

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035478

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.06.23

(21) Номер заявки

201790658

(22) Дата подачи заявки

2015.10.01

(51) Int. Cl. C07D 213/74 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07H 15/08 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
C07F 9/30 (2006.01)
C07F 9/32 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАРИЛМОЧЕВИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ p38

(31) 1417344.7; 1510694.1

(32) 2014.10.01; 2015.06.18

(33) GB

(43) 2017.07.31

(86) PCT/GB2015/052876

(87) WO 2016/051187 2016.04.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РЕСПАЙВЕРТ ЛИМИТЕД;
ТОПАЙВЕРТ ФАРМА ЛИМИТЕД
(GB)

(72) Изобретатель:

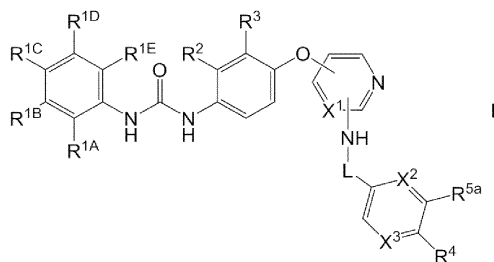
Бейкер Томас Мэттью, Файф Мэттью
Колин Тор, Джоунс Джерент, Том
Стефен Малкольм (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2015092423
WO-A1-2014162126
WO-A2-2005051366
WO-A2-03099771
WO-A1-2014027209
EP-A1-1777218

(57) Предоставлены соединения формулы I



где R^{1A} - R^{1E} , R^2 - R^4 , R^{5a} , L и X^1 - X^3 обладают значениями, приведенными в описании, где соединения обладают противовоспалительной активностью (например, вследствие ингибирования одного или нескольких представителей семейства ферментов митоген-активируемых протеинкиназ p38; Syk-киназы и представителей семейства тирозинкиназ Src) и обладают применением в терапии, включая применение в фармацевтических комбинациях, особенно при лечении воспалительных заболеваний, включающих воспалительные заболевания легких, глаз и кишечника.

B1

035478

035478

B1

Настоящее изобретение, в числе прочего, относится к соединениям, которые представляют собой противовоспалительное средство (например, вследствие ингибирования одного или нескольких представителей: семейства ферментов митоген-активируемых протеинкиназ p38 (такие соединения в настоящем документе обозначают как ингибиторы MAP-киназ p38), например их подтипа α -киназы; Syk-киназы и семейства тирозинкиназ Src). Изобретение также относится к применению таких соединений в терапии, включая монотерапию и способы комбинированного лечения, особенно при лечении воспалительных заболеваний, включая воспалительные заболевания легких (такие как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (COPD)), глаз (такие как увеит или сухой кератоконъюнктивит (болезнь сухих глаз, также известная как ксерофтальмия)) и желудочно-кишечного тракта (такие как болезнь Крона и язвенный колит).

Перечисление списка или обсуждение в настоящем описании ранее опубликованных документов не следует в обязательном порядке считать подтверждением того, что настоящий документ является частью предшествующего уровня техники или представляет собой общий уровень знаний.

Идентифицировано четыре изоформы MAPK p38 (α , β , γ и δ соответственно), где каждая демонстрирует уникальный профиль экспрессии в тканях. Изоформы α и β MAPK p38 выявлены во всем организме, присутствуют во множестве различных типов клеток и их ингибирует ряд ранее описанных низкомолекулярных соединений. Ранее производимые классы ингибиторов являлись высокотоксичными ввиду широкого распространения этих изоформ в тканях, что приводило к побочному действию соединений. Некоторые из недавно выявленных ингибиторов демонстрируют улучшенную селективность в отношении изоформ α и β MAPK p38 и обладают более широкими пределами безопасности.

Полагают, что MAP-киназа p38 играет основную роль во множестве сигнальных путей, которые вовлечены в инициацию и поддержание хронического длительного воспаления при заболеваниях человека, например, при тяжелой астме, COPD и воспалительном заболевании кишечника (IBD). Существует множество литературных источников, демонстрирующих, что MAP-киназу p38 активирует ряд провоспалительных цитокинов и что эта активация приводит к накоплению и высвобождению дополнительных провоспалительных цитокинов. Фактически, данные нескольких клинических исследований демонстрируют благоприятные изменения активности заболеваний у пациентов при лечении ингибиторами MAP-киназ p38. Например, у Smith описано ингибирующее действие ингибиторов MAP-киназ p38 на высвобождение TNF α (но не IL-8) из PBMC человека (Smith, S.J., Br. J. Pharmacol., 2006, 149:393-404).

Также предложено применение ингибиторов MAP-киназ p38 при лечении COPD и IBD. Доказано, что низкомолекулярные ингибиторы, направленные против MAPK p38 α/β , являются эффективными в отношении снижения различных параметров воспаления в клетках и тканях, получаемых у пациентов с COPD, которые в основном не чувствительны к кортикостероидам (Smith, S.J., Br. J. Pharmacol., 2006, 149:393-404); препаратах биопсии пациентов IBD (Docena, G. et al., J. Trans. Immunol., 2010, 162:108-115) и моделях на животных *in vivo* (Underwood, D.C. et al., Am. J. Physiol., 2000, 279:L895-902; Nath, P. et al., Eur. J. Pharmacol., 2006, 544:160-167).

Irusen с коллегами также предположил возможность вовлечения MAPK p38 α/β в нечувствительность к кортикостероидам посредством снижения аффинности связывания рецепторов глюкокортикоидов (GR) в ядрах (Irusen, E. et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2002, 109:649-657). Описаны клинические исследования воспалительных заболеваний с использованием ряда ингибиторов MAP-киназ p38, включая AMG548, BIRB 796, VX702, SCIO469 и SCIO323 (Lee, M.R. and Dominguez, C., Current Med. Chem., 2005, 12:2979-2994). Однако основным препятствием, затрудняющим применение ингибиторов MAP-киназ p38 при лечении хронических воспалительных заболеваний человека, являлась токсичность, наблюдаемая у пациентов. Она была достаточно тяжелой, чтобы привести к отказу от клинических испытаний множества исследуемых соединений, включая все соединения, конкретно указанные выше.

