

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035095

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.27

(21) Номер заявки
201592005

(22) Дата подачи заявки
2014.04.18

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ FGFR

(31) 61/813,782

(32) 2013.04.19

(33) US

(43) 2016.02.29

(86) PCT/US2014/034662

(87) WO 2014/172644 2014.10.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ ХОЛДИНГС
КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Сунь Япин, Лу Лян, Яо Вэньцин, Чжо
Цзиньцун, Ву Лянсин, Сюй Мэйчжун,
Цянь Дин-Цюань, Чжан Фэнлэй, Хэ
Чуньхун (US)

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

(56) US-A1-2004044012
WO-A2-2007136465
US-A1-2004204427
US-A1-2004097493
WO-A2-9961444

(57) Изобретение относится к бициклическим гетероциклам и фармацевтическим композициям на их основе, которые представляют собой ингибиторы одного или более ферментов-рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) и являются подходящими для лечения заболеваний, связанных с FGFR, таких как рак.

035095 B1

035095 B1

035095

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к бициклическим гетероциклам и фармацевтическим композициям на их основе, которые представляют собой ингибиторы одного или более ферментов-рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) и подходят для лечения заболеваний, связанных с FGFR, таких как рак.

Уровень техники

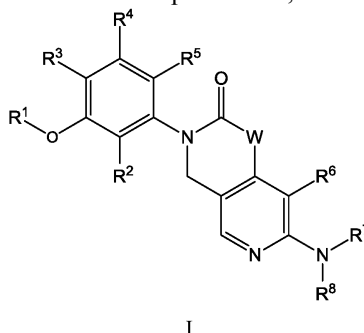
Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) представляют собой рецепторные тирозинкиназы, которые связываются с лигандами фактора роста фибробластов (FGF). Существуют четыре белка FGFR (FGFR1-4), которые способны связывать лиганды и участвуют в регуляции многих физиологических процессов, включая развитие тканей, ангиогенез, заживление ран и регуляцию метаболизма. При связывании лиганда рецепторы подвергаются димеризации и фосфорилированию, что приводит к стимуляции активности протеинкиназы и рекрутированию многих внутриклеточных стыковочных белков. Эти взаимодействия облегчают активацию совокупности внутриклеточных сигнальных путей, включая Ras-MAPK, АКТ-PI3K и фосфолипазу C, которые важны для роста, пролиферации и выживаемости клеток (обзор приведен в Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005). Нарушение активации этого пути либо посредством сверхэкспрессии лигандов FGF или FGFR, либо посредством активирующих мутаций в FGFR может привести к развитию и прогрессированию опухоли и ее устойчивости к традиционному лечению рака. Были описаны генетические изменения, происходящие у человека при раке, в том числе амплификация генов, хромосомные транслокации и соматические мутации, которые приводят к лиганд-независимой активации рецепторов. Крупномасштабное секвенирование ДНК тысяч образцов опухолей показало, что компоненты пути FGFR являются одними из наиболее часто мутирующих при раке у человека. Многие из этих активирующих мутаций идентичны генеративным мутациям, которые приводят к синдромам скелетной дисплазии. Механизмы, которые приводят к нарушению лигандозависимой передачи сигналов при заболевании у человека, включают сверхэкспрессию FGF и изменения в сплайсинге FGFR, которые приводят к появлению рецепторов с более неоднородной способностью к связыванию лигандов (рассмотрено в Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010). Таким образом, разработка ингибиторов, направленных на FGFR, может быть ценной для клинического лечения заболеваний, при которых повышена активность FGF или FGFR.

Типы рака, в которые вовлечены FGF/FGFR, включают, но не ограничиваются ими, карциномы (например, мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, желудка, головы и шеи, почек, печени, легких, яичников, предстательной железы); гематопозитические злокачественные новообразования (например, множественную миелому, хроническую лимфоцитарную лимфому, Т-клеточный лейкоз взрослых, острый миелоидный лейкоз, неходжкинскую лимфому, миелопролиферативные новообразования и макроглобулинемию Вальденстрема) и другие новообразования (например, глиобластома, меланому и рабдомиосаркому). В дополнение к роли в онкогенных новообразованиях активация, FGFR также связывают со скелетными и хондроцитарными расстройствами, включая, но не ограничиваясь ими, синдромы ахондроплазии и краниосиностоза.

Существует постоянная потребность в разработке новых лекарственных средств для лечения рака и других заболеваний, и ингибиторы FGFR, описанные в настоящем документе, направлены на удовлетворение этой потребности.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к ингибиторам FGFR, имеющим формулу I



или их фармацевтически приемлемым солям,

где переменные в составе данной формулы определены в настоящем описании.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к способам ингибирования фермента FGFR, включающим обеспечение контакта фермента с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, связанного с аномальной активностью или экспрессией фермента FGFR, включающему введение соединения формулы I или его

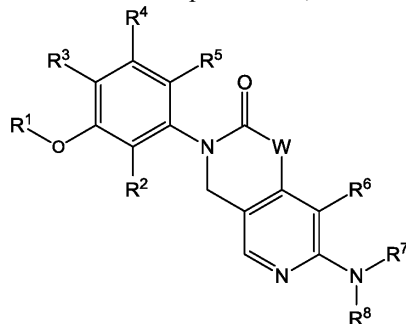
фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы I для применения в лечении заболевания, связанного с аномальной активностью или экспрессией фермента FGFR.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы I для получения лекарственного средства для применения в терапии.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к ингибиторам FGFR, имеющим формулу I



I

или их фармацевтически приемлемым солям,
где W представляет собой NR^9 , O или $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{3-7} циклоалкил;

каждый из R^2 , R^3 и R^5 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, циклопропила, CN, OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^b$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

R^4 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, CN, OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$;

R^6 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e2})\text{R}^{b2}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e2})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(=\text{NR}^{e2})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$ или $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a} ;

R^6 отличен от H, если W представляет собой NR^9 ;

каждый из R^{6a} независимо выбран из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(=\text{NR}^{e2})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(=\text{NR}^{e2})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$;

каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^A$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^A$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^A$, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{7a} ;

каждый из R^{7a} независимо выбран из Cy^2 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN , NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^2 , галогена, CN , NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R⁹ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинил, C₆₋₁₀арил, C₃₋₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкил или (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкил, где каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{9a};

каждый из R^{9a} независимо выбран из Cy^3 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^3 , галогена, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{10a} ;

каждый из R^{10a} независимо выбран из Cy^3 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеноалкила, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^2 , галогена, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; или

R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу или 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^3 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^3 , галогена, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^M$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

каждый из R^A независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила, где каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{7a} ;

каждый из Cu^1 , Cu^2 и Cu^3 независимо выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила,

каждый из $R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}$ и $R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}$ и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, где указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6}; или

любой из R^c и R^d вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN , OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN , OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; или

любой из R^{C1} и R^{D1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; или

любой из R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; или

- 4 -

симо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; или

любой из R^{c4} и R^{d4} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; или

любой из R^{c5} и R^{d5} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; или

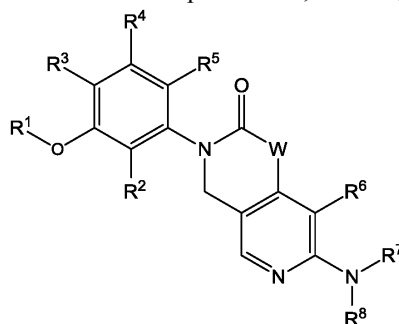
каждый из R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} и R^{e5} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, CN, OR^{a6} , SR^{b6} , $S(O)_2R^{b6}$, $C(O)R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $C(O)NR^{c6}R^{d6}$;

каждый из R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, где указанные C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси; или

любой из R^{c6} и R^{d6} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси; и

каждый из R^{c6} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN.

Настоящее изобретение относится к ингибиторам FGFR, имеющим формулу I



I

или их фармацевтически приемлемые соли,

где W представляет собой NR^9 , O или $CR^{10}R^{11}$;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{3-7} циклоалкил;

каждый из R^2 , R^3 и R^5 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, циклопропила, CN, OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$;

роарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

каждый из R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} и R^{e5} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, CN, OR^{a6} , SR^{b6} , $S(O)_2R^{b6}$, $C(O)R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $C(O)NR^{c6}R^{d6}$;

каждый из R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, где указанные C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси; или

любой из R^{c6} и R^{d6} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

каждый из R^{c6} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN.

В некоторых вариантах реализации W представляет собой NR^9 или $CR^{10}R^{11}$.

В некоторых вариантах реализации W представляет собой NR^9 .

В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, где каждый из указанных C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{9a} .

В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, где каждый из указанных C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила и (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой фенил, 2H-тетразол-5-ил, бензил, 1H-пиразол-4-илметил, цикlopентил или циклопропилметил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и метила.

В некоторых вариантах реализации W представляет собой $CR^{10}R^{11}$.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{10} и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{10} и R^{11} представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу или 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cu^3 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cu^3 , галогена, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

В некоторых вариантах реализации R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу.

В некоторых вариантах реализации R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропилную группу.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой OR^{a1} .

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой метокси.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой H и W представляет собой $CR^{10}R^{11}$.

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил,

C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, CN или OR^{a2} , где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a} .

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, CN или OR^{a2} , где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a} .

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, CN или OR^{a2} , где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a} .

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 6-членный гетероциклоалкил, CN или OR^{a2} , где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a} .

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 6-членный гетероциклоалкил, CN или OR^{a2} , где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a} .

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой хлор, метил, этил, CN, этокси, метоксиэтокси, фенокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, фенил, 4-фторфенил, бензил, фенилэтил, 2-фенилвинил, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, 3-пиридил, 4-пиридил, 1H-пиразол-4-ил, 1-метил-1H-пиразол-5-ил, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 1-этил-1H-пиразол-4-ил, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил или 1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил.

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой метил, этил, CN, этокси, метоксиэтокси, фенокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, фенил, 4-фторфенил, бензил, фенилэтил, 2-фенилвинил, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, 3-пиридил, 4-пиридил, 1H-пиразол-4-ил, 1-метил-1H-пиразол-5-ил, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 1-этил-1H-пиразол-4-ил, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил или 1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил.

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{6a} .

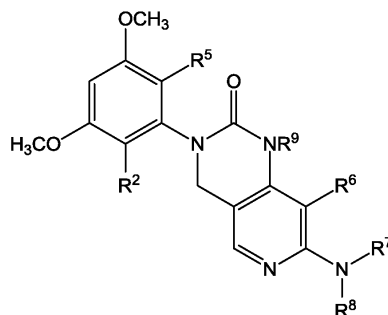
В некоторых вариантах реализации каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, $-C(O)R^A$, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{7a} .

В некоторых вариантах реализации каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из H, 2-гидроксипропила, $-C(O)OCH_3$, 3-фторфенила, циклопропила, циклобутила, 3,3-дифторциклобутила, цикlopентила, циклогексила, 4-гидроксицилогексила, метила, 1-метил-1H-пиразол-4-ила, пиридин-3-ила, N-метилпиперидин-4-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила, тетрагидрофуран-3-ила, 1-фенилэтила, (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метила, 2-морфолино-4-илэтила, пиридин-2-илметила, N-метилпиперазин-1-илэтила и тетрагидрофуран-2-илметила.

В некоторых вариантах реализации один из R^7 и R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^7 и R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению имеют формулу IIa



IIa.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIa, R² представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIa, R² представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIa, R⁵ представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIa, R⁵ представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIa, R⁶ представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₆₋₁₀арил, C₃₋₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, CN или OR^{a2}, где каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a}.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIa, R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₆₋₁₀арил, C₃₋₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, CN или OR^{a2}, где каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a}.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIa, R⁶ представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 6-членный гетероциклоалкил, CN или OR^{a2}, где каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a}.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIa, R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 6-членный гетероциклоалкил, CN или OR^{a2}, где каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a}.

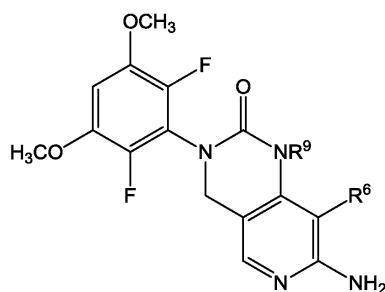
В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIa, R⁶ представляет собой хлор, метил, этил, CN, этокси, метоксиэтокси, фенокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, фенил, 4-фторфенил, бензил, фенилэтил, 2-фенилвинил, 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил, 3-пиридил, 4-пиридил, 1Н-пиразол-4-ил, 1-метил-1Н-пиразол-5-ил, 1-метил-1Н-пиразол-4-ил, 1-этил-1Н-пиразол-4-ил, 1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил или 1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIa, R⁶ представляет собой метил, этил, CN, этокси, метоксиэтокси, фенокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, фенил, 4-фторфенил, бензил, фенилэтил, 2-фенилвинил, 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил, 3-пиридил, 4-пиридил, 1Н-пиразол-4-ил, 1-метил-1Н-пиразол-5-ил, 1-метил-1Н-пиразол-4-ил, 1-этил-1Н-пиразол-4-ил, 1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил или 1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIa, R⁹ представляет собой C₁₋₆алкил.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIa, R⁹ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению имеют формулу IIb



(IIb).

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIb, R⁶ представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₆₋₁₀арил, C₃₋₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, CN или OR^{a2}, где каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a}.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIb, R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₆₋₁₀арил, C₃₋₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, CN или OR^{a2}, где каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила,

C₂₋₆алкинила, C₆₋₁₀арила C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a}.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIb, R⁶ представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 6-членный гетероциклоалкил, CN или OR^{a2}, где каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a}.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIb, R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 6-членный гетероциклоалкил, CN или OR^{a2}, где каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a}.

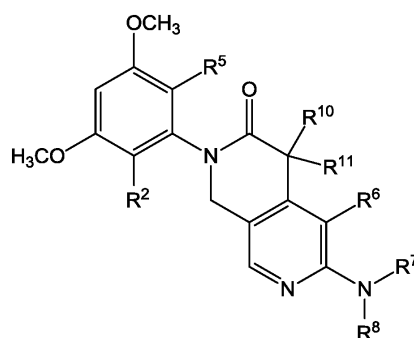
В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIb, R⁶ представляет собой хлор, метил, этил, CN, этокси, метоксиэтокси, фенокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, фенил, 4-фторфенил, бензил, фенилэтил, 2-фенилвинил, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, 3-пиридил, 4-пиридил, 1H-пиразол-4-ил, 1-метил-1H-пиразол-5-ил, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 1-этил-1H-пиразол-4-ил, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил или 1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIb, R⁶ представляет собой метил, этил, CN, этокси, метоксиэтокси, фенокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, фенил, 4-фторфенил, бензил, фенилэтил, 2-фенилвинил, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, 3-пиридил, 4-пиридил, 1H-пиразол-4-ил, 1-метил-1H-пиразол-5-ил, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 1-этил-1H-пиразол-4-ил, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил или 1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIb, R⁹ представляет собой C₁₋₆алкил.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIb, R⁹ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению имеют формулу IIIa



IIIa.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, R² представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, R² представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, R⁵ представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, R⁵ представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, R⁶ представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, каждый из R¹⁰ и R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, каждый из R¹⁰ и R¹¹ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу или 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy³, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, галогена, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4d4}, NR^{c4d4}, NR^{c4d4}C(O)R^{b4}, NR^{c4d4}C(O)NR^{c4d4}, NR^{c4d4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{c4})NR^{c4d4}, NR^{c4d4}C(=NR^{c4})NR^{c4d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4d4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4d4}S(O)₂NR^{c4d4} и S(O)₂NR^{c4d4}, где указанный C₁₋₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy³, галогена, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4d4}, NR^{c4d4}, NR^{c4d4}C(O)R^{b4}, NR^{c4d4}C(O)NR^{c4d4}, NR^{c4d4}C(O)OR^{a4},

$C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^M$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу.

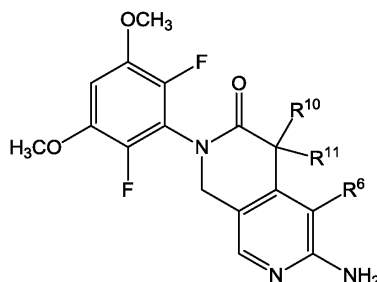
В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, $-C(O)R^A$, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{7a} .

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из H, 2-гидроксипропила, $-C(O)OCH_3$, 3-фторфенила, циклопропила, циклобутила, 3,3-дифторциклобутила, цикlopентила, циклогексила, 4-гидроксициклогексила, метила, 1-метил-1H-пиразол-4-ила, пиридин-3-ила, N-метилпиперидин-4-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила, тетрагидрофуран-3-ила, 1-фенилэтила, (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метила, 2-морфолино-4-илэтила, пиридин-2-илметила, N-метилпиперазин-1-илэтила и тетрагидрофуран-2-илметила.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, один из R^7 и R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIa, каждый из R^7 и R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению имеют формулу IIIb



IIIb.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIb, R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIb, каждый из R^{10} и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIb, каждый из R^{10} и R^{11} представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIb, R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^3 , C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^3 , галогена, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIb, R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу.

В некоторых вариантах реализации, в которых соединение имеет формулу IIIb, R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу.

Далее отмечено, что некоторые отличительные особенности настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть предложены в комбинации в одном варианте реализации. Наоборот, различные отличительные особенности настоящего изобретения

брения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть предложены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В различных местах настоящего описания заместители соединений согласно настоящему изобретению описаны в группах или в диапазонах. При этом прямо подразумевается, что настоящее изобретение включает каждую индивидуальную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, прямо подразумевается, что термин "C₁₋₆алкил" по отдельности раскрывает метил, этил, C₃-алкил, C₄-алкил, C₅-алкил и C₆-алкил.

В различных местах настоящего описания описаны различные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные кольца. Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены к остальной части молекулы через любой кольцевой элемент, когда это разрешено по валентности. Например, термин "пиридиновое кольцо" или "пиридинил" может относиться к пиридин-2-илловому, пиридин-3-илловому или пиридин-4-илловому кольцу.

Термин "n-членный", где n является целым числом, обычно описывает число образующих кольцо атомов во фрагменте, где число образующих кольцо атомов равно n. Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пирозолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидронафталин представляет собой пример 10-членной циклоалкильной группы.

Для соединений согласно настоящему изобретению, в которых переменная встречается более одного раза, каждая переменная может представлять собой другой фрагмент, независимо выбранный из группы, определяющей переменную. Например, если описана структура, содержащая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном и том же соединении, эти две группы R могут представлять различные фрагменты, независимо выбранные из группы, определенной для R.

Применяемое в настоящем описании словосочетание "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный.

Применяемый в настоящем описании термин "замещенный" означает, что атом водорода замещен группой, не представляющей собой водород. Следует понимать, что замещение при данном атоме ограничено валентностью.

