый эфир 3-{{4-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 6, пример 1, получили соединение, показанное в заголовке, синтезированное из N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-4,6-диамина.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,36-9,39 (1H, brs), 8,38 (1H, s), 8,11-8,13 (1H, m), 7,79-7,84 (1H, m), 7,43 (1H, t, J=9,2 Hz), 7,30-7,39 (5H, m), 7,16 (1H, s), 7,13 (1H, s), 6,06-6,14 (1H, brs), 5,07 (2H, s), 4,41-4,48 (3H, m), 4,31 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,90-4,01 (2H, m), 3,56-3,64 (4H, m), 2,86 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,50-2,54 (4H, m).

Этап 4. N⁶-(Азетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 7, пример 1, трифторацетат соединения, указанного в заголовке, был синтезирован из бензинового эфира 3-{{4-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,32-10,47 (1H, brs), 9,14-9,24 (1H, brs), 9,03-9,12 (1H, brs), 8,63 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J=6,8 Hz, 2,4 Hz), 7,65-7,70 (1H, m), 7,49 (1H, t, J=9,2 Hz), 7,31 (1H, s), 7,17 (1H, s), 6,91-6,95 (1H, brs), 4,51-4,64 (3H, m), 4,39-4,48 (2H, m), 4,08-4,16 (2H, m), 3,40-3,97 (10H, m).

Этап 5. N⁶-(1-Акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из трифторацетата N⁶-(азетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-4,6-диамина.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,47 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,14 (1H, dd, J=6,8 Hz, 2,4 Hz), 7,82-7,86 (1H, m), 7,41 (1H, t, J=9,2 Hz), 7,18 (1H, s), 7,14 (1H, s), 6,35 (1H, dd, J=13,2 Hz, 9,2 Hz), 6,11 (1H, dd, J=13,2 Hz, 2,4 Hz), 5,66 (1H, dd, J=10,0 Hz, 2,4 Hz), 4,72 (1H, t, J=7,6 Hz), 4,52-4,59 (1H, m), 4,43 (1H, t, J=7,6 Hz), 4,27-4,36 (2H, m), 4,09-4,17 (1H, m), 3,92-3,99 (1H, m), 3,53-3,68 (4H, m), 2,77-2,90 (2H, m), 2,50-2,58 (4H, m).

Пример 19. Синтез 6-(1-акрилоилазетидин-3-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин (соединение E19).

Этап 1. N-(3-Хлор-4-фторфенил)-N-(3,4-диметоксибензил)-7-метокси-6-тиоцианатохиназолин-4-амин.

При температуре 0°C N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-N⁴-(3,4-диметоксибензил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин (0,25 г, 0,5 ммоль) медленно добавляли в 30%-ную серную кислоту (3 г), перемешивали в течение 30 мин, чтобы сделать его полностью растворимым. Медленно добавили нитрит натрия (0,072 г, 1 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 0°C еще 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. При комнатной температуре раствор, указанный выше, медленно добавляли по каплям в 30 мл водный раствор тиоцианата калия (0,5 г, 5 ммоль) и хлорида железа (0,25 г, 1,5 ммоль) при интенсивном перемешивании. После добавления раствор дополнительно перемешивали в течение ночи, фильтровали с отсасыванием, промывали водой и сушили. Было получено желтое соеди-

нение, указанное в заголовке (0,25 г, 92%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,03 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,44 (1H, t, J=8,0Hz), 7,29-7,38 (2H, m), 7,24 (1H, s), 6,92 (1H, s), 6,81 (1H, s), 5,48 (3H, s), 4,05 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,66 (3H, s).

Этап 2. трет-Бутиловый эфир 3-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)(3,4-диметоксибензил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}тио}азетидин-1-карбоновой кислоты.

Боргидрид натрия (16 мг, 0,43 ммоль) добавляли к раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-N-(3,4-диметоксибензил)-7-метокси-6-тиоцианатохиназолин-4-амин (44 мг, 0,086) в этаноле (2 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (5 мг), и раствор дополнительно перемешивали в течение 30 мин. Когда исходный материал исчез, как это было подтверждено с ТСХ, последовательно добавляли безводный карбонат калия (120 мг) и 3-йод трет-бутиловый эфир азетидин-1-карбоновой кислоты (30 мг, 0,106 ммоль). Затем смесь нагревали до 50°C, и реакцию проводили в течение 5 ч. После того как реакция была завершена, раствор охлаждали, и воду медленно добавляли для гашения реакции, затем раствор экстрагировали этилацетатом. Полученную органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (дихлорметан:этилацетат (об./об.=1:2); получили соединение, указанное в заголовке (15 мг, 27%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,82 (1H, s), 7,38 (1H, br), 7,10-7,20 (2H, m), 6,80-6,93 (2H, m), 6,72-6,77 (3H, m), 5,33 (2H, s), 4,10-4,15 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,60-6,68 (2H, m), 3,30-3,35 (1H, m), 1,45 (9H, s).