COPD представляет собой патологическое состояние, при котором регистрируют, что лежащее в основе воспаление, по существу, устойчиво к противовоспалительному действию ингалируемых кортикостероидов. Таким образом, наилучшей стратегией при лечении COPD могла бы являться разработка средства, которое бы обладало собственным противовоспалительным действием и способностью увеличивать чувствительность тканей легких пациентов с COPD к ингалируемым кортикостероидам. Недавняя публикация Mercado et al. (2007; American Thoracic Society Abstract A56) демонстрирует, что сайленсинг MAPK p38 γ обладает потенциалом для восстановления чувствительности к кортикостероидам. Таким образом, у использования ингибитора MAP-киназ p38 при лечении COPD может существовать двойное положительное действие для пациентов.

Множество пациентов с диагностированными астмой или COPD продолжают страдать от неконтролируемых симптомов и от обострений их медицинского состояния, которые могут приводить к госпитализации. Это происходит несмотря на использование наиболее передовых доступных в настоящее время схем лечения, включающих комбинации продуктов ингалируемых кортикостероидов и длительно действующих β -агонистов. Данные, накопленные в течение последнего десятилетия, свидетельствуют, что наиболее вероятной причиной, по которой происходит обострение, является недостаточность применения эффективных мер против обуславливающего заболевания воспалительного компонента в легких.

Учитывая установленную эффективность кортикостероидов в качестве противовоспалительных средств и, в частности, ингалируемых кортикостероидов при лечении астмы, эти изыскания стимулировали интенсивные исследования. Итоговые исследования выявили, что нечувствительные к кортикостероидам воспалительные изменения в легких пациентов вызывают определенные неблагоприятные воздействия окружающей среды. Примером является ответ, возникающий вследствие обуславливаемых вирусами инфекций верхних дыхательных путей (URTI), который имеет особое значение в увеличении заболеваемости, ассоциированной с астмой и COPD.

Ранее выявлено, что соединения, которые одновременно ингибируют активность киназ c-Src и Syk, являются эффективными средствами против репликации риновирусов (Charron, C.E. et al., WO 2011/158042), и что соединения, которые ингибируют p59-HCK, эффективны против репликации вируса гриппа (Charron, C.E. et al., WO 2011/070369). Взятые вместе с ингибированием MAPK p38 эти свойства являются особенно привлекательными свойствами, которыми должны обладать соединения, предназначенные для лечения пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания.

Определенные ингибиторы MAPK p38 также описаны в качестве ингибиторов репликации респираторно-синцитиального вируса (Cass L. et al., WO 2011/158039).

Точная этиология IBD является неизвестной, но полагают, что оно обусловлено генетическими факторами и факторами окружающей среды, которые взаимодействуют, способствуя избыточному и плохо контролируемому воспалительному ответу слизистой, направленному против компонентов внутрикишечной микрофлоры. Этот ответ опосредован инфильтрацией воспалительных нейтрофилов, дендритных клеток и Т-клеток с периферии. p38 стала очевидной мишенью исследований в моделях IBD ввиду ее повсеместной экспрессии в воспалительных клетках. Исследования, в которых изучали эффективность ингибиторов p38 в моделях IBD на животных и в образцах биопсии человека, полученных у пациентов IBD, выявили, что p38 может являться мишенью при лечении IBD (Hove, T. ten et al., Gut, 2002, 50:507-512, Docena, G. et al., J. Trans. Immunol., 2010, 162:108-115). Однако эти изыскания не полностью согласуются с другими группами, сообщающими об отсутствии действия ингибиторов p38 (Malamut G. et al., Dig. Dis. Sci., 2006, 51:1443-1453). Клиническое исследование у пациентов с болезнью Крона с использованием ингибитора p38α BIRB796 продемонстрировало потенциальное клиническое преимущество с улучшением уровней С-реактивного белка. Однако это улучшение было неустойчивым, возвращаясь к исходному уровню на неделе 8 (Schreiber, S. et al., Clin. Gastro. Hepatology, 2006, 4:325-334). Небольшое клиническое исследование, в котором изучали эффективность CNI-1493, ингибитора p38 и Jnk, у пациентов с тяжелой болезнью Крона, продемонстрировало значимое улучшение клинических показателей через 8 недель (Hommes, D. et al. Gastroenterology, 2002 122:7-14).

Известно, что Т-клетки играют ключевую роль в опосредовании воспаления желудочно-кишечного тракта. Первая работа Powrie с коллегами продемонстрировала, что перенос наивных CD4⁺-клеток животным с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID) приводит к развитию колита, который зависит от присутствия комменсальных бактерий (Powrie F. et al. Int. Immunol. 1993 5:1461-71). Кроме того, исследование мембран слизистой пациентов с IBD продемонстрировало повышение уровня CD4⁺-клеток, которые представляли собой или Th1 (IFNγ/IL-2), или Th2 (IL5/TGFβ), преобладающих в зависимости от того страдал ли пациент болезнью Крона, или язвенным колитом (Fuss I.J. et al., J. Immunol. 1996 157:1261-70). Подобным образом, известно, что Т-клетки играют ключевую роль в воспалительных нарушениях глаз, где в нескольких исследованиях продемонстрировали увеличенные уровни ассоциированных с Т-клетками цитокинов (IL-17 и IL-23) в сыворотке пациентов с болезнью Бехчета (Chi W. et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008 49:3058-64). В поддержку этих наблюдений Direskeneli с коллегами продемонстрировали, что у пациентов с болезнью Бехчета в периферической крови присутствует увеличенное количество клеток Th17 и сниженное количество клеток T_{reg} (Direskeneli H. et al. J. Allergy Clin. Immunol. 2011 128:665-6).