Применяемый в настоящем описании термин "C_{i-j}", где i и j представляют собой целые числа, используемый в сочетании с химической группой, обозначает диапазон числа атомов углерода в химической группе, где i-j определяют диапазон. Например, C₁₋₆алкил относится к алкильной группе, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Применяемый в настоящем описании термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает насыщенную углеводородную группу, которая может представлять собой линейную или разветвленную цепь. В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метил-1-бутил, 3-пентил, н-гексил, 1,2,2-триметилпропил и т.п. В некоторых вариантах реализации алкильная группа представляет собой метил, этил или пропил.

Применяемый в настоящем описании термин "алкенил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает алкильную группу, содержащую одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. В некоторых вариантах реализации алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, н-пропенил, изопропенил, н-бутенил, втор-бутенил и т.п.

Применяемый в настоящем описании термин "алкинил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает алкильную группу, содержащую одну или несколько углерод-углеродных тройных связей. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и т.п. В некоторых вариантах реализации алкинильный фрагмент содержит от 2 до били от 2 до 4 атомов углерода.

Применяемый в настоящем описании термин "гало" или "галоген", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, включает фтор, хлор, бром и йод. В некоторых вариантах реализации галоген представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах реализации галоген представляет собой F.

Применяемый в настоящем описании термин "галогеналкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает алкильную группу, содержащую вплоть до заполнения валентности в качестве заместителей атомы галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ и им подобные.

Применяемый в настоящем описании термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает группу формулы -O-алкил. Примеры алкокси групп включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и т.п. В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Применяемый в настоящем описании термин "галогеналкокси", используемый отдельно или в ком-

бинации с другими терминами, обозначает группу формулы -О-галогеналкил. В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примером галогеналкокси группы является -OCF₃.

Применяемый в настоящем описании термин "амино", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает NH₂.

Применяемый в настоящем описании термин "алкиламино", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает группу формулы -NH(алкил). В некоторых вариантах реализации алкиламиногруппа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкиламиногрупп включают метиламино, этиламино, пропиламино (например, н-пропиламино и изопропиламино) и т.п.

Применяемый в настоящем описании термин "диалкиламино", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает группу формулы -N(алкил)₂. Примеры диалкиламиногрупп включают диметиламино, диэтиламино, дипропиламино (например, ди(н-пропил)амино и ди(изопропил)амино) и т.п. В некоторых вариантах реализации каждая алкильная группа независимо содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Применяемый в настоящем описании термин "алкилтио", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает группу формулы -S-алкил. В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Применяемый в настоящем описании термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает неароматический циклический углеводород, включая циклизированные алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, содержащие 2, 3, или 4 конденсированных, соединенных мостиковой связью или спирокольца) кольцевые системы. Кроме того, в определение циклоалкила также включены фрагменты, которые содержат одно или более ароматическое кольцо (например, арильные или гетероарильные кольца), конденсированное (т.е. имеющее связь) с циклоалкильным кольцом, например бензопроизводные циклопентана, циклогексана, циклогексана и т.п., или пиридопроизводные циклопентана или циклогексана. Образующие кольцо атомы углерода в циклоалкильной группе могут быть необязательно замещены оксо. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилиден. Термин "циклоалкил" включает также циклоалкильные группы во главе мостика (например, неароматические циклические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере один углерод во главе мостика, такие как адамантан-1-ил) и спироциклоалкильные группы (например, неароматические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере два кольца, конденсированные через один атом углерода, такие как спиро[2.5]октан и т.п.). В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа содержит от 3 до 10 кольцевых элементов, от 3 до 7 кольцевых элементов или от 3 до 6 кольцевых элементов. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа представляет собой C₃₋₇моноциклическую циклоалкильную группу. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентан, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексациденил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, тетрагидронафталинил, октагидронафталинил, инданил и т.п. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Применяемый в настоящем описании термин "циклоалкилалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает группу формулы циклоалкил-алкил-. В некоторых вариантах реализации алкильная часть содержит от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 атом(ов) углерода. В некоторых вариантах реализации алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная часть содержит от 3 до 10 кольцевых элементов или от 3 до 7 кольцевых элементов. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная часть является моноциклической. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная часть представляет собой C₃₋₇моноциклическую циклоалкильную группу. Применяемый в настоящем описании термин "гетероциклоалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает неароматическое кольцо или систему колец, которое необязательно может содержать одну или несколько алкениленовых или алкиниленовых групп в составе кольцевой структуры, содержащей по меньшей мере один кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы, кислорода и фосфора. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, содержащие 2, 3, или 4 конденсированных, соединенных мостиковой связью или спирокольца) кольцевые системы. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Кроме того, в определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые содержат одно или более ароматическое кольцо (например, арильные или гетероарильные кольца), конденсированное (т.е. имеющее связь) с неароматическим гетероциклоалкильным кольцом, например 1,2,3,4-тетрагидрохинолином, и т.п. Гетероциклоалкильные группы могут также включать гетероциклоалкильные группы во главе мостика (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере один атом во главе мостика, такой как азаа-

дамантан-1-ил и т.п.) и спирогетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере два кольца, конденсированные через один атом, такой как [1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]декан-N-ил] и т.п.). В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до 10 кольцообразующих атомов, от 4 до 10 кольцообразующих атомов или от 3 до 8 кольцообразующих атомов. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов или от 1 до 2 гетероатомов. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(ах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонила, N-оксида или сульфонильной группы (или другой окисленной связи) или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная часть представляет собой C₂₋₇ моноциклическую гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа представляет собой морфолинвоое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, дигидропирановое кольцо, тетрагидропирановое кольцо, тетрагидропиридин, азетидиновое кольцо или тетрагидрофурановое кольцо.

Применяемый в настоящем описании термин "гетероциклоалкилалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает группу формулы гетероциклоалкил-алкил-. В некоторых вариантах реализации алкильная часть содержит от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 атом(ов) углерода. В некоторых вариантах реализации алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная часть содержит от 3 до 10 кольцевых элементов, от 4 до 10 кольцевых элементов или от 3 до 7 кольцевых элементов. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная часть является моноциклической. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная часть представляет собой C₂₋₇ моноциклическую гетероциклоалкильную группу.

Применяемый в настоящем описании термин "арил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает моноциклический или полициклический (например, имеющий 2 конденсированных кольца) ароматический углеводородный фрагмент, такой как, но не ограничиваясь ими, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и т.п. В некоторых вариантах реализации арильные группы содержат от 6 до 10 атомов углерода или 6 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации арильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу. В некоторых вариантах реализации арильная группа представляет собой фенил или нафтил.

Применяемый в настоящем описании термин "арилалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает группу формулы арил-алкил-. В некоторых вариантах реализации алкильная часть содержит от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 атом(ов) углерода. В некоторых вариантах реализации алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах реализации арильная часть представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации арильная группа является моноциклической или бициклической группой. В некоторых вариантах реализации арилалкильная группа представляет собой бензил.

Применяемый в настоящем описании термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает моноциклический или полициклический (например, имеющий 2 или 3 конденсированных кольца) ароматический углеводородный фрагмент, содержащий в кольце один или более гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Примеры гетероарильных группы включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуридил, карбазолил, бензимидазолил, индолил, пирролил, азолил, хинолинил, изохинолинил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил или им подобные. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием карбонила, N-оксида или сульфонильной группы (или другой окисленной связи) или атом азота может быть кватернизован при условии, что сохраняется ароматический характер кольца. В одном варианте реализации гетероарильная группа представляет собой 3-10-членную гетероарильную группу. В другом варианте реализации гетероарильная группа представляет собой 4-10-членную гетероарильную группу. В другом варианте реализации гетероарильная группа представляет собой 3-7-членную гетероарильную группу. В другом варианте реализации гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную гетероарильную группу.

Применяемый в настоящем описании термин "гетероарилалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает группу формулы гетероарил-алкил-. В некоторых вариантах реализации алкильная часть содержит от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 атом(ов) углерода. В некоторых вариантах реализации алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах реализации гетероарильная часть представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

Соединения, описанные здесь, могут быть асимметричными (например, имеющие один или более стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, подразумеваются, если не указано иное. Соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области техники известны способы получения оптически активных формы из оптически неактивных исходных материалов, например, путем разделения рацемических смесей или стереоселективного синтеза. Многие геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей и т.п. также могут присутствовать в описанных здесь соединениях, и все такие стабильные изомеры предполагаются в настоящем изобретении. цис- и транс-Геометрические изомеры соединений согласно настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерных форм.

Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено с помощью любого из многочисленных способов, известных в данной области техники. Пример способа включает дробную перекристаллизацию с применением хиральной расщепляющей кислоты, которая представляет собой оптически активную солеобразующую органическую кислоту. Подходящие разделяющие агенты для фракционной перекристаллизации представляют собой, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты. Другие расщепляющие агенты, подходящие для фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы метилбензиламина (например, S- и R-формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинола, норэфедрина, эфедрина, N-метилэфедрина, циклогексилэтиламина, 1,2-диаминоциклогексана и т.п.

Расщепление рацемических смесей также может быть осуществлено путем элюирования в колонке, заполненной оптически активным расщепляющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящая композиция элюирующего растворителя может быть определена специалистом в данной области.

Соединения согласно изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы образуются в результате обмена местами одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие такую же эмпирическую формулу и полный заряд. Примеры прототропных таутомеров включают кетонольные пары, амид-имидные кислотные пары, лактам-лактимные пары, енамин-иминные пары и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H-1,2,4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически заблокированы в одной форме путем соответствующего замещения.

Соединения согласно настоящему изобретению также включают все изотопы атомов в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

Подразумевается, что применяемый в настоящем описании термин "соединение" включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут присутствовать вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, в виде гидратов и сольватов) или могут быть изолированы.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению или их соли по существу изолированы. "По существу изолированы" означает, что соединение, по меньшей мере, частично или существенно отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями согласно изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере примерно 50 мас.%, по меньшей мере примерно 60 мас.%, по меньшей мере примерно 70 мас.%, по меньшей мере примерно 80 мас.%, по меньшей мере примерно 90 мас.%, по меньшей мере примерно 95 мас.%, по меньшей мере примерно 97 мас.% или по меньшей мере примерно 99 мас.% соединений согласно настоящему изобретению или их солей. Способы выделения соединений и их солей являются обычными в данной области.

Фраза "фармацевтически приемлемый" применяется в настоящем описании для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соответствуя разумному соотношению польза/риск.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. Применяемый в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, для получения которых исходное соединение модифицируют путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими,

соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли с кислотными остатками, такими как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы обычными химическими способами из исходного соединения, содержащего основные или кислотные фрагменты. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм указанных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси двух растворителей; Как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (АЦН). Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), полностью включенных здесь в настоящее описание посредством ссылки.

В настоящей документе могут применяться следующие аббревиатуры:

AcOH - уксусная кислота;
 Ac₂O - уксусный ангидрид;
 aq. - водный;
 atm - атмосфера(ы);
 Boc(трет-бутоксикарбонил);
 br - широкий;
 Cbz - карбоксибензил;
 рассч. - рассчитанное;
 d - дублет;
 dd - дублет дублетов;
 ДХМ - дихлорметан;
 ДЭАД - диэтилазодикарбоксилат;
 ДИАД - N,N'-диизопропилазодикарбоксилат;
 ДИПЭА - N,N'-диизопропилэтиламин;
 ДМФА - N,N'-диметилформамид;
 Et - этил;
 EtOAc - этиловый эфир уксусной кислоты;
 г - грамм(ы);
 ч - час(ы);
 HATU - N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азобензотриазол-1-ил)уронийгексафторфосфат;
 HCl - соляная кислота;
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;
 Гц - герц;
 J - константа связывания;
 ЖХМС - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия;
 m - мультиплет;
 M - молярный;
 м-ХПБК - 3-хлорпероксибензойная кислота;
 MgSO₄ - сульфат магния;
 MS - масс-спектрометрия;
 Me - метил;
 MeCN - ацетонитрил;
 MeOH - метанол;
 мг - миллиграмм(ы);
 мин - минута(ы);
 мл - миллилитр(ы);
 ммоль - миллимоль(и);
 н. - нормальный;
 NaHCO₃ - бикарбонат натрия;
 NaOH - гидроксид натрия;
 Na₂SO₄ - сульфат натрия;
 NH₄Cl - хлорид аммония;
 NH₄OH - гидроксид аммония;
 нМ - наномолярный;
 ЯМР - спектроскопия ядерного магнитного резонанса;
 OTf - трифторметансульфонат;
 Pd - палладий;

Ph - фенил;
 pM - пикомолярный;
 ПМБ - параметоксibenзил;
 POCl₃ - фосфорилхлорид;
 ОФ-ВЭЖХ – обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография;
 s - синглет;
 t - триплет или третичный;
 ТБС - трет-бутилдиметилсилил;
 трет - третичный;
 tt - триплет триплетов;
 t-Bu - трет-бутил;
 ТФУК - трифторуксусная кислота;
 ТГФ - тетрагидрофуран;
 мкг - микрограмм(ы);
 мкл - микролитр(ы);
 мкМ - микромолярный;
 мас.% - массовый процент.

Синтез.

Соединения согласно настоящему изобретению, включая их соли, могут быть получены с применением известных способов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

Реакции для получения соединений согласно настоящему изобретению могут быть осуществлены в подходящих растворителях, которые легко может выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть, по существу, инертны по отношению к исходным материалам (реагент), промежуточным продуктам или при температурах, при которых проводят реакции, например, температурах, которые могут варьироваться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть осуществлена в одном растворителе или в смеси, состоящей более чем из одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции, подходящие растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны специалистом в данной области.

Получение соединений согласно настоящему изобретению может включать в себя защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты и выбор соответствующих защитных групп могут быть легко определены специалистом в данной области. Химия защитных групп описана, например, в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), полностью включенной в настоящее описание посредством ссылки.

Реакции можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области. Например, образование продукта можно контролировать спектроскопическими средствами, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ¹H или ¹³C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая) или масс-спектрометрия, или посредством хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

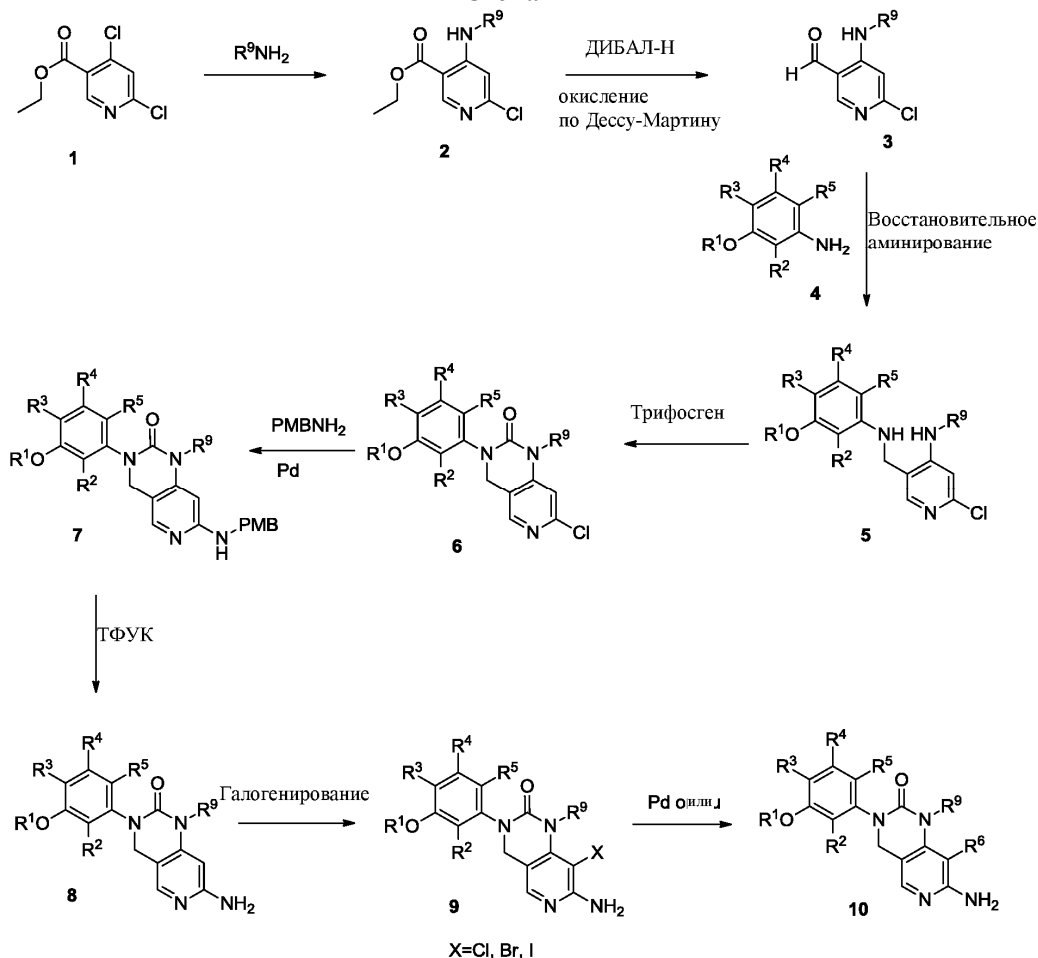
Выражения "температура окружающей среды", "комнатная температура" и "комн.", применяемые в настоящем описании, известны в данной области, и они обычно относятся к температуре, например температуре реакции, примерно соответствующей температуре в помещении, в котором проводят реакцию, например температуре от примерно 20 до примерно 30°C.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с многочисленными подготовительными путями, известными в литературе. Примеры способов синтеза для получения соединений согласно настоящему изобретению представлены ниже в схемах.