Этап 3. 6-(Азетидин-3-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 7, пример 1, трифторацетат соединения, указанного в заголовке, синтезировали из трет-бутилового эфира 3-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)(3,4-диметоксибензил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}тио}азетидин-1-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,30 (1H, s), 8,97-9,03 (2H, m), 8,64(1H, s), 8,16 (1H, s), 8,02-8,04 (1H, m), 7,70-7,72 (1H, m), 7,46-7,49 (1H, m), 7,27 (1H, s), 4,42-4,47 (3H, m), 3,99(3H, s), 3,82-3,88 (3H, m).

Этап 4. 6-(1-Акрилоилазетидин-3-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из трифторацетата 6-(азетидин-3-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,39 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,88-7,90 (1H, m), 7,54-7,56 (1H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 7,11 (1H, s), 6,17-6,24 (2H, m), 5,64-5,67 (1H, m), 4,71-4,73 (1H, m), 4,45-4,48 (1H, m), 4,26-4,29 (1H, m), 4,11-4,13 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,86-3,89 (1H, m).

Пример 20. Синтез 6-(1-акрилоильной пирролидин-3-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-диметоксихиназолин-4-амин (соединение E20).

Этап 1. трет-Бутиловый эфир 3-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)(3,4-диметоксибензил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}тио}пирролидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 2, пример 19, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из трет-бутилового эфира N-(3-хлор-4-фторфенил)-N-(3,4-диметоксибензил)-7-метокси-6-тиоцианато хиназолин-4-амин и 3-оксопирролидин-1-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,81 (1H, s), 7,15-7,26 (2H, m), 7,05-7,12 (1H, m), 7,04 (1H, s), 6,95 (1H, s), 6,90-6,94 (1H, m), 6,78-6,82 (1H, m), 6,74-6,77 (1H, m), 5,30-5,35 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,35-3,60 (3H, m), 3,12-3,21 (2H, m), 1,92-2,05 (1H, m), 1,60-1,70 (1H, m), 1,45 (9H, s).

Этап 2. N-(3-Хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(пирролидин-1-илтио)хиназолин-4-амин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 7, пример 1, трифторацетат соединения, указанного в заголовке, был синтезирован из трет-бутилового эфира 3-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)(3,4-диметоксибензил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}тио}пирролидин-1-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,50 (1H, br), 9,03-9,09 (2H, br), 8,73 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,02-8,04 (1H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 7,32 (1H, s), 4,22-4,28 (1H, m), 4,04 (3H, s), 3,52-3,80 (3H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 2,42-2,50 (1H, m), 1,92-2,01 (1H, m).

Этап 3. 6-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из трифторацетата N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(пирролидин-1-илтио) хиназолин-4-амин.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,46 (1H, s), 8,31-8,34 (1H, m), 7,94-7,98 (1H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,15 (1H, s), 6,45-6,61 (1H, m), 6,20-6,28 (1H, m), 5,65-5,75 (1H, m), 4,17-4,25 (1H, m), 3,99 (3H, s), 3,79-3,88 (1H, m), 3,65-3,78 (1H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 2,30-2,48 (1H, m), 1,90-2,08 (1H, m).

Пример 21. Синтез 6-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин (соединение E21).

Этап 1. трет-Бутиловый эфир 4-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)(3,4-диметоксибензил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}тио}пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 2, пример 19, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N-(3-хлор-4-фторфенил)-N-(3,4-диметоксибензил)-7-метокси-6-тиоцианатохиназолин-4-амин и трет-бутилового эфира 4-йодпиперидин-1-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,82 (1H, s), 7,10-7,18 (4H, m), 6,88-6,93 (2H, m), 6,78-6,82 (1H, m), 6,74-6,77 (1H, m), 5,33 (2H, s), 3,98 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,79 (3H, s), 2,86-2,96 (3H, m), 1,50-1,70 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,30-1,40 (2H, m).