Одним из подходов к ингибированию активации Т-клеток является воздействие на киназы, которые вовлечены в активацию комплекса передачи сигнала от Т-клеточных рецепторов. Известно, что в этом пути ключевую роль играют киназы семейств Syk и Src, где киназы семейства Src, Fyn и Lck являются первыми сигнальными молекулами, активируемыми ниже Т-клеточного рецептора в каскаде (Barber E.K. et al. PNAS 1989, 86:3277-81). Они инициируют фосфорилирование тирозина Т-клеточного рецептора, приводя к накоплению киназы семейства Syk, ZAP-70. Исследования на животных показали, что нокаут ZAP-70 приводит к фенотипу SCID (Chan A.C. et al. Science. 1994, 10; 264(5165):1599-601).

Клиническое испытание у пациентов с ревматоидным артритом с использованием ингибитора Syk фостаматиниба продемонстрировало потенциал Syk в качестве мишени для противовоспалительного действия, где пациенты продемонстрировали улучшенный клинический исход и сниженные уровни IL-6 и MMP-3 в сыворотке (Weinblatt M.E. et al. Arthritis Rheum. 2008 58:3309-18). Syk-киназа широко экспрессирована в клетках кроветворной системы, преимущественно в В-клетках и зрелых Т-клетках. Осуществляя взаимодействие через иммунорецепторные тирозиновые активирующие мотивы (ITAM), она играет важную роль в регуляции размножения Т-клеток и В-клеток, а также в опосредовании передачи сигнала с иммунорецепторов в воспалительные клетки. Активация Syk приводит к высвобождению IL-6 и MMP-воспалительных медиаторов, повышение уровня которых, как правило, наблюдают при воспалительных

нарушениях, включая IBD и ревматоидный артрит (Wang Y.D. et al., World J. Gastroenterol. 2007; 13: 5926-5932, Litinsky I. et al., Cytokine. 2006 Jan 33:106-10).

В настоящее время также известно, что в дополнение к ключевой роли в событиях клеточной сигнализации, которые контролируют активность провоспалительных каскадов, киназные ферменты регулируют активность ряда клеточных функций, включая поддержание целостности ДНК (Shilo, Y. Nature Reviews Cancer, 2003, 3:155-168) и координацию сложных процессов клеточного деления. Фактически выявлено, что определенные ингибиторы киназ (так называемых "киназ Olaharski") изменяют частоту формирования микронуклеуса *in vitro* (Olaharski, A.J. et al., PLoS Comput. Biol., 2009, 5(7), e1000446; doi: 10.1371/journal.pcbi.1000446). Формирование микронуклеуса вовлечено или ассоциировано с нарушением процессов митоза и, таким образом, нежелательно. Выявлено, что особенно значимым фактором, который увеличивает вероятность того, что ингибитор киназы будет способствовать формированию микронуклеуса, является ингибирование киназы гликогенсинтетазы 3 α (GSK3 α). Также опубликовано, что формированию микронуклеуса способствует ингибирование киназы GSK3 β посредством РНКи (Tighe, A. et al., BMC Cell Biology, 2007, 8:34).

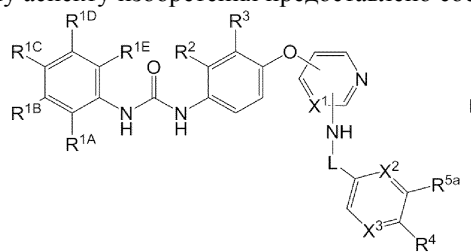
Хотя неблагоприятные воздействия ингибирования киназ Olaharski, таких как GSK3 α , можно ослаблять оптимизацией дозы и/или изменением маршрута введения молекулы, было бы целесообразно идентифицировать дополнительные терапевтически пригодные молекулы со слабым или незначительным ингибированием киназ Olaharski, таких как GSK3 α , и/или со слабым или незначительным нарушением процессов митоза (например, как измеряют при анализе митоза).

В качестве ингибирующих одну или несколько киназ описаны различные соединения, включая производные мочевины. Примеры таких соединений можно найти в WO 99/23091, WO 00/041698, WO 00/043384, WO 00/055139, WO 01/36403, WO 01/4115, WO 02/083628, WO 02/083642, WO 02/092576, WO 02/096876, WO 2003/005999, WO 2003/068223, WO 2003/068228, WO 2003/072569, WO 2004/014870, WO 2004/113352, WO 2005/005396, WO 2005/018624, WO 2005/023761, WO 2005/044825, WO 2006/015775, WO 2006/043090, WO 2007/004749, WO 2007/053394, WO 2013/050756, WO 2013/050757, WO 2014/027209, WO 2014/033446, WO 2014/033447, WO 2014/033448, WO 2014/033449, WO 2014/076484, WO 2014/140582 WO 2014/162121, WO 2014/162122, WO 2014/162126 и WO 2015/092423. Дополнительные примеры можно найти в статьях, опубликованных в Curr. Opin. Drug Devel. (2004, 7(5), 600-616); J. Med. Chem. (2007, 50, 4016-4026; 2009, 52, 3881-3891; and 2010, 53, 5639-5655); Bioorg. Med. Chem. Lett. (2007, 17, 354-357; 2008, 18, 3251-3255; 2009, 19, 2386-2391 и 2010, 20, 4819-4824); Curr. Top. Med. Chem. (2008, 8, 1452-1467); Bioorg. Med. Chem. (2010, 18, 5738-5748); Eur. J. Pharmacol. (2010, 632, 93-102); J. Chem. Inf. Model. (2011, 51, 115-129) и Br. J. Pharmacol. (2015, 172, 3805-3816).

Однако остается потребность в идентификации и разработке новых ингибиторов киназ, особенно альтернативных ингибиторам MAP-киназ p38, которые подходят для лечения воспаления. Особенно необходимы такие ингибиторы, которые обладают улучшенным терапевтическим потенциалом по сравнению с доступными в настоящее время терапевтическими средствами или, в частности, которые демонстрируют более высокий терапевтический индекс (например, ингибиторы, по меньшей мере с равной эффективностью и в одном или нескольких отношениях менее токсичных при соответствующей терапевтической дозе, чем предшествующие средства).