Серия бициклических производных мочевины формулы 10 может быть получена способами, описанными в схеме 1. Сложный аминокэфир 2 может быть получен путем обработки подходящих аминов R⁹NH₂ сложным эфиром 1. Полученный сложный эфир 2 подвергают последовательности окислительно-восстановительных реакций с получением альдегида 3. Примеры восстановительных реагентов включают ДИБАЛ-Н (диизобутилалюминийгидрид), ЛАГ (алюмогидрид лития), Супер-Н (литийтриэтилборгидрид) и т.д; и примеры окислителей включают периодинан Десса-Мартина, MnO₂, окисление по Сверну и т.д. Анилиновое соединение 5 синтезируют путем связывания альдегида 3 и анилина 4 путем восстановительного аминирования. Затем может быть осуществлена циклизация диаминосоединения 5 с трифосгеном или эквивалентом, таким как карбонилдиимидазол (КДИ), фосген, дифосген и т.д., с получением бициклических производных мочевины формулы 6. Замещение хлорида 4-метоксибензиламином (ПМБ -NH₂) с помощью катализатора на основе палладия и последующее снятие защитной группы с ПМБ (4-метоксибензил) группы с помощью трифторуксусной кислоты (ТФУК) может обеспечить аминопиридиновое соединение 8. Галогенирование пиридинового кольца соответствующим галогенирующим реагентом, таким как, например, NBS (N-бромсукцинимид), NCS (N-хлорсукцинимид) NIS

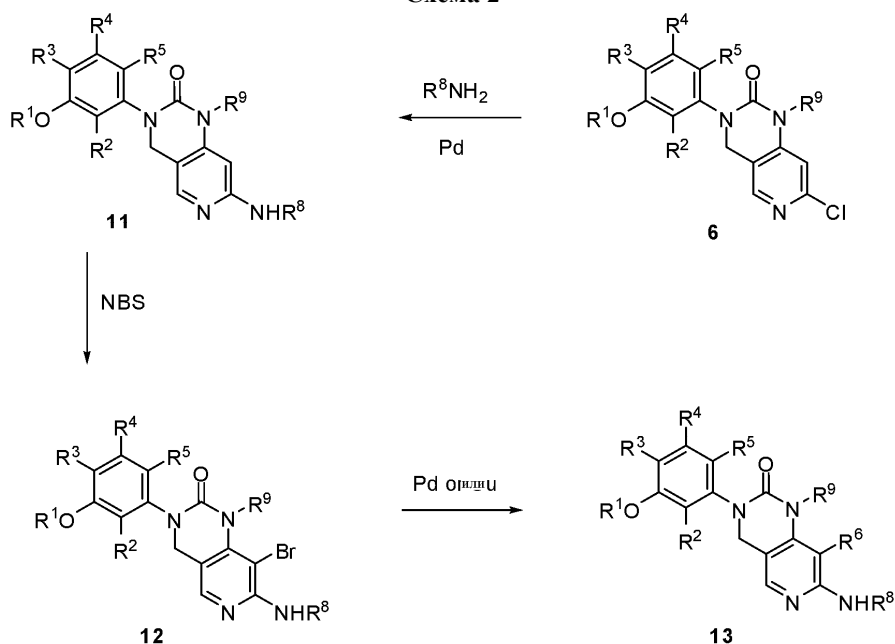
(N-йодсукцинимид) и т.д., может обеспечить введение галогена для дальнейшей обработки. Различные группы могут быть присоединены путем катализируемого палладием связывания, включая, но не ограничиваясь этим, связывание по Сузуки, связывание по Стилле, связывание по Негиши, связывание по Соногашира и т.д. и путем катализируемого медью связывания по Ульману с получением соединения 10.

Схема 1



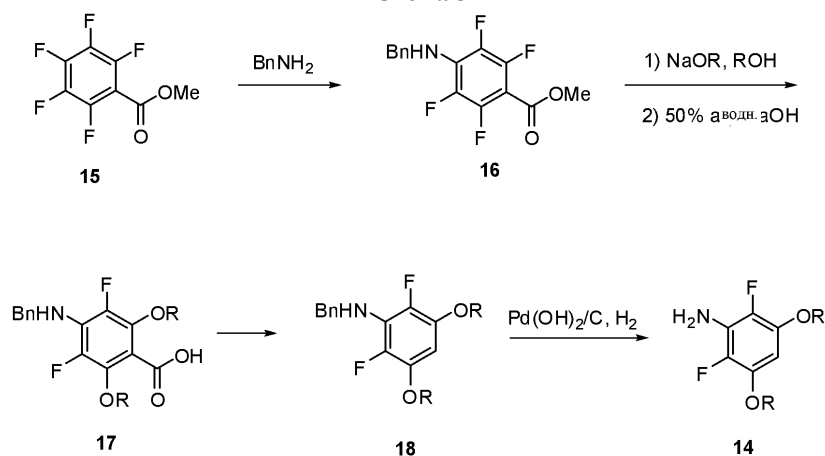
Серия производных анилина формулы 13 может быть получена способами, описанными в схеме 2. Замещение хлорида 6 R^8-NH_2 в присутствии палладиевого катализатора может обеспечить соединение аминопиридина 11. Галогенирование пиридинового кольца соответствующим галогенирующим реагентом, таким как NBS, NCS, NIS и т.д., может обеспечить получение соединения 12 для дальнейшей обработки. Катализируемое палладием связывание соединения 12 путем, например, связывания по Сузуки, связывания по Стилле, связывания по Негиши, связывания по Соногашира и т.д. или катализируемое медью связывание по Ульману может обеспечить соединение 13.

Схема 2



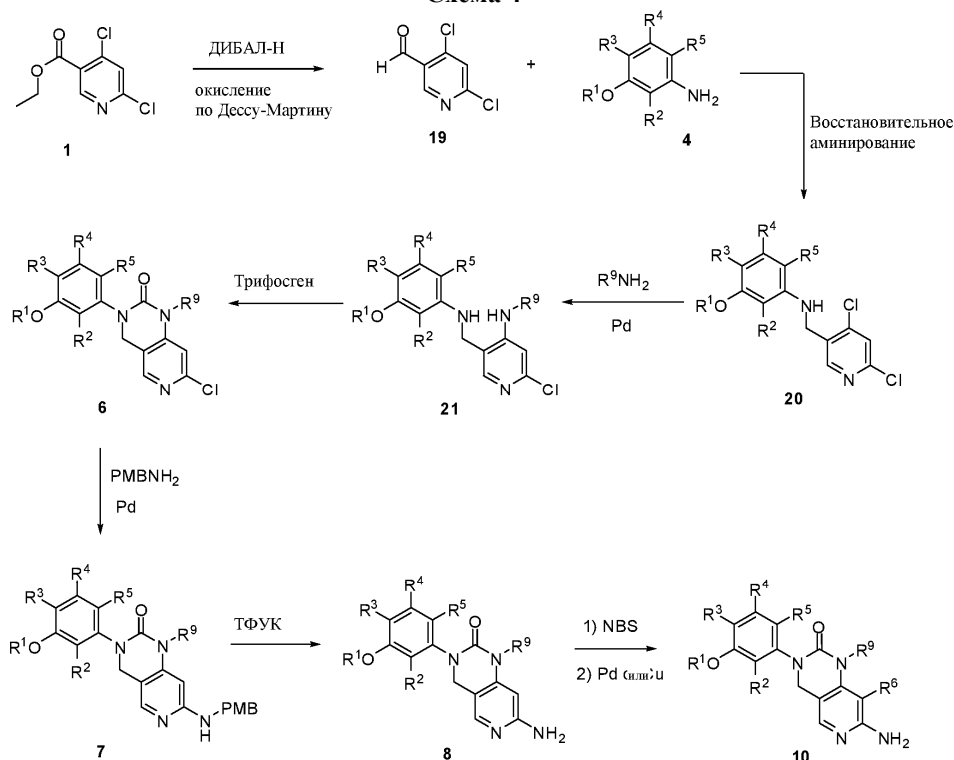
Серия производных анилина 14 может быть получена в соответствии со способами, описанными в схеме 3. Замещение фтора в соединении 15 бензиламином ($BnNH_2$) обеспечивает анилин 16, который может быть преобразован в бис-эфир путем обеспечения реакции с подходящим алкоксидом натрия ($NaOR$, где R представляет собой алкил) с последующим омылением с обеспечением кислоты 17. Соединение 18 может быть получено путем декарбоксилирования бензойной кислоты 17 с последующим гидрированием для удаления защитной группы с получением анилина 14.

Схема 3



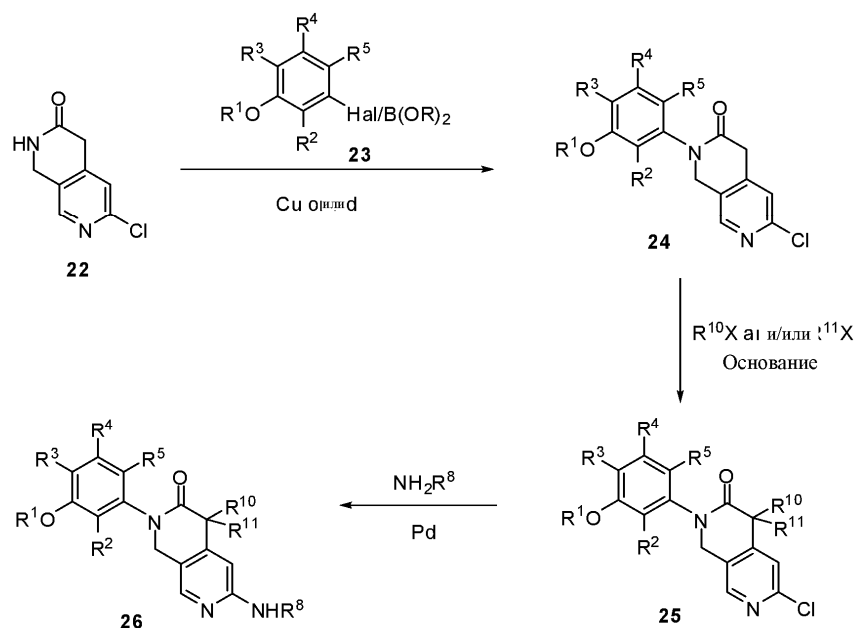
Альтернативный синтез соединения 8 представлен на схеме 4. Сложный эфир 1 восстанавливают и окисляют до соответствующего альдегида 19. Восстановительное аминирование этого альдегида анилином 4 обеспечивает анилин 20, который может быть подвергнут катализируемому палладием аминированию с получением промежуточного анилина 5. Синтез соединения 8 из анилина 5 проводится по той же процедуре, что описана в схеме 1.

Схема 4



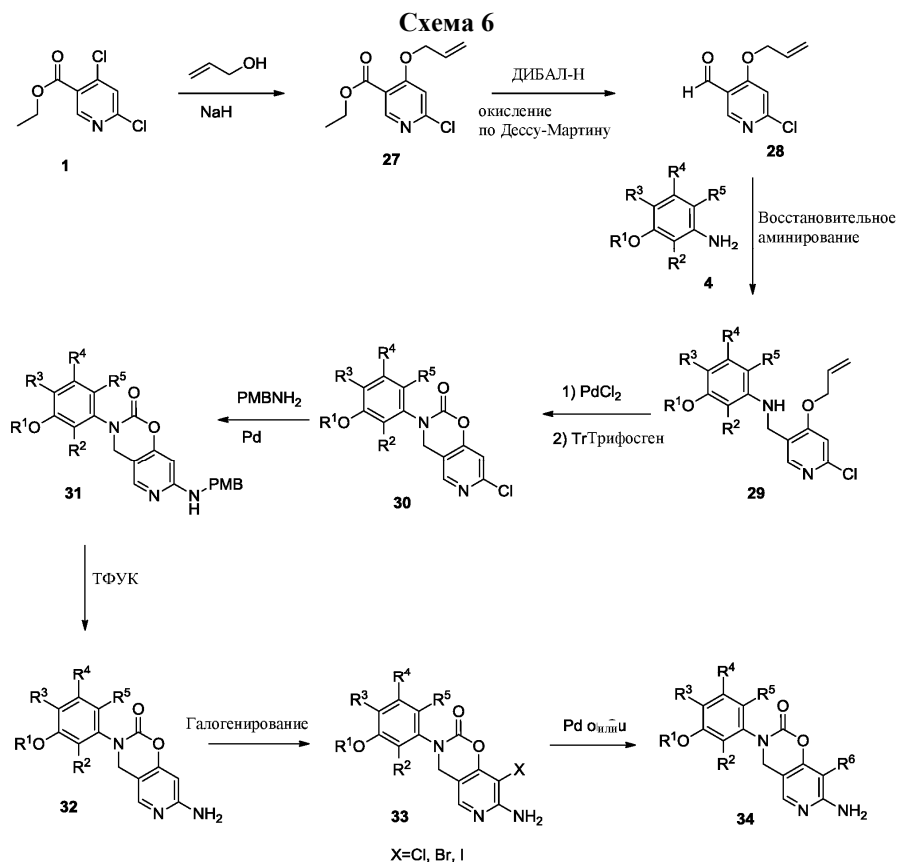
Соединения формулы 26 могут быть получены способами, описанными в схеме 5. Лактам 24 может быть получен из соединений 22 и 23 с применением катализируемых палладием реакций по Бухвальду-Гартвигу или опосредованных медью реакций N-арилирования по Ульману и по Чану-Ламу, α -замещенный лактам 25 может быть получен путем обработки соединения 24 основанием, таким как, например, K_2CO_3 или Cs_2CO_3 в ДМФА или ацетонитриле, с последующим добавлением галогенидов $R^{10}X$ и/или $R^{11}X$ (X представляет собой галоген, такой как Cl или Br). Хлорид 25 может быть превращен в соответствующий аминопиридин 26 путем аминирования по Бухвальду-Гартвигу с применением таких реагентов, как, например, $Pd(OAc)_2$ /Ксантофос/ Cs_2CO_3 или $Pd_2(dbs)/BINAP/NaOtBu$ и т.д.

Схема 5



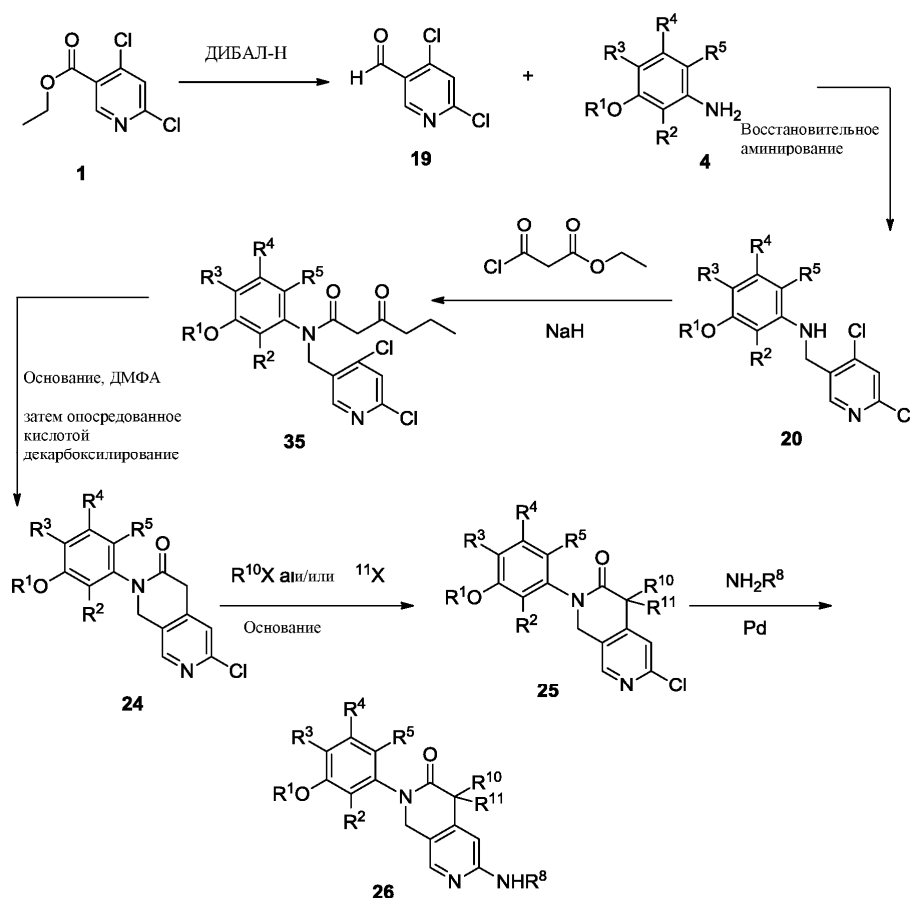
Соединения формулы 34 могут быть получены способами, описанными в схеме 6. Сложный эфир 27 может быть получен путем селективного замещения хлорида аллилоксидом натрия. Полученный сложный эфир 27 подвергают последовательности окислительно-восстановительных реакций с получением альдегида 28. Примеры восстановительных реагентов включают ДИБАЛ-Н (диизобутилалюминий-гидрид), ЛАГ (алюмогидрид лития), Супер-Н (литийтриэтилборгидрид) и т.д.; примеры окислителей включают периодинан Десса-Мартина, MnO_2 , окисление по Сверну и т.д. Анилиновое соединение 29

синтезируют путем связывания альдегида 28 и анилина 4 путем восстановительного аминирования. Затем, после удаления аллильной группы с помощью дихлорида палладия, может быть осуществлена циклизация амингидроксильного промежуточного соединения с трифосгеном или эквивалентом, таким как карбонилдиимидазол (КДИ), фосген, дифосген и т.д., с получением бициклических производных карбамата формулы 30. Синтез соединения 34 из карбамата 30 проводится по той же процедуре, что описана в схеме 1.



Альтернативный синтез соединения 26 представлен на схеме 7. Сложный эфир 1 восстанавливают до соответствующего альдегида 19. Затем восстановительное аминирование альдегида 19 с анилином 4 обеспечивает соединение 20, которое можно подвергнуть обработке этил-3-хлор-3-оксипропаноатом в присутствии NaH в ТГФ с получением промежуточного анилина 35. Лактам 24 может быть получен путем обработки соединения 35 сильным основанием, таким как, но не ограничиваясь этим, NaH или Cs_2CO_3 в ДМФА, с последующим декарбоксилированием, опосредованным кислотой, например HCl. α -замещенный лактам 25 может быть получен путем обработки соединения 24 подходящим основанием, таким как, например, NaH или Cs_2CO_3 в ДМФА с последующим добавлением галогенидов R^{10}X и/или R^{11}X (X представляет собой галоген, такой как Cl или Br). Хлорид 25 может быть превращен в соответствующий аминопиридин 26 путем аминирования по Бухвальду-Гартвику с применением таких реагентов, как, но не ограничиваясь ими, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /Ксантфос/ Cs_2CO_3 или $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /Бреттфос/NaOtBu.

Схема 7



Способы применения

Соединения согласно настоящему изобретению могут ингибировать активность одного или более ферментов FGFR. Например, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для ингибирования активности фермента FGFR в клетке или у особи или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, путем введения ингибирующего количества соединения согласно настоящему изобретению клетке, особи или пациенту.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению являются ингибиторами одного или более из FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению ингибируют каждый из FGFR1, FGFR2, и FGFR3. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению являются селективными в отношении одного или нескольких ферментов FGFR. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению являются селективными в отношении одного или нескольких ферментов FGFR относительно VEGFR2. В некоторых вариантах реализации селективность является 2-кратной или выше, 3-кратной или выше, 5-кратной или выше, 10-кратной или выше, 50-кратной или выше или 100-кратной или выше.

В качестве ингибиторов FGFR соединения согласно настоящему изобретению являются подходящими для лечения различных заболеваний, связанных с аномальной экспрессией или активностью ферментов FGFR или лигандов FGFR.

Например, соединения согласно настоящему изобретению полезны в лечении рака. Примеры рака включают рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак тонкой кишки, рак толстой кишки, прямой кишки, рак ануса, эндометриальный рак, рак желудка, рак головы и шеи (например, рак гортани, гортаноглотки, носоглотки, ротоглотки, губ и рта), рак почки, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиоцеллюлярная карцинома), рак легких (например, аденокарцинома, мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточная и немелкоклеточная карцинома, бронхиальная карцинома, бронхиальная аденома, плевроролечочная бластома), рак яичников, рак предстательной железы, рак яичка, рак матки, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы (например, экзокринная карцинома поджелудочной железы), рак желудка, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак кожи (например, плоскоклеточный рак, саркома Капоши, рак клеток Меркеля кожи) и рак головного мозга (например, астроцитома, медуллобластома, эпендимомы, нейро-эктодермальные опухоли, опухоли шишковидной железы).