Этап 2. N-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(пиперидин-4-илтио)-7-метоксихиназолин-4-амин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 7, пример 1, трифторацетат соединения, указанного в заголовке, был синтезирован из трет-бутилового эфира 4-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)(3,4-диметоксибензил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}тио}пиперидин-1-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,54 (1H, br), 8,74 (1H, s), 8,63(1H, br), 8,56 (1H, s), 8,48 (1H, br), 8,05-8,09 (1H, m), 7,72-7,78 (1H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,30 (1H, s), 4,03 (3H, s), 3,72-3,80 (1H, m), 3,26-3,35 (2H, m), 2,98-3,05 (2H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 1,65-1,78 (2H, m).

Этап 3. 6-(1-Акрилоилпиперидин-4-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, соединение, указанное в заголовке, синтезировали из трифторацетата N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(пиперидин-4-илтио)-7-метоксихиназолин-4-амин.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,46 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,94-7,98 (1H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,15 (1H, s), 6,69-6,74 (1H, m), 6,14-6,19 (1H, m), 5,68-5,72 (1H, m), 4,24-4,29 (1H, m), 3,98-4,06 (4H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 1,97-2,03 (2H, m), 1,50-1,60 (2H, m).

Пример 22 Синтез (R)-6-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин (соединение E22).

Этап 1. трет-Бутиловый эфир (R)-3-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)(3,4-диметоксибензил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}тио}пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Способом, который сходен с описанным в этапе 2, пример 19, получали соединение, указанное в заголовке, синтезированное из трет-бутилового эфира N-(3-хлор-4-фторфенил)-N-(3,4-диметоксибензил)-7-метокси-6-тиоцианатохиназолин-4-амин и (S)-3-йодпиперидин-1-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,83 (1H, s), 7,08-7,18 (1H, m), 7,07 (1H, s), 6,85-95 (3H, m), 6,78-6,85 (1H, m), 6,74-6,78 (2H, m), 5,33 (2H, s), 3,97 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,75-3,80 (4H, m), 2,45-3,00 (2H, m), 1,65-1,92 (4H, m), 1,30-1,50 (11H, m).

Этап 2. (R)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(пиперидин-3-илтио)хиназолин-4-амин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 7, пример 1, трифторацетат соединения, указанного в заголовке, был синтезирован из трет-бутилового эфира (R)-3-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)(3,4-диметоксибензил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}тио}пиперидин-1-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,65 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,92-7,95 (1H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 7,25 (1H, s), 4,09 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 3,51-3,58 (2H, m), 2,99-3,06 (2H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 2,00-2,06 (1H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 1,62-1,73 (1H, m).

Этап 3. (R)-6-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из трифторацетата (R)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(пиперидин-3-илтио)хиназолин-4-амин.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,44 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,14-8,17 (1H, m), 7,95-8,00 (1H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 7,06 (1H, s), 6,77-6,85 (1H, m), 6,26-6,31 (1H, m), 5,78-5,81 (1H, m), 4,78-4,82 (1H, m), 4,04-4,12 (1H, m), 3,98 (3H, s), 3,38-3,45 (2H, m), 2,73-2,79 (1H, m), 2,12-2,18 (1H, m), 1,93-1,97 (1H, m), 1,62-1,80 (2H, m).

Пример 23. Синтез N^6 -(1-акрилоилпиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-хиназолин-4,6-диамина (соединение E23).

Этап 1. 6-Нитрохиназолин-4(3H)-он.

В водяной бане со льдом хиназолин-4-(3H)-он (1,46 г, 10 ммоль) медленно добавляли порциями в кислую смесь (концентрированная серная кислота:концентрированная азотная кислота=4:1) (8 мл). Когда добавление было завершено, температура системы медленно поднимали до 95°C. Через 1 ч реакции реакционную смесь выливали в воду со льдом (100 мл), перемешивали до получения твердого вещества. Смесь фильтровали, и полученное твердое вещество отделяли с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, а затем получали соединение, указанное в заголовке (1,45 г, 76%).

^1H ЯМР (DMCO-d6): δ 12,90 (1H, br), 8,78 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,52 (1H, dd, J=2,4 Hz, 8,8 Hz), 8,28 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=8,8 Hz).

Этап 2. N^4 -(3-Хлор-4-фторфенил)-хиназолин-4,6-диамин.