В данной работе авторы неожиданно выявили, что определенные замещенные анилином бензойные диарилкарбаматы ингибируют одну или несколько из MAP-киназ p38, киназ семейств Syk и Src и, таким образом, обладают хорошими противовоспалительными свойствами.

Таким образом, по первому аспекту изобретения представлено соединение формулы I



где R^{1A} представляет собой H или C₁₋₂алкокси, необязательно замещенный одним или несколькими галогеновыми заместителями;

R^{1B} представляет собой -NR^XS(O)₂R^{Y1}, -(R^{XX})S(O)₂R^{Y1}, -C(O)N(H)R^Y, -C(O)N(R^{XX})R^Y, -S(O)₂N(H)R^Y, -N(H)C(O)R^Y, -N(H)C(O)R^{YY} или -N(H)S(O)₂NR^XR^Y;

R^X представляет собой H или метил;

R^{XX} представляет собой -CH₂CH₂-OP(O)(OH)₂ или -CH₂CH₂-OH;

R^Y и R^{Y1} независимо представляют собой C₁₋₂алкил,

или R^Y представляет собой H,

или R^X и R^Y вместе представляют собой C₄₋₅-н-алкилен, необязательно прерванный между C2 и C3 посредством -O- или -N(R^{X2})-;

R^{YY} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный гидроксигруппой или $-OP(O)(OH)_2$;
 R^{X2} представляет собой H или метил;
 R^{1C} и R^{1E} оба представляют собой H;
 R^{1D} представляет собой триметилсилил или C_{2-7} алкил;
 R^2 и R^3 вместе с атомами C, с которыми они связаны, формируют конденсированное фенильное кольцо,
 X^1 представляет собой N или CH;
L представляет собой прямую связь;
 X^2 представляет собой CR^Z или N;
 X^3 представляет собой CR^{5b} или N;
 R^Z представляет собой H;
 R^4 представляет собой
 $-Q^1-[C(R^{6c})(R^{6d})-(CH_2)_{0-1}-CH_2-Z]_{1-3}-CH_2CH_2-R^{6a}$,
 $-Q^2-C(R^{6c})(R^{6d})-[C_{1-5}\text{алкилен}]-R^{6a}$, где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена оксо и/или одной или несколькими R^{6e} ,
 $-Q^3-[C_{1-4}\text{алкилен}]_{0-1}-\text{Het}^{x1}$, где C_{1-4} алкиленовая группа необязательно замещена оксо и/или одной или несколькими R^{6e} , и где группа Het^{x1} необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, оксо, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси и $-[C(O)]_{0-1}-C_{1-4}$ алкила, где часть C_{1-4} алкила последней группы необязательно замещена одной или несколькими R^{6e} ,
 $-S(O)_{1-2}R^{6b}$,
 Het^{1a} , необязательно замещенный метилом или гидроксигруппой,
 Het^3 , необязательно замещенный оксо,
 CO_2H ,
 $-Q^{22}-[C_{1-4}\text{алкилен}]_{0-1}$ -фенил, где фенильная группа замещена $-[C(O)]_{0-1}-C_{1-4}$ алкилом, где часть C_{1-4} алкила последней группы необязательно замещена одной или несколькими R^{6e} ,
 $-Q^4-P(O)(OR^9)(R^7)$;
Z, независимо в каждом случае, представляет собой O, $C(O)N(H)$ или $N(H)C(O)$;
 R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H, C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкил, где последние две группы являются необязательно замещенными одним или несколькими атомами галогенов, или R^{5a} представляет собой $-N(CH_3)_2$, этинил, циано, гидроксигруппу, галоген или $-S(O)_{0-2}-C_{1-3}$ алкил;
 R^{6a} представляет собой OR^{7a} , $N(R^{7b})R^{7c}$ или CO_2H ;
 R^{6b} представляет собой
 Het^2 , где необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксигруппы, CO_2H , гидроксиметил и $-CH_2CH_2-N(R^g)(R^h)$,
 C_{1-3} алкил,
или когда R^4 представляет собой $-S(O)R^{6b}$, R^{6b} альтернативно может представлять собой OH,
или когда R^4 представляет собой $-S(O)_2R^{6b}$, R^{6b} альтернативно может представлять собой $-NH_2$ или $-N(H)-C(O)-C_{1-2}$ алкил;
 R^{6c} , независимо в каждом случае, представляет собой гидроксигруппу, $-N(R^g)(R^h)$ или $-CO_2H$;
 $R^{7a}-R^{7c}$ независимо представляют собой H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный $-CO_2H$,
или R^{7a} представляет собой $P(O)(OH)_2$ или Het^3 , где последняя группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксигруппы, метила и гидроксиметила,
 R^{7b} представляет собой H или метил, и R^{7c} представляет собой $-[C_{1-2}\text{алкилен}]-CH_2-OR^{7d}$,
или R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом N, с которым они связаны, формируют 5-7-членную гетероциклическую группу, которая является полностью насыщенной или частично ненасыщенной, и где гетероциклическая группа содержит один атом N, атом, с которым связаны R^{7b} и R^{7c} , и, необязательно, один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, и где гетероциклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксигруппы, оксо, метила и C_{1-2} гидроксиалкила;
 R^{7d} представляет собой H или C_{1-2} алкил;
 Q^1 , Q^2 , Q^{22} и Q^3 независимо представляют собой $-C(O)N(R^8)-$, $-O-$ или $-S(O)_2N(R^8)-$, или Q^1 , Q^2 и Q^{22} независимо представляют собой $S(O)_q$;
 Q^4 представляет собой прямую связь или C_{1-3} алкилен;
q представляет собой 0, 1 или 2;
 R^{6c} , R^{6d} , R^g , R^h и R^8 независимо представляют собой H или метил,
или R^{6c} и R^{6d} независимо представляют собой гидроксиметил;
 R^7 представляет собой H, гидроксигруппу, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или фенил;
 R^9 представляет собой H или этил;
 Het^{x1} представляет собой Het^{1a} или Het^3 ;
 Het^{1a} представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу, которая является полностью ароматической, где эта группа содержит N-атом и необязательно содержит один-три дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; и
 Het^2 и Het^3 , в каждом случае независимо, представляют собой 5-8-членную гетероциклическую

группу, которая является полностью насыщенной или частично ненасыщенной и является моноциклической или мостиковой бициклической, где эта группа содержит один или два гетероатома, выбранных из N, O и S;

или его фармацевтически приемлемые соль или изотопное производное,

где эти соединения далее в настоящем документе могут быть указаны как "соединения по изобретению".