Другие примеры рака включают гемопоэтические злокачественные опухоли, такие как лейкемия или лимфома, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, В-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, острый миелобластный лейкоз, ходжкинская или неходжкинская лимфома, миелопролиферативные новообразования (например, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз), макроглобулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома, хроническая миелогенная лимфома, острая лимфобластная лимфома, СПИД-ассоциированные лимфомы и лимфома Беркитта.

Другие виды рака, которые можно лечить с помощью соединений согласно настоящему изобретению, включают опухоли глаза, глиобластому, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому и остеосаркому.

В дополнение к онкогенным новообразованиям, соединения согласно настоящему изобретению могут быть подходящими для лечения костных и хондроцитарных нарушений, включая, но не ограничиваясь этим, ахондроплазию, гипохондроплазию, карликовость, летальную дисплазию (ЛД) (клинические формы ЛД I и ЛД II) синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона-Вейсса, синдром сморщенных кожных покровов Бира-Стивенсона, синдром Пфайффера и краниосиностоз.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть подходящими для лечения гипофосфатемических нарушений, включая, например, сцепленный с X-хромосомой гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит и опухолевую остеомалацию.

Соединения согласно настоящему изобретению могут также быть подходящими для лечения фиброзных заболеваний, при которых симптом заболевания или нарушения характеризуется фиброзом. Примеры фиброзных заболеваний включают цирроз печени, гломерулонефрит, фиброз легких, системный фиброз, ревматоидный артрит и заживление ран.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть подходящими для лечения псориаза, келоидов, буллезных кожных заболеваний, атеросклероза, рестеноза, пролиферативных заболеваний мезангиальных клеток, гломерулопатии, диабетической нефропатии, заболеваний почек и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть подходящими для лечения различных заболеваний глаз, включая, например, возрастную макулодистрофию, сухую макулодистрофию, ишемическую окклюзию вены сетчатки, диабетический отек желтого пятна, диабетическую ретинопатию и ретролентальную фиброплазию.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть подходящими для ингибирования метастазирования опухоли.

Подразумевается, что применяемый в настоящем описании термин "клетка" обозначает клетку *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах реализации клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, полученного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах реализации клетка *in vitro* может представлять собой клетку в клеточной культуре. В некоторых вариантах реализации клетка *in vivo* может быть живой клеткой организма, такого как млекопитающее.

Применяемый в настоящем описании термин "контактирование" обозначает сведение вместе указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, "контактирование" фермента FGFR с соединением согласно настоящему изобретению включает введение соединения согласно настоящему изобретению особи или пациенту, такому как человек, имеющему FGFR, а также, например, введение соединения согласно настоящему изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент FGFR.

Применяемые в настоящем описании термины "особь" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно людей.

Применяемое в настоящем описании словосочетание "терапевтически эффективное количество" обозначает количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, животном, особи или человеке, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой врач-консультант.

Применяемый в настоящем описании термин "лечить" или "лечение" относится к 1) предотвращению заболевания; например предотвращению заболевания, состояния или нарушения у особи, которая может быть предрасположена к заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания; 2) ингибированию заболевания; например ингибированию заболевания, состояния или нарушения у особи, которая испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); или 3) облегчению заболевания; например облегчению заболевания, состояния или нарушения у особи, которая испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. обращение патологии и/или симптоматики).

Комбинированное лечение.

В комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению для лечения FGFR-ассоциированных заболеваний, расстройств или состояний можно применять один или более дополнительных фармацевтических агентов или способов лечения, таких как, например, противовирусные агенты, химиотерапевтические или другие противораковые агенты, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты, облучение, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновую терапию (например, IL-2, GM-CSF и т.д.) и/или ингибиторы тирозинкиназы. Агенты могут быть объединены с соединениями согласно настоящему изобретению в одной лекарственной форме, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Подходящие предполагаемые противовирусные агенты для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению могут содержать нуклеозидные ингибиторы и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы и другие противовирусные лекарственные средства.

Примеры подходящих НИОТ включают зидовудин (AZT); диданозин (DDL); зальцитабин (DDC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис-(ПОМ)-ФМЭА]; лобукавир (BMS-180194); МПБ-10652; эмтрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также известный как бета-L-D4C и под названием бета-L-2',3'-дифтор-5-фтор-цитидин); DAPD, ((-)-бета-D-2,6-диамино-пуридиндиоксолан) и лоденозин (FddA). Типичные подходящие ННИОТ включают невирапин (BI-RG-587); делавирадин (BNAF U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)-пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеазы включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (АБТ-538); индинавир (МК-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лозинавир (BMS-234475); DMP-450; БМС-2322623; АВТ-378 и AG-1549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид и Yissum Project № 11607.

Подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению для лечения рака включают химиотерапевтические агенты, целевые терапии рака, иммунотерапии или лучевую терапию. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть эффективны в комбинации с антигормональными агентами для лечения рака молочной железы и других опухолей. Подходящими примерами являются антиэстрогеновые агенты, включая, но не ограничиваясь ими, тамоксифен и торемифен, ингибиторы ароматазы, включая, но не ограничиваясь ими, летрозол, анастрозол и экзестан, аденокортикостероиды (например, преднизолон), прогестины (например, мегэстролацетат) и антагонисты эстрогеновых рецепторов (например, фулвестрант). Подходящие антигормональные агенты, применяемые для лечения рака простаты и других видов рака, также могут быть объединены с соединениями согласно настоящему изобретению. Они включают антиандрогены, включая, но не ограничиваясь ими, флутамид, бикалутамид и нилутамид, аналоги рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (РФЛГ), включая лейпролид, гозерелин, трипторелин и гистрелин, антагонисты РФЛГ (например, дега-реликс), блокаторы андрогеновых рецепторов (например, энзалутамид) и агенты, которые ингибируют выработку андрогенов (например, абиратерон).

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть объединены или находиться в последовательности с другими агентами против киназ мембранных рецепторов, особенно для пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная устойчивость к направленной терапии. Эти терапевтические агенты включают ингибиторы или антитела против EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, RET, IGFR1 или Flt-3 и против связанных с раком гибридных протеинкиназ, таких как BCR-ABL и EML4-Alk. Ингибиторы EGFR включают гефитинибом и эрлотиниб, и ингибиторы EGFR/Her2 включают, но не ограничиваются ими, дакомитиниб, афатиниб, лапатиниб и нератиниб. Антитела против EGFR включают, но не ограничиваются ими, цетуксимаб, панитумумаб и нецитумумаб. Ингибиторы c-Met могут применяться в комбинации с ингибиторами FGFR. Они включают онартумзумаб, тивантиниб и INC-280. Агенты против Abl (или Bcr-Abl) включают иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб, и агенты против Alk (или EML4-ALK) включают кризотиниб.

Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективными для некоторых опухолей в сочетании с ингибиторами FGFR. Они включают антитела против VEGF или VEGFR или ингибиторы киназ VEGFR. Антитела или другие терапевтические белки против VEGF включают бевацизумаб и афлиберцепт. Ингибиторы киназ VEGFR и другие антиангиогенные ингибиторы включают, но не ограничиваются ими, сорафениб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

Активация внутриклеточных сигнальных путей часто возникает при раке, и агенты, нацеленные на компоненты этих путей, были объединены с агентами, нацеленными на рецепторы для повышения эффективности и снижения сопротивления. Примеры агентов, которые могут быть объединены с соединениями согласно настоящему изобретению, включают ингибиторы пути PI3K-AKT-mTOR, ингибиторы пути Raf-MAPK, ингибиторы пути JAK-STAT, и ингибиторы белков-шаперонов и прогрессии клеточного цикла.

Агенты против PI3-киназы включают, но не ограничиваются ими, топиаларалисиб, иделалисиб, бупарлисиб. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, сиролимус, темсиролимус и эверолимус, могут быть

объединены с ингибиторами FGFR. Другие подходящие примеры включают, но не ограничиваются ими, вемурафениб и дабрафениб (ингибиторы Raf) и траметиниб, селуметиниб и GDC-0973 (ингибиторы MEK).

Ингибиторы одной или нескольких JAK (например, руксолитиниб, бариситиниб, тофаситиниб), Hsp90 (например, танеспимицин), циклинзависимых киназ (например, палбоциклиб), HDAC (например, панобиностат), PARP (например, олапариб) и протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб) также могут быть объединены с соединениями согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK является селективным к JAK1 относительно JAK2 и JAK3.

Другие подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению включают химиотерапевтические комбинации, такие как дублеты на основе платины, применяемые при раке легких и других твердых опухолях (цисплатин или карбоплатин в комбинации с гемцитабином; цисплатин или карбоплатин в комбинации с доцетакселом; цисплатин или карбоплатин в комбинации с паклитакселом; цисплатин или карбоплатин в комбинации с пеметрекседом) или гемцитабин в комбинации с паклитаксел-связанными частицами (AbraXane®).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, алкилирующие агенты (в том числе, но не ограничиваясь этим, азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (Cytoxan™), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилентрифосфамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Другие подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают: дакарбазин (ДТИК), необязательно вместе с другими химиотерапевтическими препаратами, такими как кармустин (БИКНУ) и цисплатин; "режим Дартмута", который состоит из ДТИК, БИКНУ, цисплатина и тамоксифена; комбинация цисплатина, винбластина и БИКНУ или темозоломид. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть объединены с иммунотерапевтическими лекарственными средствами, в том числе цитокинами, такими как интерферон альфа, интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли (ФНО).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, антиметаболиты (включая, но не ограничиваясь ими, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндеаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтическое или другие противораковые агенты дополнительно включают, например, некоторые натуральные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, цитарабин, паклитаксел (TAXOL™), митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-C, L-аспарагиназу, интерфероны (особенно интерферон-альфа), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические агенты включают навельбин, CPT-11, анастразол, летрозол, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифосфамид и дролоксафин.

Также подходящими являются цитотоксические агенты, такие как эпиподофиллотоксин; противоопухолевый фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цисплатин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические агенты; лейковорин; тегафур и гемопоэтические факторы роста.

Другие противораковые агент(ы) включают лекарственные средства на основе антител, такие как трастузумаб (герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF-β и т.д.).

Другие противораковые агенты также включают агенты, которые блокируют миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты хемокиновых рецепторов, включая CCR2 и CCR4.

Другие противораковые агенты также включают агенты, которые усиливают иммунную систему, такие как адъюванты адаптивного переноса Т-клеток.

Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы.

Способы безопасного и эффективного введения большинства из этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в "Physicians' Desk Reference" (PDR, например, издание 1996 г., Medical Economics Company, Montvale, NJ), содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Фармацевтические составы и лекарственные формы.

При использовании в качестве лекарственных средств соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтических композиций, которые относятся к комбинации соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно-

му фармацевтически приемлемому носителю. Эти композиции могут быть получены способами, хорошо известными в области фармацевтики, и могут быть введены различными способами в зависимости от того, местное или системное требуется лечение и в зависимости от области, подлежащей обработке. Введение может быть местным (включая офтальмологические и через слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе с помощью распылителя; интратрахеальным, интраназальным, эпидермальным и трансдермальным), глазным, оральным или парентеральным. Способы глазного введения могут включать местное введение (глазные капли), субконъюнктивальную, периокулярную или интравитреальную инъекцию или введение путем баллонного катетера или офтальмологических вставок, помещаемых хирургическим путем в конъюнктивальный мешок. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное или внутримышечное введение или вливание; или внутричерепное, например интратекальное или внутрижелудочковое, введение. Парентеральное введение может иметь форму однократной болюсной дозы или может осуществляться, например, с помощью непрерывного перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п. могут быть необходимыми или желательными.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или более соединений согласно настоящему изобретению, указанных выше, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. При изготовлении композиций согласно настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают с вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в таком носителе в форме, например, капсулы, порошка для приготовления раствора, принимаемого внутрь, бумаги или другого контейнера. Когда наполнитель служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как растворитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, таблеток для рассасывания, порошков для приготовления раствора, принимаемого внутрь, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных инъекционных растворов и стерильно упакованных порошков.

При получении состава активное соединение может быть измельчено для обеспечения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение, по существу, нерастворимо, его можно измельчить до размера частиц менее чем 200 меш. Если активное соединение, по существу, растворяется в воде, размер частиц можно регулировать путем фрезерования, чтобы обеспечить по существу равномерное распределение в составе, например, около 40 меш.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenzoаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, длительное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с применением процедур, известных в данной области.

Композиции могут быть приготовлены в виде лекарственной формы с единичной дозировкой, причем каждая доза содержит от примерно 5 до примерно 100 мг, обычно от примерно 10 до примерно 30 мг активного ингредиента. Термин "лекарственная форма с единичной дозировкой" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для человека и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заданное количество активного материала, рассчитанное на получение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз, и его обычно вводят в фармацевтически эффективном количестве. Тем не менее, следует понимать, что фактически вводимое количество активного соединения будет обычно определяться лечащим врачом с учетом соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный способ введения, конкретное вводимое активное соединение, возраст, вес и реакции отдельного пациента, выраженность симптомов у пациента и т.п.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь соединения согласно настоящему изобретению. Когда эти композиции до придания им лекарственной формы называют однородными, активный ингредиент обычно равномерно распределен по всей композиции, так что композицию можно легко разделить

на равным образом эффективные формы с единичной дозировкой, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Затем эту твердую композицию до придания ей лекарственной формы разделяют на формы с единичной дозировкой описанного выше типа, содержащие, например, от 0,1 до примерно 500 мг активного ингредиента согласно настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли согласно настоящему изобретению могут быть покрыты или приготовлены иным образом для получения лекарственной формы с обеспечением пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний дозированный и внешний дозированный компоненты, причем последний в форме оболочки над первым. Два указанных компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который противостоит разрушению в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить неповрежденным в двенадцатиперстную кишку или задерживать его высвобождение. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий могут быть использованы различные материалы, включая ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которых соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут быть включены для перорального введения или введения путем инъекции, включают водные растворы, соответствующим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и подобные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смеси и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. В некоторых вариантах реализации композиции вводят пероральным или интраназальным респираторным путем для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с применением инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть присоединено к тампону лицевой маски или аппарату искусственного дыхания с перемежающимся положительным давлением. Раствор, суспензия или порошковые композиции могут быть введены перорально или назально посредством устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

Количество соединения или композиции, вводимого пациенту, будет зависеть от того, что вводили, цели введения, такой как профилактика или лечение, состояния пациента, способа введения и т.п. При терапевтическом применении композиции могут быть введены пациенту, уже страдающему заболеванием, в количестве, достаточном для лечения или, по меньшей мере частичного, купирования симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, подлежащего лечению, а также от мнения лечащего врача, в зависимости от факторов, таких как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента, и т.п.

Композиции, вводимые пациенту, могут иметь форму фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы методами обычной стерилизации или могут быть подвергнуты стерилизующей фильтрации. Водные растворы могут быть упакованы для применения в исходном виде или лиофилизированы, лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением. pH препаратов соединений, как правило, будет находиться в диапазоне от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что применение некоторых из указанных выше вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединений согласно настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого осуществляется лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и решения лечащего врача. Пропорция или концентрация соединения согласно настоящему изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от целого ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и пути введения. Например, соединения согласно настоящему изобретению можно поставлять в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от примерно 0,1 до примерно 10% мас./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от примерно от 1 мкг/кг до примерно 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах реализации диапазон доз составляет от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг массы тела в день.

Доза может зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и путь его введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-эффект, полученных на экспериментальных системах *in vitro* или на животной модели.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть приготовлены в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами, которые могут включать любое фармацевтическое средство, такое как противовирусные агенты, вакцины, антитела, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты, противовоспалительные агенты и т.п.

Меченые соединения и способы анализа.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям согласно изобретению, помеченных флуоресцентным красителем, спиновой меткой, тяжелым металлом или радиоизотопно, которые полезны не только в визуализации, но и в анализах, как *in vitro* так и *in vivo*, для локализации и количественного определения фермента FGFR в образцах тканей, в том числе человека, и для выявления лигандов ферментов FGFR путем подавления связывания меченого соединения. В соответствии с этим настоящее изобретение включает анализы фермента FGFR, которые содержат такие меченые соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению. "Изотопно-" или "радиоактивно меченное" соединение представляет собой соединение согласно настоящему изобретению, где один или несколько атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (т.е. природного происхождения). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ^2H (также записывается как D - дейтерий), ^3H (также записывается как T - тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Радионуклиды, которые включены в конкретное радиоактивно меченное соединение, будут зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, для маркировки и конкурентных анализов фермента FGFR *in vitro* обычно будут более полезны соединения, которые содержат ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S .

Для применения в радиовидении обычно более полезны будут ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Подразумевается, что "радиоизотопно меченое" или "меченое соединение" представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах реализации радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Синтетические способы введения радиоизотопов в органические соединения применимы к соединениям согласно настоящему изобретению и хорошо известны в данной области.

Радиоизотопно меченое соединение согласно настоящему изобретению может применяться в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. В общих чертах, вновь синтезированное или идентифицированное соединение (т.е. исследуемое соединение) можно оценивать по его способности снижать связывание радиоактивно меченого соединения согласно настоящему изобретению с ферментом FGFR. Соответственно, способность исследуемого соединения конкурировать с радиоизотопно-меченым соединением в связывании с ферментом FGFR прямо коррелирует с его аффинностью связывания.

Наборы.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, подходящие, например, для лечения или предупреждения FGFR-ассоциированных заболеваний или нарушений, ожирения, сахарного диабета и других заболеваний, указанных в настоящем описании, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению. Такие наборы могут дополнительно включать, при желании, один или более из различных обычных компонентов фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., что будет очевидно для специалистов в данной области. Инструкции в качестве вложений или этикеток с указанием количества компонентов для введения, руководящих принципов для введения и/или руководящих принципов для смешивания компонентов также могут быть включены в комплект.

Далее изобретение будет описано более подробно с помощью конкретных примеров. Следующие примеры представлены в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом. Специалисты в данной области техники легко обнаружат множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы, чтобы получить, по существу, те же результаты. Соединения согласно примерам оказались ингибиторами одного или более FGFR, как описано ниже.

Примеры

Методики проведения экспериментов для соединений согласно настоящему изобретению приведены ниже. Подготовительная очистка некоторых из полученных соединений посредством ЖХ-МС проводилась на массонаправленных фракционирующих системах Waters. Базовая настройка оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для эксплуатации этих систем были подробно описаны в литературе. См., например, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003) и "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Разделенные соединения, как правило, подвергают анализу посредством жидкостной хроматографии - масс-спектрометрии (ЖХ-МС)

для оценки чистоты в следующих условиях:

Инструмент; Agilent серия 1100, ЖХ/МСД.

Колонка: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, 2,1×5,0 мм.