Раствор 6-нитро-хиназолин-4 (3H)-она (1,34 г, 7,0 ммоль) и пентахлорида фосфора (1,46 г, 7,0 ммоль) в трихлориде фосфора (5 мл) перемешивали в течение 6 ч при 160°C, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в охлажденный n-гексан, перемешивали до получения твердого вещества. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали этиловым эфиром, сушили в

вакууме с получением белого твердого вещества. Ацетонитрил (20 мл) добавляли в смесь полученного твердого вещества белого цвета и 3-хлор-4-фтор-анилина (1,02 г, 7,0 ммоль), затем температуру смеси медленно повышали до 80°C. Через 2 ч реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, в то время как растворитель выпаривали при пониженном давлении. После добавления насыщенного раствора NaHCO₃ (50 мл), полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Полученную органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме до полного высыхания. Остаток растворяли в жидкой смеси ДМФ:метанола=1:1 (20 мл), а затем никель Ренея (70 мг) добавляли в полученную смесь. Систему насыщали газообразным водородом и перемешивали в атмосфере газообразного водорода (1 атм) при 40°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный маслянистый продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии с силикагелем; получили целевой продукт (303 мг, 15%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,90 (1H, br), 8,45 (1H, s), 8,11-8,09 (1H, m), 7,75-7,73 (1H, m), 7,55-7,53 (1H, m), 7,42-7,39 (1H, m), 7,28-7,27 (1H, m), 5,17 (2H, br).

Этап 3. Бензил 4-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-хиназолин-6-ил}амино}пиперидин-1-карбоксилат.

Способом, который сходен с описанным в этапе 6, пример 1, соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из бензилового эфира N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-хиназолин-4,6-диамина и 4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (d6-DMCO): δ 10,63 (1H, br), 8,63 (1H, s), 7,96-7,94 (1H, m), 7,65-7,61 (2H, m), 7,56-7,52 (1H, m), 7,24-7,21 (1H, m), 7,38-7,34 (5H, m), 6,64 (1H, s), 5,07 (2H, s), 3,98-3,95 (2H, m), 3,65-3,62 (1H, m), 3,18-3,14 (2H, m), 1,99-1,95 (2H, m), 1,36-1,34 (2H, m).

Этап 4. N⁶-(Пиперидин-4-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 7, пример 1, трифторацетат соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из бензилового эфира 4-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-хиназолин-6-ил}амино}пиперидин-1-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,79 (1H, s), 8,67-8,52 (3H, m), 7,96-7,93 (1H, m), 7,64-7,61 (2H, m), 7,54-7,51 (1H, m), 7,48-7,45 (1H, m), 7,34-7,31 (1H, m), 6,84 (1H, s), 3,70-3,68 (2H, m), 3,04-2,98 (3H, m), 2,14-2,11 (2H, m), 1,66-1,64 (2H, m).

Этап 5. N⁶-(1-Акрилоилпиперидин-4-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)хиназолин-4,6-диамин.

Способом, который сходен с описанным в этапе 3, пример 2, соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из трифторацетата N⁶-(пиперидин-4-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)хиназолин-4,6-диамина.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,55 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,16-8,14 (1H, m), 7,84-7,83 (1H, m), 7,46-7,43 (1H, m), 7,42-7,39 (1H, m), 7,31-7,29 (1H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 6,85-6,81 (1H, m), 6,15-6,05 (2H, m), 5,66-5,63 (1H, m), 4,29-4,26 (1H, m), 4,02-3,98 (1H, m), 3,84-3,79 (2H, m), 3,01-2,97 (1H, m), 2,02-1,98 (2H, m), 1,20-1,18(2H, m).

Тест на активность *in vitro*.

1. Методика энзимологического тестирования *in vitro*.

EGFR, EGFR (T790M, L858R), HER2 киназы были экспрессированы и очищены с помощью клеток насекомых Департаментом Биологии компании Центаурус Биофарма, Пекин, или приобретены (являлись коммерчески доступными).