Фармацевтически приемлемые соли, которые можно указать, включают соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Такие соли можно формировать общепринятыми способами, например посредством реакции формы свободной кислоты или свободного основания соединения формулы I с одним или несколькими эквивалентами соответствующей соли или основания, необязательно в растворителе или в среде, в которых соль является нерастворимой, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды стандартными способами (например, при пониженном давлении, посредством лиофилизации или посредством фильтрования). Соли также можно получать посредством обмена противоиона соединения формулы I в форме соли на другой противоион, например, с использованием подходящей ионообменной смолы.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли присоединения кислот, получаемые из неорганических кислот и органических кислот, и соли, получаемые с металлами.

Во избежание неоднозначного толкования соединения формулы I могут содержать указанные атомы в любой из их природных или неприродных изотопных форм. В этом отношении варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления изобретения, в которых

(a) соединение формулы I не является изотопно-обогащенным или меченым в отношении любых атомов соединения; и

(b) соединение формулы I является изотопно-обогащенным или меченым в отношении одного или нескольких атомов соединения.

Указания в настоящем документе на "изотопное производное" относятся ко второму из этих двух вариантов осуществления. В конкретных вариантах осуществления изобретения соединение формулы I является изотопно-обогащенным или меченым (в отношении одного или нескольких атомов соединения) одним или несколькими стабильными изотопами. Таким образом, соединения по изобретению, которые можно указать, включают, например, соединения формулы I, которые являются изотопно-обогащенными или мечеными одним или несколькими атомами, такими как дейтерий или т.п.

Соединения формулы I могут демонстрировать таутомерию. Все таутомерные формы и их смеси включены в объем изобретения.

Если не указано иначе, алкильные группы и алкоксигруппы, как определено в настоящем документе, могут состоять из неразветвленной цепи или, когда присутствует достаточное количество (т.е. минимум три) атомов углерода, являться разветвленными. Конкретные алкильные группы, которые можно указать, включают, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, бутил, н-бутил и трет-бутил. Конкретные алкоксигруппы, которые можно указать, включают, например, метокси, этокси, пропокси и бutoкси.

Если не указано иначе, циклоалкильные группы, как определено в настоящем документе, когда присутствует достаточное количество (т.е. минимум четыре) атомов углерода, могут являться частью циклической/ациклической группы.

Если не указано иначе, алкиленовые группы, как определено в настоящем документе, могут состоять из неразветвленной цепи или, когда присутствует достаточное количество (т.е. минимум два) атомов углерода, являться разветвленными. В конкретных вариантах осуществления изобретения алкилен относится к алкилену с неразветвленной цепью.

Если не указано иначе, точкой связывания арильной группы может являться любой атом циклической системы. Однако когда арильные группы являются бициклическими или трициклическими, они связаны с остальной молекулой посредством ароматического кольца. C₆₋₁₄арильные группы включают фенил, нафтил и т.п. Варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления изобретения, в которых арил представляет собой фенил.

Во избежание неоднозначного толкования заместители оксо, которые могут присутствовать на гетероциклических группах, представляемых Het², Het³ или N(R^{7b})R^{7c}, могут быть связаны с любыми подходящими атомами в гетероциклическом кольце, включая, когда позволяют валентности, атомы C, N и/или S в кольце (таким образом, формируя кетогруппы, группы N-оксидов, S(O) и/или S(O)₂).

Значения Het^{1a}, которые можно указать, включают имидазол (например, имидазол-4-ил) и тетразол (например, тетразол-5-ил).

Значения Het², которые можно указать, включают пиперазинил (например, пиперазин-1-ил), пиперидинил (например, пиперидин-1-ил) и пирролидинил (например, пирролидин-1-ил).

Значения Het³, которые можно указать, включают дигидропиридинил (например, 1,2-дигидропиридин-1-ил), гомоморфолинил (например, гомоморфолин-4-ил), морфолинил (например, морфолин-4-ил), гомопиперазинил (например, гомопиперазин-1-ил), пиперазинил (например, пиперазин-1-ил), пиперидинил (например, пиперидин-1-ил или пиперидин-4-ил), пиранил (например, пиран-2-ил или пиран-3-ил), пиридинил (например, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил), пирролидинил (например, пирро-

лидин-1-ил), тиоморфолинил (например, тиоморфолин-4-ил) и хинуклидинил (например, хинуклидин-4-ил).

Если не указано иначе, термин "галоген" включает указание на фтор, хлор, бром или йод, в частности на фтор, хлор или бром, особенно фтор или хлор.

Варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления изобретения, в которых

(a) R^{1A} представляет собой C_{1-2} алкокси, необязательно замещенным одним или несколькими галогеновыми,

(b) R^X представляет собой H или метил;

(c) R^Y и R^{Y1} независимо представляют собой C_{1-2} алкил, или R^Y представляет собой H;

(d) R^{1D} представляет собой триметилсилил или C_{2-7} алкил;

(e) X^3 представляет собой CR^{5b} ;

(f) R^4 представляет собой

$-Q^1-[C(R^{6c})(R^{6d})-(CH_2)_{0-1}CH_2-O]_{1-3}-CH_2CH_2-R^{6a}$,

$-Q^2-C(R^{6c})(R^{6d})-[C_{1-5}алкилен]-R^{6a}$, где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена оксо,

$-Q^3-[C_{1-4}алкилен]_{0-1}-Het^3$, где группа Het^3 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} гидроксиалкила,

$-S(O)_{1-2}R^{6b}$,

Het^{1a} ,

$-CH_2OH$;

(g) R^{6a} представляет собой OR^{7a} , $N(R^{7b})R^{7c}$ или CO_2H ;

(h) R^{6b} представляет собой Het^2 , необязательно замещенным одним или несколькими гидроксилами;

(i) $R^{7a}-R^{7c}$ независимо представляют собой H или C_{1-4} алкил, или R^{7a} представляет собой $P(O)(OH)_2$, или R^{7b} представляет собой H или метил, и R^{7c} представляет собой $-[C_{1-2}алкилен]-CH_2-OR^{7d}$,

или R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом N, с которым они связаны, формируют 5-7-членную гетероциклическую группу, которая является полностью насыщенной, частично ненасыщенной или полностью ароматической, и где эта гетероциклическая группа содержит один атом N (атом, с которым связаны R^{7b} и R^{7c}) и, необязательно, один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из O, S и N, и где эта гетероциклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, оксо, метила и C_{1-2} гидроксиалкила;

(j) R^{6c} и R^{6d} независимо представляют собой H или метил; и

(k) R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкил, где последние две группы являются необязательно замещенными одним или несколькими атомами галогенов, или R^{5a} представляет собой $-N(CH_3)_2$, этинил, циано, гидрокси, галоген или $-S(O)_{0-2}-C_{1-3}$ алкил.

Варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления изобретения, в которых к соединениям формулы I применяют одно или несколько из следующих определений:

(a1) R^{1A} представляет собой C_{1-2} алкокси, необязательно замещенный одним или несколькими галогеновыми заместителями;

(b1) R^X представляет собой метил;

(c1) R^Y , R^{Y1} независимо представляют собой C_{1-2} алкил;

(d1) R^{1D} представляет собой C_{2-7} алкил;

(e1) X^3 представляет собой N;

(f1) R^4 представляет собой

$-Q^1-[C(R^{6c})(R^{6d})-(CH_2)_{0-1}CH_2-Z]_{1-12}-CH_2CH_2-R^{6a}$, в которой Z по меньшей мере в одном случае представляет собой $C(O)NH$ или $NHC(O)$;

$-Q^2-C(R^{6c})(R^{6d})-[C_{1-5}алкилен]-R^{6a}$, где C_{1-5} алкиленовая группа замещена R^{6c} и необязательно дополнительно замещена оксо и/или одной или несколькими R^{6c} ;

Het^{1a} замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из метила или гидрокси,

Het^3 необязательно замещен оксо,

$-Q^4-P(O)(OR^9)(R^7)$ (например, $-P(O)(OR^9)(R^7)$);

(g1) R^4 представляет собой $-Q^3-[C_{1-4}алкилен]_{0-1}-Het^{x1}$, где C_{1-4} алкиленовая группа необязательно замещена оксо и/или одной или несколькими R^{6c} , и где группа Het^{x1} замещена $-[C(O)]_{0-1}-C_4$ -алкилом, где часть C_4 -алкила последней группы необязательно замещена одной или несколькими R^{6c} , и где группа Het^{x1} необязательно дополнительно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, оксо, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси и $[C(O)]_{0-1}-C_{1-4}$ алкила, где часть C_{1-4} алкила последней группы необязательно замещена одной или несколькими R^{6c} ;

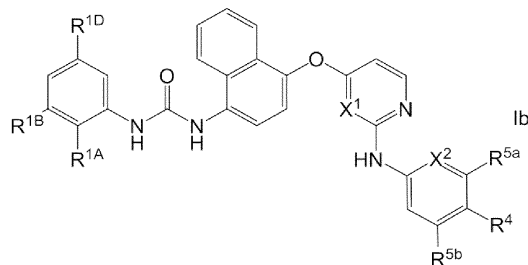
$-Q^{22}-[C_{1-4}алкилен]_{0-1}$ -фенил, где C_{1-4} алкиленовая группа необязательно замещена оксо и/или одной или несколькими R^{6c} , и где фенильная группа замещена $-[C(O)]_{0-1}-C_{1-4}$ алкилом, где часть C_{1-4} алкила последней группы необязательно замещена одной или несколькими R^{6c} , и где фенильная группа необязательно дополнительно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, оксо, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-3} алкокси.

Другие варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления изобретения, в которых

- (1) X^3 представляет собой CR^{5b} ;
- (2) R^4 представляет собой $-Q^1-[C(R^{6c})(R^{6d})-(CH_2)_{0-1}CH_2-Z]_{1-12}-CH_2CH_2-R^{6a}$,
 $-Q^2-C(R^{6c})(R^{6d})-[C_{1-5}\text{алкилен}]-R^{6a}$, где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена оксо и/или одной или несколькими R^{6e} ,
 $-Q^3-[C_{1-4}\text{алкилен}]_{0-1}-\text{Het}^{x1}$, где C_{1-4} алкиленовая группа необязательно замещена оксо и/или одной или несколькими R^{6e} , и где группа Het^{x1} необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, оксо, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси и $-[C(O)]_{0-1}-C_{1-3}$ алкила, где часть C_{1-3} алкила последней группы необязательно замещена одной или несколькими R^{6e} ,
 $-S(O)_pR^{6b}$,
 $-CO_2H$;
- (3) $R^{7a}-R^{7c}$ независимо представляют собой H или C_{1-4} алкил, или R^{7a} представляет собой $P(O)(OH)_2$ или Het^3 , где последняя группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид,
- или R^{7c} представляет собой $-[C_{1-2}\text{алкилен}]-CH_2-OR^{7d}$,
 или R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом N, с которым они связаны, формируют 5-7-членную гетероциклическую группу, которая является полностью насыщенной, частично ненасыщенной или полностью ароматической, и где эта гетероциклическая группа содержит один атом N (атом, с которым связаны R^{7b} и R^{7c}) и, необязательно, один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из O, S и N, и где эта гетероциклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, оксо, метила и C_{1-2} гидроксиалкила;
- (4) R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкил, где последние две группы являются необязательно замещенными одним или несколькими атомами галогенов, или R^{5a} независимо представляет собой $-N(CH_3)_2$, этинил, циано, гидроксид или галоген.