Буферные растворы: подвижная фаза А: 0,025% ТФУК в воде и подвижная фаза В: 0,025% ТФУК в ацетонитриле.

Градиент от 2 до 80% В в течение 3 мин с расходом 1,5 мл/мин.

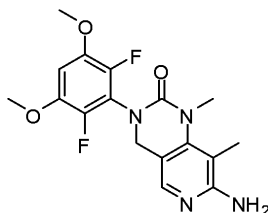
Некоторые из полученных соединений, также были препаративно разделены путем обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с детектором МС или флэш-хроматографией (силикагель), как указано в примерах. Условия кондиционирования типичной колонки для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) представляли собой следующие:

pH = 2 очистки: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, 19×100 мм, элюируемая подвижной фазой А: 0,1% ТФУК (трифторуксусная кислота) в воде и подвижная фаза В: 0,1% ТФУК в ацетонитриле; скорость потока составляла 30 мл/мин, разделительный градиент был оптимизирован для каждого соединения с применением протокола оптимизации типоспецифических методов, как описано в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Как правило, применяемая скорость потока с колонкой 30×100 мм составляла 60 мл/мин.

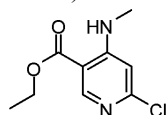
pH = 10 очисток: Waters XBridge C₁₈ 5 мкм, 19×100 мм, элюируемая подвижной фазой А: 0,15% NH₄OH в воде и подвижная фаза В: 0,15% NH₄OH в ацетонитриле; скорость потока составляла 30 мл/мин, разделительный градиент был оптимизирован для каждого соединения с применением протокола оптимизации типоспецифических методов, как описано в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Как правило, применяемая скорость потока с колонкой 30×100 мм составляла 60 мл/мин.

Пример 1.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,8-диметил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



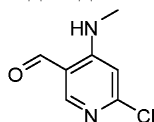
Этап 1. Этиловый эфир 6-хлор-4-(метиламино)никотиновой кислоты



К раствору 2,4-дихлор-5-карбэтоксипиридина (10,0 г, 45,4 ммоль, приобретенной у компании Ark, кат. № АК-25933) в ацетонитриле (40 мл) добавляли метиламин (8,52 мл, 8,0 М в EtOH, 68,2 ммоль) по каплям при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, после чего концентрировали под вакуумом. Сырой остаток непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₉H₁₂ClN₂O₂ [M+H]⁺ m/z: 215,1; обнаружено 215,1.

Этап 2. 6-Хлор-4-(метиламино)никотинальдегид



К раствору этилового эфира 6-хлор-4-(метиламино)никотиновой кислоты (11,0 г, 50,2 ммоль) в метилхлориде (400 мл) добавляли 1,0 М диизобутилалюминийгидрид в ТГФ (150 мл, 150 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, после чего гасили раствором сегнетовой соли. После перемешивания в течение 12 ч водный раствор экстрагировали EtOAc (3×150 мл) и органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного спирта.

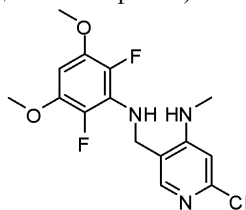
Расчетные показатели ЖХ-МС для C₇H₁₀ClN₂O [M+H]⁺ m/z: 173,0; обнаружено 173,0.

К раствору неочищенного спирта в метилхлориде (300 мл) добавляли бикарбонат натрия (42 г, 500 ммоль) и периодинан Десса-Мартин (42 г, 100 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего гасили Na₂S₂O₃ (насыщ. водн., 100 мл) и NaHCO₃ (насыщ. водн., 100 мл). Водную фазу

экстрагировали EtOAc (3×100 мл) и органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Очищали путем колоночной флэш-хроматографии с получением указанного альдегида (6,2 г, 80% выход за две стадии).

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₇H₈ClN₂O [M+H]⁺ m/z: 171,0; обнаружено 171,0.

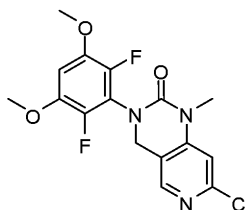
Этап 3. 2-Хлор-5-[[[(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил]-N-метилпиримидин-4-амин



К смеси 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (CAS # 651734-54-2, LakeStar Tech, LSP-210C, партия: 132-110-05: 1,07 г, 5,68 ммоль) в трифторуксусной кислоте (7,9 мл, 0,1 моль) добавляли триацетоксибгидрид натрия (3,6 г, 17,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 мин и затем по каплям добавляли раствор 6-хлор-4-(метиламино)никотинальдегида (0,97 г, 5,7 ммоль) в метиленхлориде (8,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали под вакуумом для удаления избытка трифторуксусной кислоты. Остаток нейтрализовали раствором NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии с получением анилина (1,36 г, 68%).

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₁₅H₁₇ClF₂N₃O₂ [M+H]⁺ m/z: 344,1; обнаружено 344,1.

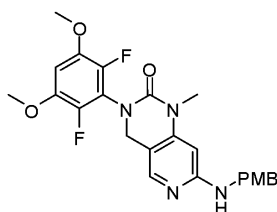
Этап 4. 7-Хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



К смеси дианилина (206 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) добавляли триэтиламин (0,41 мл, 2,9 ммоль) и трифосген (70,0 мг, 0,23 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и затем гасили карбонатом натрия. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии с получением мочевины (190 мг, 90%).

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₁₆H₁₅ClF₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 370,1; обнаружено 370,1.

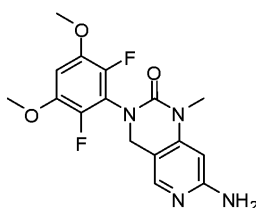
Этап 5. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-[(4-метоксибензил)амино]-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Смесь 4-метоксибензиламина (2,65 мл, 20,3 ммоль), 7-хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (1,5 г, 4,0 ммоль), ацетата палладия (90 мг, 0,4 ммоль), (R)-(+)-2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (200 мг, 0,4 ммоль) и карбоната цезия (2,6 г, 8,1 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл, 400 ммоль) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии с получением анилина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₂₄H₂₅F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z: 471,2; обнаружено 471,2.

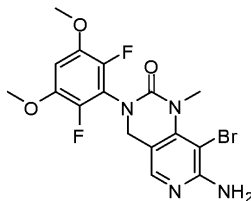
Этап 6. 7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Раствор 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-[(4-метоксибензил)амино]-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (1,1 г, 2,3 ммоль) в ТФУК (10,0 мл) нагревали до 85°C в течение 3 ч, после чего концентрировали под вакуумом и нейтрализовали раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×20 мл) и органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии с получением анилина (0,55 г, 67%).

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₁₆H₁₇F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 351,1; обнаружено 351,1.

Этап 7. 7-Амино-8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



К раствору 7-амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (37 мг, 0,106 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) добавляли NBS (23 мг, 0,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии с получением бромида.

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₁₆H₁₆BrF₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 429,1; обнаружено 429,1.

Этап 8. 7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,8-диметил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

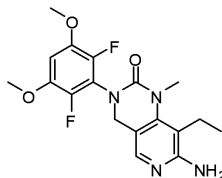
К раствору 7-амино-8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (34,0 мг, 0,080 ммоль) в 1,4-диоксане (0,8 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (8,0 мг, 0,01 ммоль) и ZnMe₂ (2,0 М раствор в толуоле, 0,11 мл, 0,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 110°C, после чего разбавляли MeOH (4 мл) и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением продукта в виде его соли ТФУК.

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₁₇H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 365,1; обнаружено 365,1.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,73 (s, 3H), 7,04 (t, J=7,5 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,39 (s, 3H), 2,80 м.д. (s, 3H).

Пример 2.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-этил-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

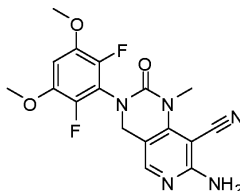


Это соединение было синтезировано тем же способом, что и описанный в примере 1, с применением диэтилцинка (приобретенного у Sigma-Aldrich, кат. № 220809) вместо диметилцинка.

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₁₈H₂₁F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 379,1; обнаружено 379,1.

Пример 3.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо-[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил



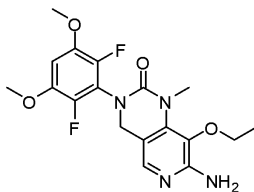
К раствору 7-амино-8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (10,0 мг, 0,0233 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (4,0 мг, 0,005 ммоль) и цианид цинка (8,2 мг, 0,070 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 180°C, после чего разбавляли MeOH (4 мл) и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением продукта.

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₁₇H₁₆F₂N₅O₃ [M+H]⁺ m/z: 376,1; обнаружено 376,1.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,90 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,05 (t, J=7,5 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,53 м.д. (s, 3H).

Пример 4.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-этокси-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



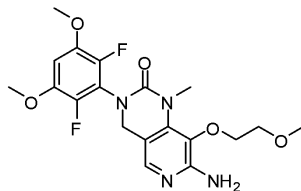
К раствору 7-амино-8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (10,0 мг, 0,0233 ммоль) в этаноле (1,0 мл) добавляли медь (10,0 мг, 0,157 ммоль) и гидроксид калия (10,0 мг, 0,178 ммоль). Полученную смесь нагревали до 150°C в течение 3 ч, а затем разбавляли MeOH (4 мл) и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (pH 2).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{18}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 395,1; обнаружено 395,1.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,57 (s, 1H), 7,03 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,82 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,34 м.д. (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 5.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(2-метоксиэтокси)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

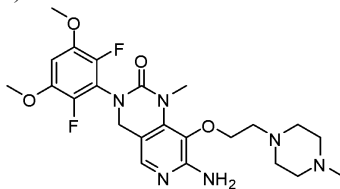


Это соединение было синтезировано тем же способом, что и описанный в примере 4, с применением 2-метоксиэтанола вместо этанола.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{19}H_{23}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 424,2; обнаружено 424,1.

Пример 6.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

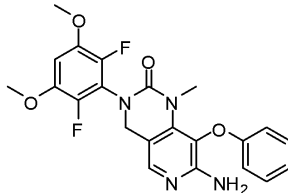


Это соединение было синтезировано тем же способом, что и описанный в примере 4, с применением 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанола (приобретенного у Oakwood, кат. № 021290) вместо этанола.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{23}H_{31}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 493,2; обнаружено 493,2.

Пример 7.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-фенокси-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

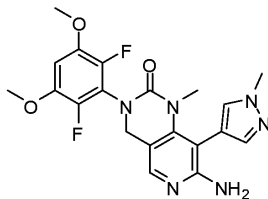


Это соединение было синтезировано тем же способом, что и описанный в примере 4, с применением фенола вместо этанола.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{22}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 443,1; обнаружено 443,1.

Пример 8.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-метил[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он



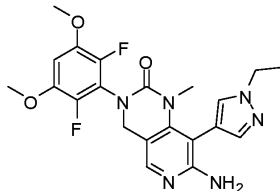
К раствору 7-амино-8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-она (пример 1, этап 7: 9,0 мг, 0,021 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразола (6,5 мг, 0,031 ммоль, приобретен в компании Sigma-Aldrich, кат. № 595314), в смеси 1,4-диоксан (0,6 мл)/вода (0,15 мл) добавляли карбонат калия (8,6 мг, 0,062 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (3,6 мг, 0,0031 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 110°C, после чего разбавляли MeOH (4 мл) и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением продукта в виде его соли ТФУК.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{20}H_{21}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 431,2; обнаружено 431,1.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,04 (t, J=7,5 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 2,67 м.д. (s, 3H).

Пример 9.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он

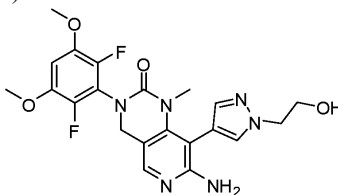


Это соединение было синтезировано тем же способом, что и описанный в примере 8, с применением 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразола (приобретен у Combi-Blocks, кат. № ВВ-8817) вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразола.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{21}H_{23}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 443,2; обнаружено 443,1.

Пример 10.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он

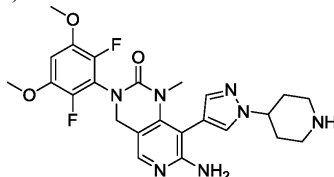


Это соединение было синтезировано тем же способом, что и описанный в примере 8, с применением 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-Диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил]этанола вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразола (приобретен у Syntech Solution, кат. № ВН-3012).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{21}H_{23}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 461,2; обнаружено 461,2.

Пример 11.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1-пиперидин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он



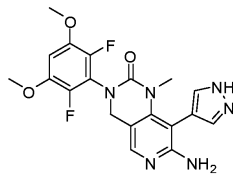
Это соединение было синтезировано тем же способом, что и описанный в примере 8, с применением {1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-4,5-дигидро-1Н-пиразол-4-ил} бороновой кислоты (приобретена у Combi-Blocks, кат. № ВВ-6007) вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразола. После завершения реакции смесь разбавляли ТФУК

(4 мл) и очищали путем ОФ-ВЭЖХ с получением указанного продукта.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{24}H_{28}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 500,2; обнаружено 500,1.

Пример 12.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он

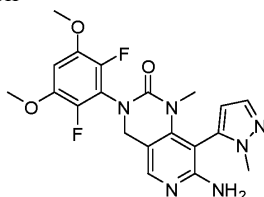


Это соединение было синтезировано тем же способом, что и описанный в примере 8, с применением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (приобретен у Sigma-Aldrich, кат. № 525057) вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразола.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{19}H_{19}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 417,1; обнаружено 417,1.

Пример 13.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он

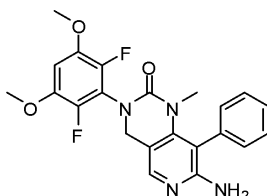


Это соединение было синтезировано тем же способом, что и описанный в примере 8, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (приобретен у ChemBridge Corp, кат. № 4003213) вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразола.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{20}H_{21}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 431,2; обнаружено 431,1.

Пример 14.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-фенил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он

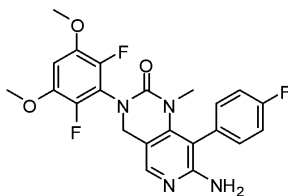


Это соединение было синтезировано тем же способом, что и описанный в примере 8, с применением фенилбороновой кислоты (приобретена у Sigma-Aldrich, кат. № 20009) вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-Диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразола.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,2; обнаружено 427,1.

Пример 15.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(4-фторфенил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он

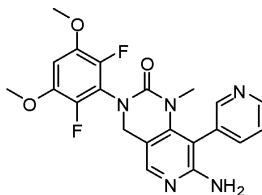


Это соединение было синтезировано тем же способом, что и описанный в примере 8, с применением 4-фторфенилбороновой кислоты (приобретена у Sigma-Aldrich, кат. № 417556) вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразола.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{22}H_{20}F_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 445,1; обнаружено 445,1.

Пример 16.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-пиридин-3-ил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

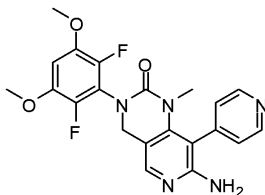


Это соединение было синтезировано тем же способом, что и описанный в примере 8, с применением 3-пиридилбороновой кислоты (приобретена у Sigma-Aldrich, кат. № 512125) вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразола.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{21}H_{20}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 428,1; обнаружено 428,1.

Пример 17.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-пиридин-4-ил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

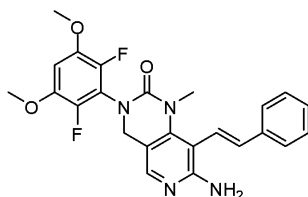


Это соединение было синтезировано тем же способом, что и описанный в примере 8, с применением 4-пиридилбороновой кислоты (приобретена у Sigma-Aldrich, кат. № 634492) вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразола.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{21}H_{20}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 428,1; обнаружено 428,1.

Пример 18.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(E)-2-фенилвинил]-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

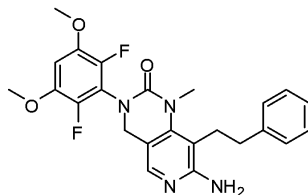


Это соединение синтезировали путем осуществления реакции перекрестного сочетания Сузуки между бромидом (пример 1, этап 7) и (E)-2-фенилвинилбороновой кислотой (приобретена у Sigma-Aldrich, кат. № 473790) тем же способом, что и описанный в примере 2.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{24}H_{23}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 453,2; обнаружено 453,1.

Пример 19.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-фенилэтил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

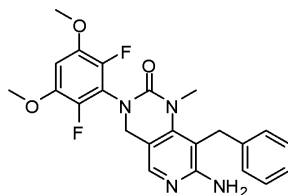


К раствору 7-амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(E)-2-фенилвинил]-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (10,0 мг) в MeOH (1 мл) добавляли палладий на углеводе (10,0 мг). Реакционную смесь выдерживали в атмосфере H_2 в течение 2 ч, после чего фильтровали и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (pH 2).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{24}H_{25}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 455,2; обнаружено 455,1.

Пример 20.

7-Амино-8-бензил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

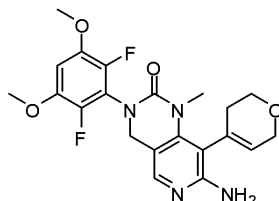


Это соединение синтезировали путем осуществления реакции перекрестного сочетания Сузуки между бромидом (пример 1, этап 7) и 2-бензил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом (приобретен у Ark, кат. № АК-23881) тем же способом, что и описанный в примере 2.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 441,1; обнаружено 441,1.

Пример 21.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

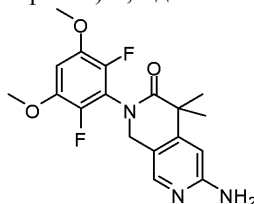


Это соединение синтезировали путем осуществления реакции перекрестного сочетания Сузуки между бромидом (пример 1, этап 7) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пираном (приобретен у Sigma-Aldrich, кат. № 721352) тем же способом, что и описанный в примере 2.

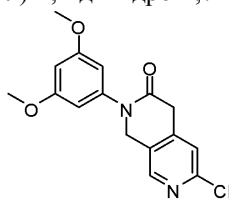
Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{21}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 433,2; обнаружено 433,1.

Пример 22.

6-Амино-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-4,4-диметил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-3(4H)-он



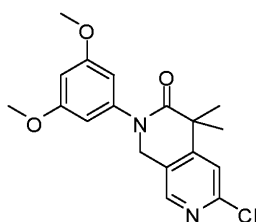
Этап 1. 6-Хлор-2-(3,5-диметоксифенил)-1,4-дигидро-2,7-нафтиридин-3(2H)-он



К перемешиваемой суспензии 6-хлор-1,4-дигидро-2,7-нафтиридин-3(2H)-она (от Anichem, кат. № NC1485, 250,0 мг, 1,37 ммоль) в 1,4-диоксане (3,8 мл) последовательно добавляли при комнатной температуре карбонат калия (568 мг, 4,11 ммоль), (1R,2R)-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (77,9 мг, 0,548 ммоль), йодид меди(I) (52,1 мг, 0,274 ммоль) и 3,5-диметоксибромбензол (446 мг, 2,05 ммоль). Полученную смесь затем нагревали при 90°C в атмосфере N_2 . Через 15 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали метилхлоридом. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и затем концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (при элюировании градиентом от 0 до 0-40% EtOAc в ДХМ) с получением желаемого продукта (120 мг).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{16}H_{16}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 319,1; обнаружено 319,1.