Основой для тестирования киназной активности рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), рецептора эпидермального фактора роста (T790M, L858R) и рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) был метод гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF), применяемый компанией Cisbio Bioassays; активность соединений определяли в соответствии с этим методом. Начиная с 100 нМ (для EGFR и HER2) или 1 мкМ (для EGFR-T790M / L858R) соединения разбавляли в градиенте 3 раза с помощью 100%-ного диметилсульфоксида. Для каждой концентрации 4 мкл раствора отбирали и добавляли в 96 мкл реакционного буфера (50 мМ 4-гидроксиэтил пиперазинэтансульфоновой кислоты (HEPES) (pH 7,0), 0,02% NaN₃, 0,01% бычьего сывороточного альбумина (BSA), 0,1 мМ натрия ортованадата, 5 мМ MgCl₂, 50 нМ SEB (Cisbio, кат № 61 SEBALB), 1 мМ ДТТ). Брали 2,5 μL смеси, добавляли в 384-луночные планшеты (Optiplate-384, Perkin Elmer), потом добавляли в 2,5 мкл киназы, тщательно перемешивали с помощью центрифуги. Затем 5 мкл АТФ (аденозинтрифосфата) и ТК субстрат-биотин, были добавлены, чтобы инициировать реакцию. 384-луночные планшеты инкубировали при 23°C в инкубаторе в течение определенного периода времени, затем добавили 5 мкл Eu³⁺-криплат меченого ТК-антитела и 5 мкл стрептавидин-XL665, чтобы остановить реакцию. Через 1 ч инкубации в инкубаторе значение флуоресценции считывали на микропланшетном считывателе Энвижн (Perkin Elmer). Значение IC₅₀ соединения вычисляли с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 5,0.

2. Тест на свободную пролиферацию клеток.

NCI-H1975, клетки легких человека при немелкоклеточном раке, и BT474, раковые клетки молочной железы человека, инкубировали с RPMI-1640 или в DMEM среде, дополненной 10%-ной фетальной бычьей сывороткой (FBS) в сотовом инкубаторе (37°C, 5% CO₂). При испытании соединений использо-

вали подложку с нанесенным покрытием с концентрацией 0,6%. Клетки подвергали скринингу с 0,3% низкоплавкой агарозой, а затем помещали в 96-луночные планшеты с плотностью 10000 клеток на лунку (100 мкл). Начиная с 10 мМ соединения разбавляли в градиенте 3 раза. Для каждой концентрации 2 мкл раствора отбирали и добавляли в 98 мкл емкость, а затем 5,3 мкл смеси добавляли в емкость для культивирования клеток (где конечная концентрация диметилсульфоксида составила 0,1%, об./об.). Через одну неделю (7 дней) лечения добавляли 20 мкл реагента Celltiter-Blue (Promega), инкубировали при 37°C в течение 4 ч. Флуоресцентный сигнал считывали на микропланшетном считывателе Энвижн фирмы Пер-клин Элмер. Величину IC₅₀ для ингибирующего действия соединений на пролиферацию клеток рассчитывали с помощью GraphPad Prism 5,0.

Таблица: Биологическая активность					
Соединение	Ферментативная активность (IC ₅₀ нМ)			активность клеток (IC ₅₀ нМ)	
	EGFR	EGFR-L858R/T790M	HER2	H1975	BT474
Пример 1	0,3	0,8	0,5	21,8	4,2
Пример 2	0,2	2,0	0,2	14,0	2,1
Пример 3	0,2	0,6	0,3	31,4	5,1
Пример 4	0,4	2,1	0,4	25,6	1,6
Пример 6	NT	52,1	NT	NT	NT
Пример 7	NT	36,7	NT	NT	NT
Пример 8	0,6	3,7	1,2	244,2	62,1
Пример 10	NT	8,6	NT	NT	NT
Пример 11	NT	1,1	NT	NT	NT
Пример 12	NT	21,2	NT	NT	NT
Пример 13	0,1	5,3	0,5	NT	NT
Пример 14	NT	2,2	0,2	59,3	4,6
Пример 15	0,3	2,9	0,2	56,0	4,2
Пример 16	NT	1,2	0,3	32,4	8,7
Пример 17	0,2	1,2	0,4	71,5	4,7
Пример 18	NT	11,1	NT	NT	NT
Пример 19	0,4	11,7	NT	274,2	97,1
Пример 20	NT	251,2	NT	NT	NT
Пример 21	NT	134,4	NT	NT	NT
Пример 23	NT	19,5	NT	NT	NT

Примечание: NT указывает на статус «не определен».

Исследование фармакокинетики на крысах.