Другие варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления изобретения, в которых в соединении формулы I R^4 представляет собой $-C_{1-3}\text{алкилен}-P(O)(OR^9)(R^7)$.

Вариант осуществления изобретения, в котором соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ib



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или изотопное производное, где R^{1A} , R^{1B} , R^{1D} , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , X^1 и X^2 являются такими, как определено выше в настоящем документе.

Варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления изобретения, в которых к соединениям формулы I применяют одно или несколько из приводимых ниже определений, и они являются Ib

- (a) R^{1A} представляет собой H или в отдельных случаях метокси;
- (b) R^{1B} представляет собой $-N(CH_2CH_2OH)S(O)_2CH_3$, $-N[CH_2CH_2OP(O)(OH)_2]S(O)_2CH_3$, $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-OH$, $-N(H)C(O)CH_2OH$, $-N(H)C(O)CH_2OP(O)(OH)_2$ или в отдельных случаях $-N(H)S(O)_2CH_3$ или $-C(O)NH_2$;
- (c) R^{1D} представляет собой C_4 -алкил, такой как трет-бутил;
- (d) X^1 представляет собой N или в отдельных случаях CH ;
- (e) X^2 представляет собой CR^Z ;
- (f) R^Z представляет собой H;
- (g) R^4 представляет собой $-Q^1-[C(H)(R^{6c})-CH_2-Z]_{1-3}-CH_2CH_2-R^{6a}$,
 $-Q^2-C(R^{6c})(R^{6d})-[C_{1-4}\text{алкилен}]-R^{6a}$, где C_{1-3} алкиленовая группа необязательно замещена одной или несколькими гидроксигруппами,
 $-C(O)NH-C_{1-4}\text{алкилен}-\text{Het}^{1a}$, где C_{1-4} алкиленовая группа необязательно замещена CO_2H ,
 $-S(O)_{1-2}CH_3$,
 $-S(O)OH$,
 $-S(O)_2NH_2$,
 $-S(O)_2NH-C(O)-C_{1-2}\text{алкилом}$,

- Het^{1a} ,
 Het^3 , необязательно замещенную оксо,
 CO_2H ,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{Het}^3$, где группа Het^3 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, CO_2H , гидроксиметила и $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^g)(\text{R}^h)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{R}^7)$ или $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{R}^7)$;
 (например, R^4 представляет собой $-\text{Q}^1-[\text{C}(\text{H})(\text{R}^{6c})-\text{CH}_2-\text{O}]_{1-3}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}^{6a}$ (например, $-\text{Q}^1-[\text{C}(\text{H})(\text{R}^{6c})-\text{CH}_2-\text{O}]_{1-2}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}^{6a}$),
 $-\text{Q}^2-\text{C}(\text{H})(\text{R}^{6c})-[\text{C}_{1-3}\text{алкилен}]-\text{R}^{6a}$, где C_{1-3} алкиленовая группа необязательно замещена оксо,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-[\text{C}_{1-4}\text{алкилен}]_{0-1}-\text{Het}^3$, где группа Het^3 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, метила и метокси,
 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{CH}_3$ или
 CO_2H);
 (h) R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H, метил, метокси, гидрокси, этинил, циано, галоген или $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 или в отдельных случаях R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H или метокси, или R^{5a} представляет собой этинил или циано (например, обе R^{5a} и R^{5b} представляют собой H, обе представляют собой метокси или в отдельных случаях R^{5a} представляет собой циано или метокси, а R^{5b} представляет собой H);
 (i) R^{6a} представляет собой CO_2H или в отдельных случаях OR^{7a} или $\text{N}(\text{R}^{7b})\text{R}^{7c}$;
 (j) R^{6c} представляет собой H, метил или гидроксиметил, а R^{6d} представляет собой H, или обе R^{6c} и R^{6d} представляют собой гидроксиметил (например, R^{6d} представляет собой H, а R^{6c} представляет собой метил или в отдельных случаях H);
 (k) R^{7a} представляет собой Het^3 , необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси и гидроксиметила или, в отдельных случаях,
 H, метил или $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,
 (например, R^{7a} представляет собой H или в отдельных случаях метил);
 (l) R^{7b} и R^{7c} независимо представляют собой H или метил,
 или R^{7b} представляет собой H или метил, а R^{7c} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OR}^{7d}$,
 или в отдельных случаях R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом N, с которым они связаны, формируют 5-7-членную гетероциклическую группу, которая является полностью насыщенной, и где эта гетероциклическая группа содержит один атом N (атом, с которым связаны R^{7b} и R^{7c}) и, необязательно, один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, и где эта гетероциклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, оксо, метила и C_{1-2} гидроксикала;
 (m) R^{7d} представляет собой H или метил;
 (n) R^7 представляет собой этил или в отдельных случаях метил;
 (o) Q^1 , Q^2 и Q^3 независимо представляют собой $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8$, O, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ или в отдельных случаях $\text{C}(\text{O})\text{NH}$;
 (p) R^8 представляет собой H или в отдельных случаях метил;
 (q) Het^3 представляет собой 5-7-членную (например, 5- или в отдельных случаях 6-членную) гетероциклическую группу, которая является полностью насыщенной, где эта группа содержит один или два гетероатома, выбранных из N, O и S.
- Определенные варианты осуществления изобретения относятся к соединениям формулы I или Ib, в которых R^{5b} представляет собой H, а R^{5a} отличается от H (например, представляет собой метил, метокси).
- Другие определенные варианты осуществления изобретения относятся к соединениям формулы I или Ib, в которых обе R^{5a} и R^{5b} отличаются от H (например, R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из метила, метокси или в отдельных случаях обе R^{5a} и R^{5b} представляют собой метокси).
- Конкретные варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления изобретения, в которых к соединениям формулы I применяют одно или несколько из приводимых ниже определений, и они представляют собой Ib
- (a) R^{1A} представляет собой метокси;
 (b) R^{1B} представляет собой $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;
 (c) R^{1D} представляет собой трет-бутил;
 (d) X^1 представляет собой CH;
 (e) X^2 представляет собой CH;
 (f) R^4 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-[\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}]_{1-2}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OR}^{7a}$ или $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{R}^7)$;
 (g) R^{7a} представляет собой H или $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;
 (h) R^7 представляет собой метил;
 (l) R^{5a} представляет собой метокси;
 (j) R^{5b} представляет собой H или метокси.
- Конкретные варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты