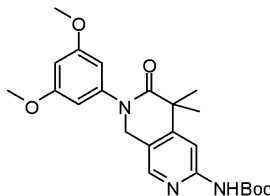
Этап 2. 6-Хлор-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-4,4-диметил-1,4-дигидро-2,7-нафтиридин-3(2H)-он



К перемешиваемому раствору 6-хлор-2-(3,5-диметоксифенил)-1,4-дигидро-2,7-нафтиридин-3(2H)-она (109,0 мг, 0,342 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,6 мл) последовательно добавляли при комнатной температуре карбонат цезия (330 мг, 1,0 ммоль) и йодистый метил (53 мкл, 0,85 ммоль). Через 5 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и затем концентрировали с получением неочищенного продукта (110 мг), который непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 347,1; обнаружено 347,1.

Этап 3. трет-Бутиловый эфир [7-(3,5-диметоксифенил)-5,5-диметил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-3-ил]карбаминовой кислоты



Перемешиваемую смесь 6-хлор-2-(3,5-диметоксифенил)-4,4-диметил-1,4-дигидро-2,7-нафтиридин-3(2H)-она (100,0 мг, 0,288 ммоль), трет-бутиловый эфир карбаминовой кислоты (40,5 мг, 0,346 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфин) (33 мг, 0,058 ммоль), ацетат палладия (6,5 мг, 0,029 ммоль) и карбонат цезия (93,9 мг, 0,288 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали при 90°C в атмосфере N_2 . Через 12 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и затем концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (при элюировании градиентом от 0 до 0-40% EtOAc в ДХМ) с получением желаемого продукта (22 мг).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 428,2; обнаружено 428,2.

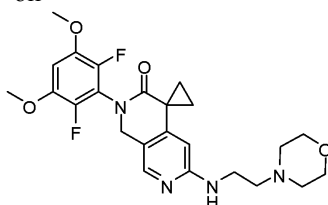
Этап 4. 6-Амино-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-4,4-диметил-1,4-дигидро-2,7-нафтиридин-3(2H)-он.

К перемешиваемому раствору трет-бутилового эфира [7-(3,5-диметоксифенил)-5,5-диметил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-3-ил]карбаминовой кислоты (22,0 мг, 0,0515 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazонийбицикло[2.2.2]октановый эфир дитетрафторборной кислоты (54,7 мг, 0,154 ммоль) при 0°C. Полученную смесь затем нагревали до комнатной температуры. Через 3 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , концентрировали досуха, а затем растворяли в растворе трифторуксусная кислота (1,0 мл)/метиленхлорид (1,0 мл, 16 ммоль). Через 1 ч летучие продукты удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонке XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,05% ТФУК при скорости потока 30 мл/мин) с получением желаемого продукта (2,0 мг) в виде соли ТФУК.

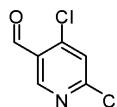
Расчетные показатели ЖХ-МС для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 364,1; обнаружено 364,2.

Пример 23.

2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-[(2-морфолин-4-илэтил)амино]-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он



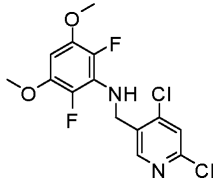
Этап 1. 4,6-Дихлорникотинальдегид



К перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-5-карбэтоксипиридина (Ark Pharm, кат. № AK-25933: 10,0 г, 45,4 ммоль) в метиленхлориде (100,0 мл) при -78°C добавляли по каплям раствор диизобутиллалюминийгидрида в метиленхлориде (50,0 мл, 1,0 М, 50,0 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь гасили насыщенным раствором сегнетовой соли. После перемешивания в течение 12 ч водный раствор экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного альдегида (7,51 г, 42,9 ммоль), который непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 176,0; обнаружено 176,0.

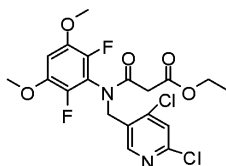
Этап 2. N-[(4,6-Дихлорпиридин-3-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин



К перемешиваемому раствору 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (CAS # 651734-54-2, LakeStar Tech, LSP-210C, партия: 132-110-05: 9,03 г, 47,7 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (38,0 г, 180 ммоль) в растворе метиленхлорид (60 мл)/трифторуксусная кислота (30 мл) добавляли 4,6-дихлорникотинальдегид (8,00 г, 45,5 ммоль) небольшими порциями при комнатной температуре. Через 1 ч летучие вещества удаляли под вакуумом и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (200 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (при элюировании градиентом от 0 до 40% EtOAc в гексане) с получением желаемого продукта (15,0 г).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 349,0; обнаружено 349,1.

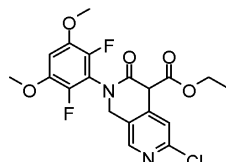
Этап 3. Этиловый эфир 3-[[[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-амино]-3-оксопропановой кислоты



К перемешиваемому раствору N-[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (3,50 г, 10,0 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли NaNH (60 мас.% в минеральном масле, 421 мг, 10,5 ммоль) при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли по каплям этилмалонилхлорид (1,92 мл, 15,0 ммоль). Еще через 1 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (при элюировании градиентом от 0 до 35% EtOAc в гексане) с получением желаемого продукта (4,20 г, 9,1 ммоль).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 463,1; обнаружено 463,1.

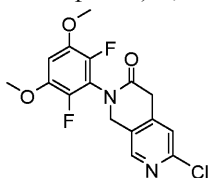
Этап 4. 6-Хлор-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-4-карбоксилат



К перемешиваемому раствору этилового эфира 3-[[[(4,6-дихлорпиридин-3-ил) метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]-3-оксопропановой кислоты (1,50 г, 3,24 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли NaNH (60 мас.% в минеральном масле, 337 мг, 8,42 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь затем нагревали до 110°C . Через 5 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл) с образованием осадка. После фильтрации твердое вещество сушили под вакуумом с получением неочищенного продукта циклизации (0,95 г, 2,23 ммоль), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 427,1; обнаружено 427,0.

Этап 5. 6-Хлор-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-3(4H)-он

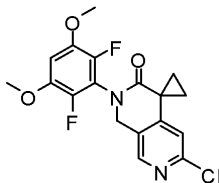


К перемешиваемому раствору 6-хлор-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-4-карбоната (0,95 г, 2,23 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли хлористый водород (4,0 М в диоксане, 2 мл, 8 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 100°C . После перемешивания при 100°C в течение 4 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (при элюировании градиентом от 0 до 30% EtOAc в ДХМ) с получением желаемого продукта (0,75 г,

2,12 ммоль).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{16}H_{14}ClF_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 355,1; обнаружено 355,1.

Этап 6. 6'-Хлор-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он



К перемешиваемому раствору 6-хлор-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,4-дигидро-2,7-нафтиридин-3(2H)-она (1,50 г, 4,23 ммоль) в ДМФ (10 мл) последовательно добавляли при комнатной температуре карбонат цезия (3,03 г, 9,30 ммоль) и 1-бром-2-хлор-этан (701 мкл, 8,46 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ (3×75 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (при элюировании градиентом от 0 до 50% EtOAc в гексане) с получением желаемого продукта (1,20 г, 3,15 ммоль).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{18}H_{16}ClF_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 381,1; обнаружено 381,1.

Этап 7. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-[(2-морфолин-4-илэтил)амино]-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он.

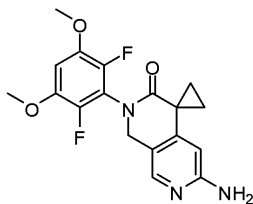
К перемешиваемому раствору 6'-хлор-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-она (250 мг, 0,657 ммоль) и 2-морфолинэтанамин (214 мг, 1,64 ммоль) в 1,4-диоксане (6,0 мл) последовательно добавляли дициклогексилкарбодиимид(2',4',6'-триизопропил-3,6-диметоксибифенил-2-ил)фосфин (BrettPhos, Aldrich, Кат. № 718742: 70,5 мг, 0,131 ммоль), трет-бутоксид натрия (126 мг, 1,31 ммоль) и ацетат палладия (29,5 мг, 0,131 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь продували N_2 , затем нагревали до 110°C. После перемешивания при 110°C в течение 45 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, с элюированием градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,05% ТФУК при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта (150 мг) в виде его соли ТФУК.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{24}H_{29}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 475,2; обнаружено 475,2.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7,96 (s, 1H), 7,06 (t, J=10,0 Гц, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,82 (br, 4H), 3,65 (br, 2H), 3,27-3,33 (m, 6H), 1,71 (dd, J=7,0 Гц, 4,0 Гц, 2H), 1,43 (dd, J=7,0 Гц, 4,0 Гц, 2H) м.д.

Пример 24.

6'-Амино-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он



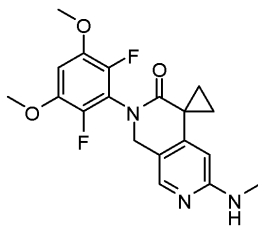
К перемешиваемому раствору 6'-хлор-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-она (Пример 23, этап 6: 248 мг, 0,651 ммоль) и бензофенимина (164 мкл, 0,977 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли последовательно (R)-(+)-2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-динафтил (40,6 мг, 0,0651 ммоль), трет-бутоксид натрия (125 мг, 1,30 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (23,9 мг, 0,0260 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь продували N_2 и нагревали до 90°C. После перемешивания в течение 2 ч при 90°C реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), затем добавляли раствор хлористого водорода в воде (1,0 M, 650 мкл, 0,65 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали и остаток очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонке XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,05% ТФУК при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта (202 мг) в виде соли ТФУК.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{18}H_{18}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 362,1; обнаружено 362,1.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7,90 (s, 1H), 7,77 (br, 2H), 7,07 (t, J=10,0 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,82 (dd, J=10,0 Гц, 5,0 Гц, 2H), 1,51 (dd, J=10,0 Гц, 5,0 Гц, 2H) м.д.

Пример 25.

2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(метиламино)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он



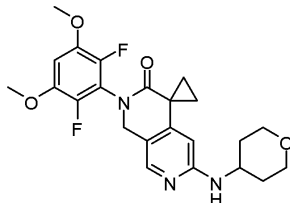
К перемешиваемому раствору 6'-хлор-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-она (Пример 23, этап 6: 90,0 мг, 0,236 ммоль) и трет-бутилового эфира метилкарбаминовой кислоты (89,5 мг, 0,682 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) последовательно добавляли дициклогексилкарбодиимид (2',4',6'-триизопропил-3,6-диметоксибибензил-2-ил)фосфин (BrettPhos, Aldrich, кат. № 718742: 24,4 мг, 0,0455 ммоль), трет-бутоксид натрия (52,4 мг, 0,546 ммоль) и ацетат палладия (10,2 мг, 0,0455 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь продували N_2 и нагревали до 90°C. После перемешивания в течение 45 мин при 90°C, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в ДХМ (1 мл), затем добавляли ТФУК (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонке XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,05% ТФУК при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта (32 мг) в виде соли ТФУК.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{19}H_{20}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 376,1; обнаружено 376,2.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,90 (s, 1H), 7,07 (t, J=10,0 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 2,90 (s, 3H) 1,79 (dd, J=10,0 Гц, 5,0 Гц, 2H), 1,56 (dd, J=10,0 Гц, 5,0 Гц, 2H) м.д.

Пример 26.

2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он

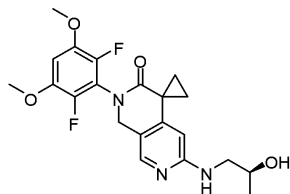


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с тетрагидро-2H-пиран-4-амином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{23}H_{26}F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$ m/z: = 446,2; обнаружено 446,2.

Пример 27.

(S)-2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(2-гидроксипропиламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он

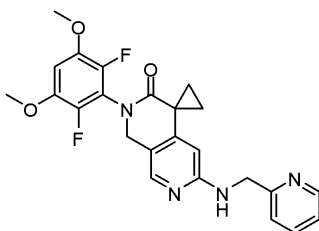


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с (S)-1-аминопропан-2-олом вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{21}H_{24}F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$ m/z: = 420,2; обнаружено 420,2.

Пример 28.

2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(пиридин-2-илметиламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он

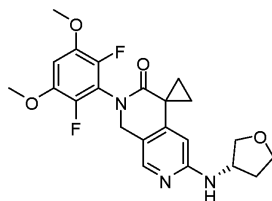


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с пиридин-2-илметанамином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{24}H_{23}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z : = 453,2; обнаружено: 453,2.

Пример 29.

(S)-2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(тетрагидрофуран-3-иламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он

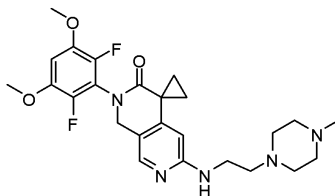


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с (S)-тетрагидрофуран-3-амином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{22}H_{24}F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$ m/z : = 432,2; обнаружено: 432,2.

Пример 30.

2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этиламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он

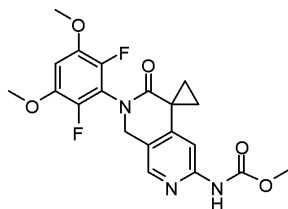


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанаминном вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{25}H_{32}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z : = 488,2; обнаружено: 488,2.

Пример 31.

Метилловый эфир 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-илкарбаминовой кислоты

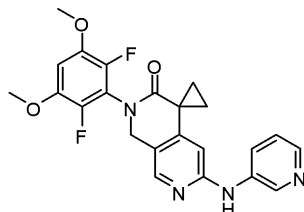


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с метиловым эфиром карбаминовой кислоты вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{20}H_{20}F_2N_3O_5$ $(M+H)^+$ m/z : = 420,1; обнаружено: 420,1.

Пример 32.

2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(пиридин-3-иламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он

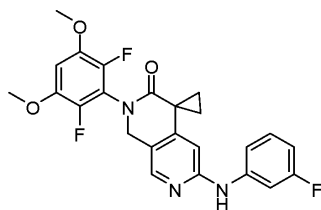


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с пиридин-2-амином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{23}H_{21}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z : = 439,2; обнаружено: 439,2.

Пример 33.

2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-фторфениламино)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

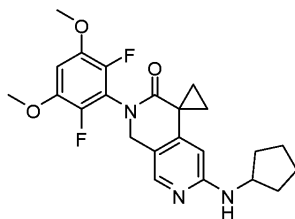


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с 3-фторанилином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{24}H_{21}F_3N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z : = 456,2; обнаружено: 456,2.

Пример 34.

6'-(Циклопентиламино)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

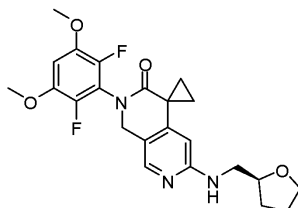


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с циклопентиламином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{23}H_{26}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z : = 430,2; обнаружено: 430,2.

Пример 35.

(S)-2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-((тетрагидрофуран-2-ил)метиламино)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

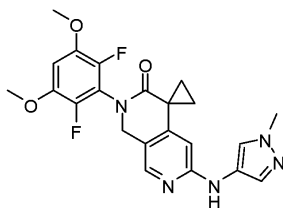


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с (S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метиламином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{23}H_{26}F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$ m/z : = 446,2; обнаружено: 446,2.

Пример 36.

2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-метил-1Н-пиразол-4-иламино)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

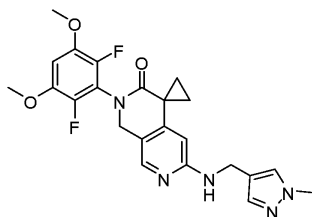


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с 1-метил-1Н-пиразол-4-амином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{22}H_{22}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z : = 442,2; обнаружено: 442,2.

Пример 37.

2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метиламино)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

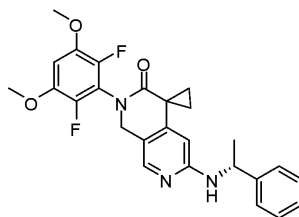


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с (1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанамином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: = 456,2; обнаружено: 456,2.

Пример 38.

(R)-2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-фенилэтиламино)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

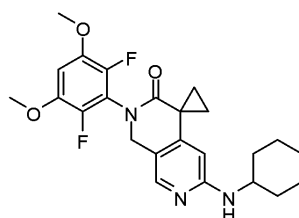


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с (R)-1-фенилэтанамином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{26}H_{26}F_2N_3O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: = 466,2; обнаружено: 466,2.

Пример 39.

6'-(Циклогексиламино)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

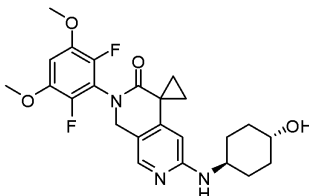


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с циклогексанамином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{24}H_{28}F_2N_3O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: = 444,2; обнаружено: 444,2.

Пример 40.

2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(транс-4-гидроксициклогексиламино)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

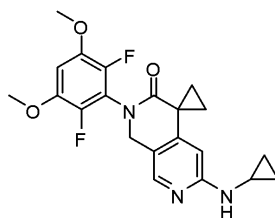


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с транс-4-аминоциклогексаноном вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{24}H_{28}F_2N_3O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: = 460,2; обнаружено: 460,2.

Пример 41.

6'-(Циклопропиламино)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

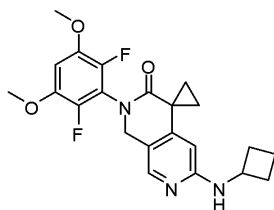


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с циклопропанамином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{21}H_{22}F_2N_3O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: = 402,2; обнаружено: 402,2.

Пример 42.

6'-(Циклобутиламино)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

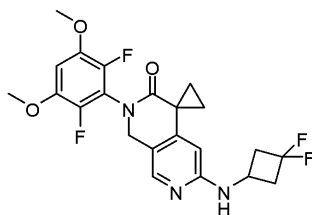


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с циклобутиламином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{22}H_{24}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z : = 416,2; обнаружено: 416,2.

Пример 43.

2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3,3-дифторциклобутиламино)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

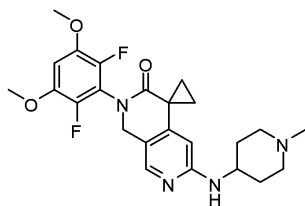


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с 3,3-дифторциклобутанамином вместо 2-морфолинэтанамина.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{22}H_{22}F_4N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z : = 452,2; обнаружено: 452,2.

Пример 44.

2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-метилпиперидин-4-иламино)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

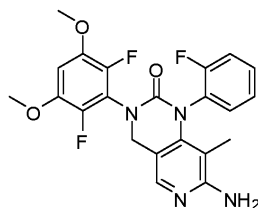


Это соединение получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 23, этап 7 с 1-метилпиперидин-4-амином вместо 2-морфолинэтанамина.