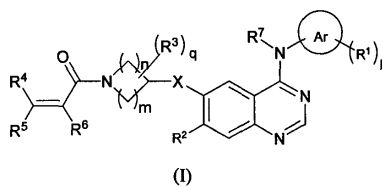
В этом исследовании было использовано 6 здоровых взрослых самцов крыс (от компании Beijing Vital River, Laboratory Animal Technology Co., Ltd., занимающейся лабораторными животными). Животные были голодными накануне вечером перед экспериментом. Период голодания составлял 12 ч до введения и 4 ч после введения. Введение лекарственного средства проводили через желудочный зонд в разовой дозе 5 мг/кг. Соединения, предназначенные для испытания, растворяли в 20%-ном водном растворе сульфобутил-бета-циклодекстрина (SBE). Образцы крови собирали в 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения лекарственного средства. Во время забора крови животных подвергали легкой анестезии с изофлураном; приблизительно 0,5 мл цельной крови собирали из ретроорбитального венозного синуса, помещали в пробирки, содержащие гепарин в качестве антикоагулянта. Образцы центрифугировали при 4°C, 4000 об/мин в течение 5 мин. Плазму переносили в центрифужные пробирки и хранили при -80°C до

проведения анализа. Концентрацию лекарственного средства в плазме анализировали количественно с жидкостной хроматографией, в тандеме с масс-спектрометрией (LC-MS/MS). Из результата анализа образцов фармакокинетические параметры соединений рассчитывали с помощью программы WinNonlin (WinNonlin Professional, версия 6.3).

Соединение	T _{1/2} (ч)	T _{max} (ч)	C _{max} (нГ/мл)	AUC _{0-∞} (ч*нГ/мл)
Пример 1	1,30	0,50	588	1346
Пример 2	2,39	1,00	1972	11040

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производное хиназолина, характеризующееся общей структурной формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль



в котором

Ar представляет собой фенильную группу;

X выбран из группы, включающей -NR⁸- и -S-;

p представляет собой целое число 1 или 2;

m представляет собой целое число 1, 2 или 3;

r представляет собой целое число от 0 до 2;

q представляет собой 0;

R¹ выбран из группы, включающей следующие заместители: C₂₋₆алкинильная группа, атом галогена, C₁₋₆алкоксигруппа и C₁₋₆алкилкарбонильная группа, при этом C₁₋₆алкоксигруппа и C₂₋₆алкинильная группа могут быть замещены атомом галогена, цианогруппой, нитрогруппой, C₁₋₆алкоксигруппой, арильной группой, гетероарильной группой или гетероциклоалкильной группой, кроме того, арильная группа, гетероарильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть дополнительно замещены следующими заместителями: атом галогена, цианогруппа, нитрогруппа, C₁₋₆алкильная группа, C₁₋₆алкоксигруппа или C₁₋₆алкилкарбонильная группа;

R² выбран из группы, включающей следующие заместители: водород, C₁₋₆алкоксигруппа и гетероциклоалкилоксигруппа, и C₁₋₆алкоксигруппа, замещенная C₁₋₆алкоксильной или гетероциклоалкильной группой;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ представляют собой водород;

"арил" относится к полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической ароматической кольцевой группе, имеющей 6-14 атомов углерода;

"гетероарил" относится к моноциклическому или конъюгированному кольцу, которое имеет 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 кольцевых атомов, в котором кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов, выбранных из N, O, S, остальные атомы кольца представляют собой C, и кольцо имеет полностью конъюгированную систему π-электронов;

"гетероциклоалкил" относится к моноциклическому или конъюгированному кольцу, которое имеет 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов в кольце, в котором 1, 2 или 3 атома кольца являются гетероатомами, выбранными из N, O, S(O)_n, где n представляет собой 0, 1 или 2, в то время как остальные атомы кольца представляют собой C, такое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным, но не имеющим полностью конъюгированную систему π-электронов.

2. Производное хиназолина или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, характеризующееся тем, что R¹ выбран из группы, включающей следующие заместители: C₂₋₆алкинильная группа, атом галогена, C₁₋₆алкоксигруппа и C₁₋₆алкилкарбонильная группа, при этом C₁₋₆алкоксигруппа может быть замещена арильной группой, гетероарильной группой или гетероциклоалкильной группой, кроме того, арильная группа, гетероарильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть дополнительно замещены посредством следующих заместителей: атом галогена, цианогруппа или нитрогруппа.

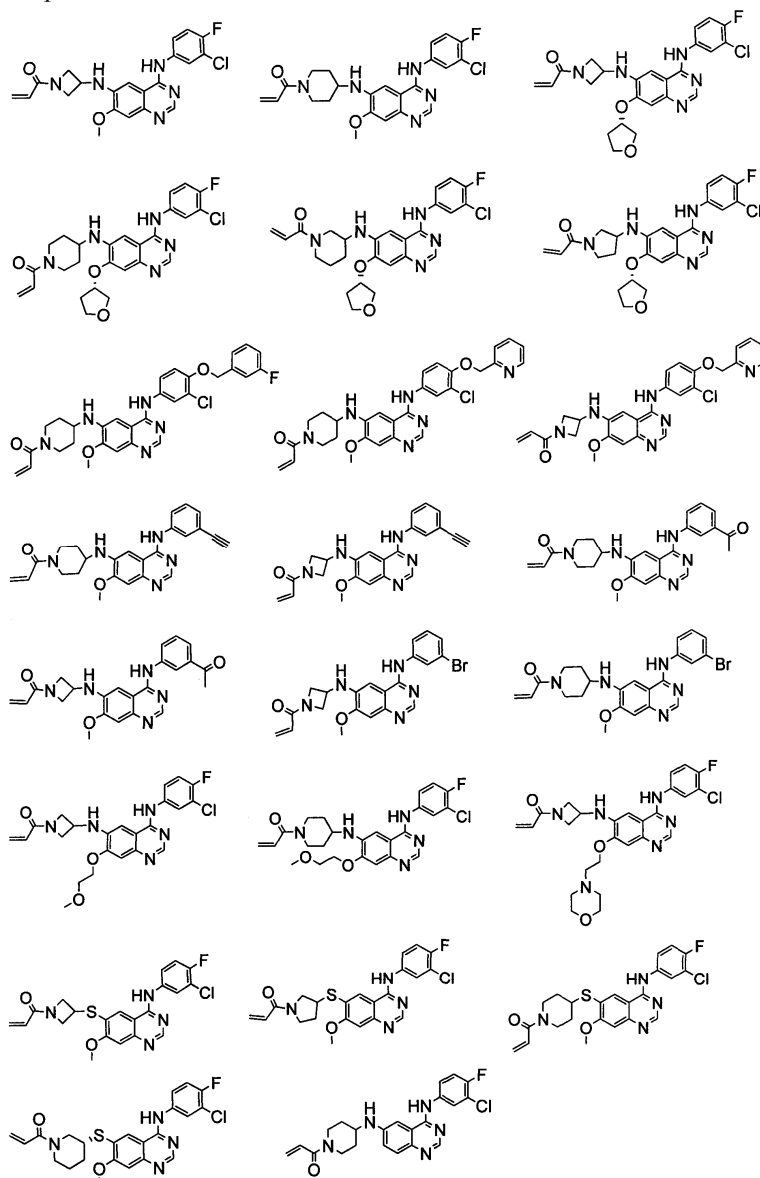
3. Производное хиназолина или его фармацевтически приемлемая соль по п.2, характеризующееся тем, что R¹ выбран из группы, включающей следующие заместители: C₂₋₆алкинильная группа, атом галогена, замещенная гетероарильной группой C₁₋₆алкоксигруппа, замещенная арильной группой C₁₋₆алкоксигруппа и C₁₋₆алкилкарбонильная группа, в котором арильная группа и гетероарильная группа могут быть дополнительно замещены посредством атома галогена.

4. Производное хиназолина или его фармацевтически приемлемая соль по п.3, в котором R¹ выбран из группы, включающей следующие заместители: этинильная группа, атом галогена, замещенная пири-

дильной группой C_{1-6} -алкоксигруппа, замещенная галогенфенильной группой C_{1-6} -алкоксигруппа.

5. Производное хиназолина или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, в котором R^2 выбран из группы, включающей следующие заместители: водород, метоксигруппа, тетрагидрофуранилоксигруппа, замещенная метоксигруппой этоксигруппа, замещенная морфолинильной группой этоксигруппа.

6. Производное хиназолина, характеризующееся любой из следующих структурных формул, или его фармацевтически приемлемая соль



7. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения опухоли, чувствительной к ингибиторам EGFR и/или HER2, содержащая производное хиназолина или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-6 в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель.

8. Применение производного хиназолина или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-6 для изготовления лекарственного средства для профилактики или лечения опухоли, чувствительной к ингибиторам EGFR и/или HER2.