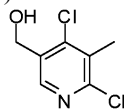
Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{24}H_{29}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z : = 459,2; обнаружено: 459,2.

Пример 45.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-8-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



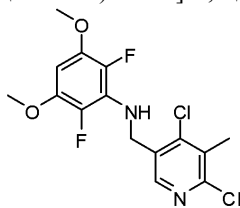
Этап 1. (4,6-Дихлор-5-метилпиримидин-3-ил)метанол



К перемешиваемому раствору этилового эфира 4,6-дихлор-5-метилникотината (1,75 г, 7,48 ммоль, Ark Pharm, кат. АК121795) в метилхлориде (30 мл) при -78°C добавляли диизобутилалюминийгидрид (1,0 М в толуоле, 18,0 мл, 18,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . Смесь нагревали до комнатной температуры и затем экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюировании смесью MeOH в ДХМ (0-5%) с получением желаемого продукта (0,80 г, 56%).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}$ $[M+H]^+$ m/z : = 192,0; обнаружено: 192,0.

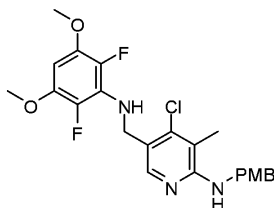
Этап 2. N-[(4,6-Дихлор-5-метилпиридин-3-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин



К перемешиваемому раствору (4,6-дихлор-5-метилпиридин-3-ил)метанол (0,80 г, 4,2 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) при 0°C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,45 мл, 8,33 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (0,42 мл, 5,4 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в N,N-диизопропилэтиламин (3,5 мл) затем добавляли 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин (0,79 г, 4,2 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюировании этилацетатом в гексане (0-25%) с получением желаемого продукта (1,5 г, 99%).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z: = 363,0; обнаружено: 363,0.

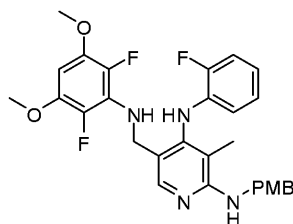
Этап 3. 4-Хлор-5-{[(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-N-(4-метоксибензил)-3-метилпиридин-2-амин



Смесь N-[(4,6-дихлор-5-метилпиридин-3-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (1,5 г, 4,1 ммоль), бензолметанамина, 4-метокси-(1,1 мл, 8,3 ммоль), (R)-(+)-2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (0,26 г, 0,42 ммоль), ацетата палладия (0,093 г, 0,41 ммоль) и карбоната цезия (2,7 г, 8,3 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) продували азотом, затем нагревали до 150°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюировании этилацетатом в гексане (0-25%) с получением желаемого продукта (1,0 г, 52%).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z: = 464,2; обнаружено: 464,1.

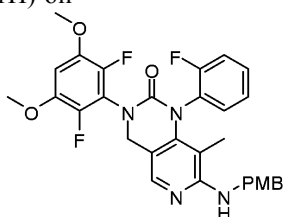
Этап 4. 5-{[(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-N4-(2-фторфенил)-N2-(4-метоксибензил)-3-метилпиридин-2,4-диамин



К смеси 4-хлор-5-{[(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-N-(4-метоксибензил)-3-метилпиридин-2-амин (32 мг, 0,070 ммоль), ацетата палладия (1,6 мг, 0,0070 ммоль), (R)-(+)-2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (4,4 мг, 0,0070 ммоль) и карбоната цезия (69 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) добавляли 2-фторанилин (11 мг, 0,098 ммоль). Полученную смесь продували азотом, затем нагревали до 150°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z: = 539,2; обнаружено: 539,2.

Этап 5. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-7-[(4-метоксибензил)амино]-8-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Трифосген (21 мг, 0,070 ммоль) добавляли к раствору неочищенного продукта, полученного на этапе 4, и N,N-диизопропилэтиламина (73 мкл, 0,42 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли 2н. NaOH (2 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₃₀H₂₈F₃N₄O₄ (M+H)⁺ m/z: = 565,2; обнаружено: 565,2.

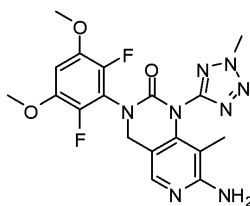
Этап 6. 7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-8-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

Сырой продукт, полученный на этапе 5, растворяли в 1 мл ТФУК и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в ацетонитриле, затем очищали путем ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУК.

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₂₂H₂₀F₃N₄O₃ (M+H)⁺ m/z: = 445,1; обнаружено: 445,2.

Пример 46.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-метил-1-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

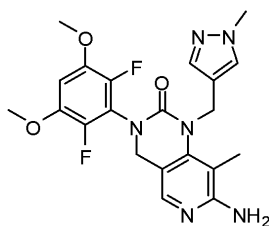


Это соединение получали с применением процедур, аналогичным описанным в примере 45 с 2-метил-2Н-тетразол-5-амином (Combi-Blocks, кат. № OR-5103) вместо 2-фторанилина на этапе 4.

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₁₈H₁₉F₂N₈O₃ (M+H)⁺ m/z: = 433,2; обнаружено: 433,2.

Пример 47.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-метил-1-[(1-метил-1Н-тетразол-4-ил)метил]-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

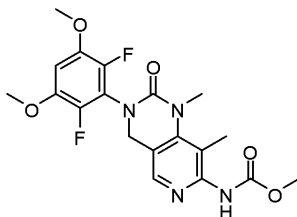


Это соединение получали с применением процедур, аналогичным описанным в примере 45 с гидрохлоридом 1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанамина (J&W PharmLab, кат. № 68R0166) вместо 2-фторанилина на этапе 4.

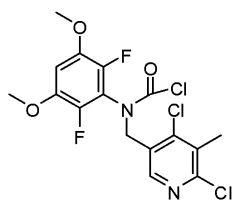
Расчетные показатели ЖХ-МС для C₂₁H₂₃F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: = 445,2; обнаружено: 445,1.

Пример 48.

Метиловый эфир [3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,8-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил]карбаминовой кислоты



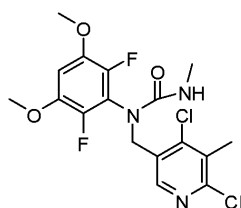
Этап 1. Хлорангидрид [(4,6-дихлор-5-метилпиридин-3-ил)метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-карбаминовой кислоты



К раствору N-[(4,6-дихлор-5-метилпиридин-3-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (пример 45, этап 2: 1,25 г, 3,44 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) при 0°C добавляли трифосген (0,61 г, 2,1 ммоль), затем пиридин (840 мкл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли метиленхлоридом и промывали 1н. раствором HCl. Затем водный раствор экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением желаемого продукта (1,45 г, 99%), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₁₆H₁₄Cl₂F₂N₂O₃ (M+H)⁺ m/z: = 425,0; обнаружено: 425,0.

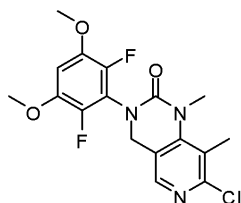
Этап 2. N-[(4,6-Дихлор-5-метилпиридин-3-ил)метил]-N-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-N'-метилмочеина



К раствору хлорангидрида [(4,6-дихлор-5-метилпиридин-3-ил)метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)карбаминовой кислоты (1,45 г, 3,41 ммоль) в метиленхлориде (6 мл) добавляли метиламин (2 М в ТГФ, 3,4 мл, 6,8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (3,0 мл, 17 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (1,35 г, 94%).

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₁₇H₁₈Cl₂F₂N₃O₃ (M+H)⁺ m/z: = 420,1; обнаружено: 420,0.

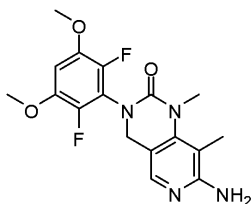
Этап 3. 7-Хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,8-диметил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Смесь N-[(4,6-дихлор-5-метилпиридин-3-ил)метил]-N-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-N'-метилмочеины (0,80 г, 1,9 ммоль), карбоната цезия (1,9 г, 5,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7 мл) в реакционном сосуде перемешивали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали водой и соевым раствором, затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (0,58 г, 79%).

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₁₇H₁₇ClF₂N₃O₃ (M+H)⁺ m/z: = 384,1; обнаружено: 384,1.

Этап 4. 7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,8-диметил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Смесь 7-хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,8-диметил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (200 мг, 0,5 ммоль), бензофенонимина (110 мкл, 0,68 ммоль), 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (32 мг, 0,052 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (20 мг, 0,02 ммоль) в толуоле (4 мл) продували азотом в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением промежуточного продукта (210 мг). Промежуточный продукт раство-

ряли в тетрагидрофуране (3 мл), затем добавляли хлористый водород (1 М в воде, 0,3 мл, 0,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (150 мг).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{17}H_{19}F_2N_4O_3$ ($M+H$)⁺ m/z : = 365,1; обнаружено: 365,1.

Этап 5. Метиловый эфир [3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,8-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил]карбаминовой кислоты.

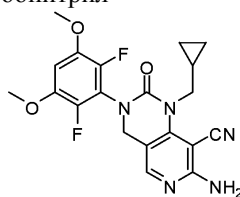
К раствору 7-амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,8-диметил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (120 мг, 0,33 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) добавляли метилхлорформиат (38 мкл, 0,49 ммоль) и триэтиламин (230 мкл, 1,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (pH = 2, ацетонитрил/вода + ТФУК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУК.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{19}H_{21}F_2N_4O_5$ ($M+H$)⁺ m/z : = 423,1; обнаружено: 423,1.

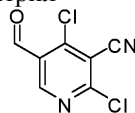
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,02 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,21 (s, 3H) м.д.

Пример 49.

7-Амино-1-(циклопропилметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил



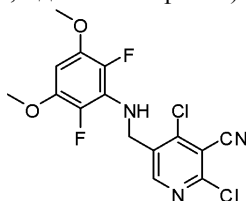
Этап 1. 2,4-Дихлор-5-формилникотинонитрил



Смесь малононитрила (2,0 г, 30 ммоль) и триметилортоацетата (4,0 г, 33 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, затем ее охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением (1-метоксиэтилиден)малононитрила (3,7 г), который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. Раствор (1-метоксиэтилиден)малононитрила (2,0 г, 16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4,8 г, 66 ммоль) добавляли по каплям к фосфорилхлориду (10 г, 66 ммоль) при 95°C. Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 3 дней, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли метиленхлоридом (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли воду (50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Смесь экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (1,46 г, 44%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,44 (s, 1H), 8,99 (s, 1H) м.д.

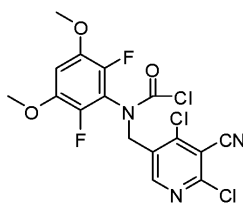
Этап 2. 2,4-Дихлор-5-[[2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил]амино]метил}никотинонитрил



К смеси триацетоксиборгидрида натрия (1,0 г, 5,0 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл, 20 ммоль) при комнатной температуре добавляли раствор 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (0,52 г, 2,7 ммоль) в метиленхлориде (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, затем добавляли раствор 2,4-дихлор-5-формилникотинонитрила (0,50 г, 2,5 ммоль) в метиленхлориде (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (0,87 г, 93%).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{15}H_{12}Cl_2F_2N_3O_2$ ($M+H$)⁺ m/z : = 374,0; обнаружено: 373,9.

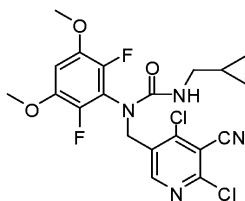
Этап 3. Хлорангидрид [(4,6-дихлор-5-цианопиридин-3-ил)метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-карбаминовой кислоты



К раствору 2,4-дихлор-5-{[(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-никотинитрила (810 мг, 2,2 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) при 0°C добавляли трифосген (0,38 г, 1,3 ммоль), затем пиридин (520 мкл, 6,5 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разбавляли метиленхлоридом и промывали 1н. раствором HCl. Затем смесь экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением желаемого продукта (0,84 г, 89%), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₁₆H₁₁Cl₃F₂N₃O₃ (M+H)⁺ m/z: = 436,0; обнаружено: 435,8.

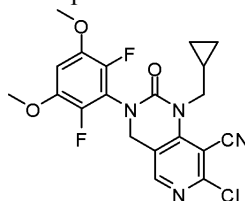
Этап 4. N'-(Циклопропилметил)-N-[(4,6-дихлор-5-цианопиридин-3-ил)метил]-N-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)мочевина



К раствору хлорангидрида [(4,6-дихлор-5-цианопиридин-3-ил)метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)карбаминовой кислоты (35 мг, 0,080 ммоль) в метиленхлориде (1 мл) добавляли циклопропилметиламин (8,9 мкл, 0,10 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (70 мкл, 0,40 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем разбавляли ДХМ и промывали 1н. водным раствором HCl. Органический слой промывали соевым раствором, затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₂₀H₁₉Cl₂F₂N₄O₃ (M+H)⁺ m/z: = 471,1; обнаружено: 471,1.

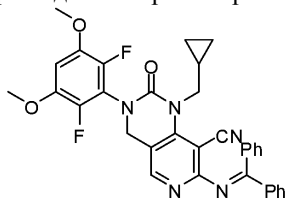
Этап 5. 7-Хлор-1-(циклопропилметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил



Смесь неочищенного продукта, полученного на этапе 4, и карбоната калия (22 мг, 0,16 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи и перемешивали. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли ДХМ и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

Расчетные показатели ЖХ-МС для C₂₀H₁₈ClF₂N₄O₃ (M+H)⁺ m/z: = 435,1; обнаружено: 434,7.

Этап 6. 1-(Циклопропилметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-[(дифенилметил)амино]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил



Смесь неочищенного продукта, полученного на этапе 5, бис-(дибензилиденацетон)палладия(0) (5 мг, 0,008 ммоль), (R)-(+)-2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (5 мг, 0,008 ммоль), трет-бутоксиданатрия (15 мг, 0,16 ммоль) и бензофенонимина (20 мкл, 0,12 ммоль) в толуоле (5 мл) вакуумировали, затем заполняли азотом. Полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, затем концентрировали. Остаток очищали на ко-

лонке с силикагелем, при элюировании от 0 до 100% EtOAc/гексан с получением желаемого продукта
Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{33}H_{28}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z : = 580,2; обнаружено: 580,0.

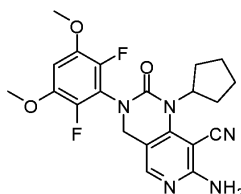
Этап 7. 7-Амино-1-(циклопропилметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил.

Продукт, полученный на этапе 6, растворяли в тетрагидрофуране (3 мл), затем добавляли 1,0 М хлористого водорода в воде (0,16 мл, 0,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ацетонитрилом и очищали путем препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода + ТФУК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУК.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{20}H_{20}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z : = 416,2; обнаружено: 416,2.

Пример 50.

7-Амино-1-циклопентил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил

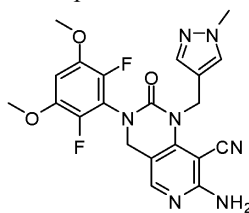


Это соединение получали с применением процедур, аналогичным описанным в примере 49 с циклопентанмином вместо циклопропилметиламина на этапе 4.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z : = 430,2; обнаружено: 430,2.

Пример 51.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил

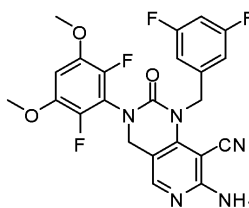


Это соединение получали с применением процедур, аналогичным описанным в примере 49 с 1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанмином (AstaTech, кат. № BL009313) вместо циклопропилметиламина на этапе 4.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z : = 456,2; обнаружено: 456,0.

Пример 52.

7-Амино-1-(3,5-дифторбензил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил

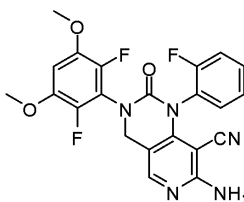


Это соединение получали с применением процедур, аналогичным описанным в примере 49 с 1-(3,5-дифторфенил)метанмином вместо циклопропилметиламина на этапе 4.

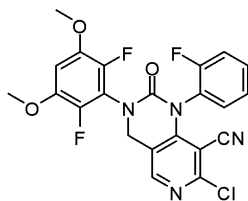
Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{23}H_{18}F_4N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z : = 488,1; обнаружено: 488,1.

Пример 53.

7-Амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил



Этап 1. 7-Хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-2-охо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил



Смесь хлорангидрида [(4,6-дихлор-5-цианопиридин-3-ил)метил]2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-карбаминовой кислоты (35 мг, 0,080 ммоль), 2-фторанилина (9,8 мг, 0,088 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (42 мкл, 0,24 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (0,4 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли карбонат калия (25 мг, 0,18 ммоль) и ацетонитрил (1 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (30 мг, 80%).

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{22}H_{15}ClF_3N_4O_3$ ($M+H$)⁺ m/z = 475,1; обнаружено: 474,9.

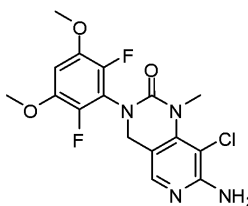
Этап 2. 7-амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-2-охо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил.

Это соединение получали из 7-хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-2-охо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрила с применением аналогичных условий, как описано в примере 49, этап 6-7.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{22}H_{17}F_3N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z = 456,1; обнаружено: 455,9.

Пример 54.

7-Амино-8-хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



К раствору 7-амино-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (пример 1, этап 6: 15 мг, 0,043 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (17 мг, 0,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем очищали путем препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода + ТФУК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУК.

Расчетные показатели ЖХ-МС для $C_{16}H_{16}ClF_2N_4O_3$ [$M+H$]⁺ m/z: 385,1; обнаружено 385,1.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,75 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,02 (t, J=7,5 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,45 (s, 3H) м.д.

Пример А.

Ферментный анализ FGFR.

Ингибирующую способность соединений из примеров измеряли путем ферментного анализа, в котором измерялось фосфорилирование пептида с помощью измерения FRET (резонансного переноса энергии флуоресценции) для обнаружения образования продукта. Ингибиторы последовательно разбавляли в ДМСО и объем 0,5 мкл переносили в лунки 384-луночного планшета. Для FGFR3 10 мкл фермента FGFR3 (Millipore), разбавленный в буфере для анализа (50 мМ ГЭПЭС, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭГТУК, 0,01% Твин-20, 5 мМ ДТТ, pH 7,5) добавляли в планшет и предварительно инкубировали в течение 5-10 мин. Соответствующие контрольные образцы (холостой фермент и фермент без ингибитора) также размещали на планшете. Анализ инициировали путем добавления в лунку 10 мкл раствора, содержащего биотинилированный пептидный субстрат EQEDEPEGDYFEWLE (Последовательность №: 1) и АТФ (конечные концентрации составляли 500 нМ и 140 мкм соответственно) в буфере для анализа. Планшет инкубировали при 25°C в течение 1 ч. Реакции останавливали путем добавления 10 мкл/лунку гасящего раствора (50 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 0,5 мг/мл БСА, pH 7,8; 30 мМ ЭДТА с реагентами набора Lance компании Perkin Elmer с концентрацией Eu-антитела PY20 3,75 нМ и аллофикоцианин(АФЦ)-стрептавидина 180 нМ). Планшет уравнивали в течение ~1 ч перед сканированием лунок на устройстве для считывания микропланшетов PheraStar (BMG LabTech).

FGFR1 и FGFR2 измеряли в эквивалентных условиях со следующими изменениями в концентрациях фермента и АТФ: FGFR1, 0,02 нМ и 210 мкм соответственно и FGFR2, 0,01 нМ и 100 мкм соответственно. Ферменты были приобретены у фирмы Millipore или Invitrogen.

Для анализа данных применяли GraphPad prism3. Значения IC₅₀ получали путем аппроксимации данных к уравнению сигмоидальной кривой доза-эффект с переменным наклоном. $Y = \text{низ} + (\text{верх-низ}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{наклон}))}$, где X представляет собой логарифм концентрации и Y представляет собой эффект. Соединения со значением IC₅₀ 1 мкМ или менее считали активными.

Соединения согласно настоящему изобретению оказались ингибиторами одного или более из FGFR1, FGFR2 и FGFR3 в соответствии с вышеописанным анализом. Данные IC₅₀ приведены в таблице. Символ "+" указывает, что IC₅₀ составляла менее 100 нМ.

Пример №	FGFR1 IC50 (нМ)	FGFR2 IC50 (нМ)	FGFR3 IC50 (нМ)
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	+	+	+
14	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+
17	+	+	+
18	+	+	+
19	+	+	+
20	+	+	+
21	+	+	+
22	+	+	+
23	+	+	+
24	+	+	+
25	+	+	+
26	+	+	+
27	+	+	+
28	+	+	+
29	+	+	+
30	+	+	+
31	+	+	+
32	+	+	+
33	+	+	+
34	+	+	+
35	+	+	+
36	+	+	+
37	+	+	+
38	+	+	+
39	+	+	+
40	+	+	+
41	+	+	+
42	+	+	+
43	+	+	+
44	+	+	+
45	+	+	+
46	+	+	+
47	+	+	+
48	+	+	+
49	+	+	+
50	+	+	+
51	+	+	+
52	+	+	+
53	+	+	+
54	+	+	+

Пример В.

FGFR Анализы пролиферации/выживаемости клеток.

Способность соединений из примеров ингибировать рост клеток, выживаемость которых зависит от сигнализации FGFR, может быть измерена с помощью анализов жизнеспособности. Рекомбинантная линия клеток, сверхэкспрессирующих FGFR3 человека, была получена путем стабильной трансфекции мышиных Pro-B Ba/F3 клеток (полученных от Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) плазмидой, кодирующей полноразмерный FGFR3 человека. Клетки последовательно отбирали для анализа на устойчивость к пуромицину и пролиферацию в присутствии гепарина и FGF1. Один клон клеток изолировали и оценивали его функциональную экспрессию FGFR3. Этот клон Ba/F3-FGFR3 использовали в анализах пролиферации клеток, и проводили скрининг-анализ соединений по их способности ингибировать пролиферацию/выживаемость клеток. Клетки Ba/F3-FGFR3 высевали в 96-луночные черные планшеты для клеточных культур в количестве 3500 клеток на лунку в среде RPMI 1640, содержащей 2% ЭБС, 20 мкг/мл гепарина и 5 нг/мл FGF1. Клетки обрабатывали 10 мкл 10× концентраций серийно разведенных соединений (разведенных средой, не содержащей сыворотки из капель 5 мМ ДМСО) до конечного объема 100 мкл/лунка. После 72-часового инкубирования в каждую лунку добавляли 100 мкл реагента Cell Titer Glo® (Promega Corporation), который измеряет уровень клеточной АТФ. После 20-минутного инкубирования при встряхивании люминесценцию считывали на устройстве для считывания микропланшетов. Показания устройства для считывания преобразовывали в процент ингибирования по отношению к контрольным лункам, обработанным ДМСО и рассчитывали значения IC_{50} , применяя программное обеспечение GraphPad Prism путем аппроксимации данных к уравнению сигмоидальной кривой доза-эффект с переменным наклоном. Соединения с значением IC_{50} 10 мкМ или менее считали активными. Клеточные линии, представляющие различные типы опухолей, включая KMS-11 (множественная миелома, транслокация FGFR3), RT112 (рак мочевого пузыря, сверхэкспрессия FGFR3), KatoIII (рак желудка, амплификация гена FGFR2) и H-1581 (легких, амплификация гена FGFR1) применяли в аналогичных анализах пролиферации. В некоторых экспериментах реагент MTS, Cell Titer 96® AQueous One Solution Reagent (Promega Corporation) добавляли до конечной концентрации 333 мкг/мл вместо Cell Titer Glo и считывали при длине волны 490/650 нм на устройстве для считывания микропланшетов. Соединения со значением IC_{50} 5 мкМ или менее считали активными.

Пример С.

Анализы клеточного фосфорилирования FGFR.

Ингибирующее действие соединений на фосфорилирование FGFR в соответствующих клеточных линиях (Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, KatoIII, H-1581 линиях раковых клеток и клеточной линии HUVEC) может быть оценено с помощью иммунологических анализов, специфичных для фосфорилирования FGFR. Клетки выдерживали в условиях недостатка питания в среде с пониженным содержанием сыворотки (0,5%) и без FGF1 в течение от 4 до 18 ч в зависимости от клеточной линии, затем обрабатывали различными концентрациями отдельных ингибиторов в течение 1-4 ч. Для некоторых клеточных линий, таких как Ba/F3-FGFR3 и KMS-11, клетки стимулировали гепарином (20 мкг/мл) и FGF1 (10 нг/мл) в течение 10 мин. Цельноклеточные белковые экстракты получали путем инкубации в буфере для лизиса с ингибиторами протеазы и фосфатазы [50 мМ ГЭПЭС (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 1,5 мМ $MgCl_2$, 10% глицерина, 1% Тритон X-100, 1 мМ ортованадат натрия, 1 мМ фторид натрия, апротинин (2 мкг/мл), лейпептин (2 мкг/мл), пепстатин А (2 мкг/мл), и фторофенилметилсульфонил (1 мМ)] при 4°C. Белковые экстракты очищали от клеточных остатков путем центрифугирования при 14000×g в течение 10 мин и оценивали количественно с помощью реагента для микропланшетного анализа на основе БЦК (бицихониновой кислоты) (Thermo Scientific).

Фосфорилирование рецептора FGFR в белковых экстрактах определяли с помощью иммунологических анализов, том числе вестерн-блоттинга, твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) или иммуногранулоферментных анализов (Luminex). Для обнаружения фосфорилированного FGFR2 может быть использован коммерческий набор ELISA DuoSet IC Human Phospho-FGF R2α ELISA assay (R&D Systems, Миннеаполис, Миннесота). Для анализа клетки KatoIII высевали в среде Исков, дополненной 0,2% ЭБС (50000 клеток/лунка на 100 DL) в 96-луночные обработанные планшеты для тканевых культур (Corning, Corning, Нью-Йорк), в присутствии или в отсутствие диапазона концентраций тестируемых соединений и инкубировали в течение 4 ч при 37°C, 5% CO_2 . Анализ останавливали путем добавления 200 мкл холодного ФСБ и центрифугирования. Промытые клетки лизировали в буфере для лизиса клеток ((Cell Signaling, #9803) с ингибитором протеазы (Calbiochem, # 535140) и ФМCF (Sigma, # P7626) в течение 30 мин на влажном льду. Клеточные лизаты замораживали при -80°C до тестирования аликвоты с помощью набора для анализа ELISA DuoSet IC Human Phospho-FGF R2α. Для анализа данных применяли GraphPad prism3. Значения IC_{50} получали путем аппроксимации данных к уравнению сигмоидальной кривой доза-эффект с переменным наклоном.

Для обнаружения фосфорилированного FGFR3 был разработан иммуногранулярный анализ. Мышинные моноклональные антитела против FGFR3 человека (R&D Systems, Cat # MAB7661) конъюгировали с микросферами Luminex MAGplex, участок гранулы 20 и использовали в качестве иммобилизованно-

го антитела. Клетки РТ-112 высевали в мультилуночные планшеты для тканевых культур и культивировали до 70% слияния. Клетки промывали ФСБ и выдерживали в условиях недостатка питания в RPMI + 0,5% ЭБС в течение 18 ч. Клетки обрабатывали 10 мкл 10× концентрациями серийно разбавленных соединений в течение 1 ч при 37°C, 5% CO₂ перед стимуляцией 10 нг/мл FGF1 человека и 20 мкг/мл гепарина в течение 10 мин. Клетки промывали холодным ФСБ и лизировали в буфере для экстракции клеток (Invitrogen) и центрифугировали. Очищенные надосадочные жидкости замораживали при -80°C до анализа.

Для анализа клеточные лизаты разводили в соотношении 1:10 в разбавителе для анализа и инкубировали с гранулами, связанными с иммобилизованными антителами, в фильтрующем 96-луночном планшете в течение 2 ч при комнатной температуре на встряхивателе для планшетов. Планшеты промывали три раза с использованием вакуумного коллектора и инкубировали с анти-фосфо-FGF R1-4 (Y653/Y654) поликлональными кроличьими антителами (R&D Systems Cat # AF3285) в течение 1 ч при комнатной температуре при встряхивании. Планшеты промывали три раза. Добавляли разбавленное репортерное антитело, козье антитело против кроличьего антитела, конъюгированного с РФЭ (Invitrogen кат. № LNB0002) и инкубировали в течение 30 мин при встряхивании. Планшеты промывали три раза. Гранулы суспендировали в буфере для промывки при встряхивании при комнатной температуре в течение 5 мин и затем считывали на инструменте Luminex 200, настроенного на подсчет 50 событий на образец, настройки затвора 7500-13500. Данные выражены в виде средней интенсивности флуоресценции (СИФ). СИФ из образцов, обработанных соединением, делили на значения СИФ от содержащих ДМСО контрольных лунок для определения процента ингибирования и значения IC₅₀ рассчитывали с применением программного обеспечения GraphPad Prism. Соединения с значением IC₅₀ 1 мкМ или менее считали активными.

Пример D.

Анализы клеточной сигнализации FGFR.

Активация FGFR приводит к фосфорилированию белков Erk. Обнаружение Перк контролируется с помощью Cellu'Erk ГФБР (гомогенная флуоресценция с временным разрешением) анализа (Cisbio) в соответствии с протоколом производителя. Клетки KMS-11 высевали в 96-луночные планшеты в количестве 40000 клеток/лунка в среде RPMI с 0,25% ЭБС и выдерживали в условиях недостаточного питания в течение 2 дней. Среду отбирали и клетки обрабатывали 30 мкл 1X концентраций серийно разведенных соединений (разведенных средой, не содержащей сыворотки из капель 5 мМ ДМСО) до конечного объема 30 мкл/лунка и инкубировали в течение 45 мин при комнатной температуре. Клетки стимулировали путем добавления 10 мкл гепарина (100 мкг/мл) и FGF1 (50 нг/мл) в каждую лунку и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. После лизиса аликвоту клеточного экстракта переносили в 384-луночный планшет малого объема и добавляли 4 мкл реагентов обнаружения с последующим инкубированием в течение 3 ч при комнатной температуре. Планшеты считывали на приборе PheraStar с настройками для ГФБР. Нормированные результаты измерения флуоресценции преобразовывали в процент ингибирования по отношению к обработанным ДМСО контрольным лункам и рассчитывали величины IC₅₀ с применением программного обеспечения GraphPad Prism. Соединения со значением IC₅₀ 1 мкМ или менее считали активными.

Пример E.

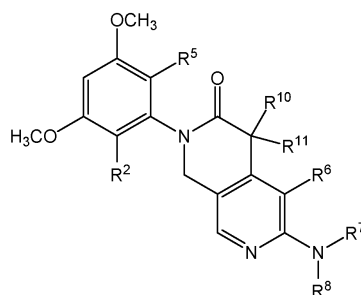
Анализ киназы VEGFR2.

40 мкл ферментные реакции проводили в черных 384-луночных полистироловых планшетах в течение 1 ч при 25°C. В лунки вносили 0,8 мкл исследуемого соединения в ДМСО. Буфер для анализа содержал 50 мМ Трис, pH 7,5, 0,01% Твин-20, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭГТУК, 5 мМ ДТТ, 0,5 мкМ меченный биотином пептидный субстрат EQEDEPEGDYFEWLE (SEQ ID NO: 1), 1 мМ АТФ и 0,1 нМ фермент (Millipore, кат. № 14-630). Реакции останавливали путем добавления 20 мкл останавливающего буфера (50 мМ Трис, pH 7,8, 150 мМ NaCl, 0,5 мг/мл BCA, 45 мМ ЭДТА) с 225 нМ стрептавидином LANCE Surelight® APC (PerkinElmer, кат. № CR130-100) и 4,5 нМ антитела против фосфотирозина (PY20) LANCE Eu-W1024 (PerkinElmer, кат. № AD0067). После 20 мин инкубирования при комнатной температуре планшеты считывали на устройстве для считывания микропланшетов PheraStar FS (BMG LabTech). Значения IC₅₀ могут быть вычислены с применением GraphPad Prism путем аппроксимации данных к уравнению сигмоидальной кривой доза-эффект с переменным наклоном. Соединения со значением IC₅₀ 1 мкМ или менее считали активными.

Из вышеизложенного описания специалистам в данной области техники будут очевидны различные модификации настоящего изобретения, в дополнение к приведенным в настоящем описании. Такие модификации также подпадают в объем прилагаемой формулы изобретения. Содержание каждой ссылки, включая все патенты, патентные заявки и публикации, которые указаны в настоящем описании, полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы IIIa



IIIa

или его фармацевтически приемлемая соль,

где каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, циклопропила, CN, OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$;

R^6 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ или $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{6a} ;

каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-C(O)R^A$, $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{7a} ;

каждый из R^{7a} независимо выбран из Su^2 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Su^2 , галогена, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу или 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Su^3 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Su^3 , галогена, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

каждый из R^A независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{7a} ;

каждый из Su^2 и Su^3 независимо выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 замести-

каждый из R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из Н, С₁₋₆алкила, С₁₋₄галогеналкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₆₋₁₀арила, С₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, С₆₋₁₀арил-С₁₋₄алкила, С₃₋₁₀циклоалкил-С₁₋₄алкила, (5-10-членный гетероарил)-С₁₋₄алкила или (4-10-членный гетероциклоалкил)-С₁₋₄алкила, где указанные С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкенил, С₂₋₆алкинил, С₆₋₁₀арил, С₃₋₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, С₆₋₁₀арил-С₁₋₄алкил, С₃₋₁₀циклоалкил-С₁₋₄алкил, (5-10-членный гетероарил)-С₁₋₄алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-С₁₋₄алкил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из С₁₋₄алкила, С₁₋₄галогеналкила, галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6}; или

любой из R^c и R^d вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арила, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆-галогеналкила, галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, где указанные C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀-арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6}; или

любой из R^{C2} и R^{42} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; или

любой из R^{C3} и R^{D3} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN , OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN , OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; или

- 58 -

7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆галогеналкила, галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, где указанные C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6}; или

любой из R^{c5} и R^{d5} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆галогеналкила, галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, где указанные C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

каждый из R^c, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} и R^{e5} независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, CN, OR^{a6}, SR^{b6}, S(O)₂R^{b6}, C(O)R^{b6}, S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и C(O)NR^{c6}R^{d6};

каждый из R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₂₋₄алкенила и C₂₋₄алкинила, где указанные C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил и C₂₋₄алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄алкиламино, ди(C₁₋₄алкил)амино, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄галогеналкокси; или

любой из R^{c6} и R^{d6} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄алкиламино, ди(C₁₋₄алкил)амино, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄галогеналкокси; и

каждый из R^{c6} независимо выбран из H, C₁₋₄алкила и CN.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R² представляет собой галоген.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R² представляет собой фтор.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой галоген.

5. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой фтор.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁶ представляет собой H.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу.

8. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, -C(O)R^A, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила или (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила, где каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{7a}.

10. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из H, 2-гидроксипропила, -C(O)OCH₃, 3-фторфенила, циклопропила, циклобутила, 3,3-дифторциклобутила, циклопентила, циклогексила, 4-гидроксициклогексила, метила, 1-метил-1H-пиразол-4-ила, пиридин-3-ила, N-метилпиперидин-4-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила, тетрагидрофуран-3-ила, 1-фенилэтила, (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метила, 2-морфолино-4-илэтила, пиридин-2-илметила, N-метилпиперазин-1-илэтила и тетрагидрофуран-2-илметила.

11. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что один из R⁷ и R⁸ представляет собой H.

12. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый из R⁷ и R⁸ представляет собой H.

13. Соединение по п.1, выбранное из:

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-[(2-морфолин-4-илэтил)амино]-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-она;

6'-амино-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(метиламино)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-она;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-она;

(S)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(2-гидроксипропиламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(пиридин-2-илметиламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

(S)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(тетрагидрофуран-3-иламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этиламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

метилового эфира 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-илкарбаминовой кислоты;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(пиридин-3-иламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-фторфениламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

6'-(циклопентиламино)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

(S)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-((тетрагидрофуран-2-ил)метиламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метиламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

(R)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-фенилэтиламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

6'-(циклогексиламино)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(транс-4-гидроксициклогексиламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

6'-(циклопропиламино)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

6'-(циклобутиламино)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3,3-дифторциклобутиламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она и

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-метилпиперидин-4-иламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений.

14. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-[(2-морфолин-4-илэтил)амино]-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этиламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Соединение по п.1, где соединение представляет собой (S)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-((тетрагидрофуран-2-ил)метиламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.14-16 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-13 или его фарма-

цветически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

19. Способ ингибирования фермента-рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), включающий приведение указанного фермента в контакт с соединением по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой солью.

20. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что указанный рак выбран из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, эндометриального рака, рака желудка, рака головы и шеи, рака почек, рака печени, рака легких, рака яичников, рака простаты, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рак кожи, лейкоза, множественной миеломы, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелобластного лейкоза, ходжкинской или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, волосатоклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, глиобластомы, меланомы и рабдосаркомы.

22. Способ лечения миелопролиферативного нарушения у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что указанное миелопролиферативное нарушение выбрано из истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и первичного миелофиброза.

24. Способ лечения скелетного или хондроцитного нарушения у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что указанное скелетное или хондроцитное расстройство выбрано из ахондроплазии, гипохондроплазии, карликовости, летальной дисплазии (ЛД), синдрома Аперта, синдрома Крузона, синдрома Джексона-Вейсса, синдрома сморщенных кожных покровов Бира-Стивенсона, синдрома Пфейффера и краниосиностоза.

26. Способ лечения гипофосфатемического нарушения у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что гипофосфатемическое нарушение представляет собой сцепленный с X-хромосомой гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит и опухолевую остеомалицию.