осуществления изобретения, в которых в соединениях формулы I и Ib R^4 представляет собой $-P(O)(OR^9)(R^7)$, а R^{1A} - R^{1E} , R^2 , R^3 , X^1 , L , X^2 , R^{5a} , R^{5b} , R^7 и R^9 являются такими, как определено выше (например, R^{1A} - R^{1E} , R^2 , R^3 , X^1 , L , X^2 , R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления выше, а R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, и/или R^9 представляет собой этил).

Другие соединения формулы I или Ib, которые можно указать, включают соединения из примеров, описываемых ниже в настоящем документе. Таким образом, варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления изобретения, в которых соединение формулы I или Ib представляет собой соединение, выбранное из списка

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-морфолиноэтил)бензамида;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-3-карбамоил-2-метоксифенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-3-карбамоил-2-метоксифенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-морфолиноэтил)бензамида;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)бензамида;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-3-карбамоил-2-метоксифенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)бензамида;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(1-оксидотиоморфолино)этил)бензамида;

1-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-[3-циано-4-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]анилино]-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевины;

1-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-[3-циано-4-(2-морфолиноэтокси)анилино]-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевины;

1-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-[3-циано-4-(3-морфолинопропокси)анилино]-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевины;

1-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-[3-метокси-4-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этилсульфинил]анилино]-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевины;

1-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-[3-метокси-4-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этилсульфонил]анилино]-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевины;

1-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-[3-метокси-4-[метил(3-морфолинопропил)сульфамоил]анилино]-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевины;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[2-(1-метил-4-пиперидил)этил]бензамида;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-этинил-N-(2-морфолиноэтил)бензамида;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]-2-метоксибензамида;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]бензамида;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-(3-морфолинопропил)бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -N-[2- [(2S, 6R) -2, 6-диметилморфолин-4-ил] этил] -2-метоксибензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -N-[2- (2, 2-диметилморфолин-4-ил) этил] -2-метоксибензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2-метокси-N- (2-морфолино-2-оксоэтил) бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2-метокси-N- [2- (4-метил-1, 4-дiazепан-1-ил) этил] бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2-метокси-N- [(1R) -2- [2- (2-метоксиэтокси) этокси] -1-метилэтил] бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2-метокси-N- [(1S) -2- [2- (2-метоксиэтокси) этокси] -1-метилэтил] бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] пиридин-2-ил] амина] -2-метокси-N- (2-морфолиноэтил) бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2-метокси-N- (1-метил-4-пиперидил) бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -N-[2- (3, 3-диметилморфолин-4-ил) этил] -2-метоксибензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2-метокси-N- (2-тиоморфолиноэтил) бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -N-[2- (4-гидрокси-1-пиперидил) этил] -2-метоксибензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N- (2-метил-2-морфолинопропил) бензамида;

1- [5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] -3- [4- [[2- [3-метокси-4- [метил (2-морфолиноэтил) сульфамойл] анилин] -4-пиридил] окси] -1-нафтил] мочевины;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N- [2- (1-пиперидил) этил] бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N- (2-пирролидин-1-илэтил) бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -N- [2- (1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил) этил] -2-метоксибензамида;

5- [[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метоксибензоил] amino] пентановой кислоты;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] бензойной кислоты;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -N- (2-морфолиноэтил) бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N- [(1S) -1-метил-2-морфолиноэтил] бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N- (2-пиперазин-1-илэтил) бензамида;

3- [2- [2- [[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метоксибензоил] amino] этокси] этокси] пропионовой кислоты;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N- (4-морфолинобутил) бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -N-[2- [4- (2-гидроксиэтил) пиперазин-1-ил] этил] -2-метоксибензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N- [3- (4-метилпиперазин-1-ил) пропил] бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N-метил-N- (2-морфолиноэтил) бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -N-[2- [2-гидроксиэтил (метил) amino] этил] -2-метоксибензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N- [2- [2-метоксиэтил (метил) amino] этил] бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2,6-диметокси-N- (2-морфолиноэтил) бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N-метил-N- (3-морфолинопропил) бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N- [3- (1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил) пропил] бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -N-[3- (1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил) пропил] -2-метоксибензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N- [2- (1,4-оксазепан-4-ил) этил] бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N- [3- (1,4-оксазепан-4-ил) пропил] бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метокси-N- [(1-метил-4-пиперидил) метил] бензамида;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этил]-2-метоксибензамида;

2-[2-[2-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этокси]этокси]этилдигидрофосфата;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-(диметиламино)бензойной кислоты;

4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)бензамида;

4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(3-морфолинопропил)бензамида;

4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)бензамида;

4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензамида;

2-(4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)уксусной кислоты;

4-(4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)бутановой кислоты;

4-(4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметокси-N-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)бензамида;

4-(4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметокси-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)бензамида;

(S) -2- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амина) -2-метоксибензамидо) -3- (1H-имидазол-4-ил) пропионовой кислоты;

(S) -1- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амина) -2-метоксибензоил) пирролидин-2-карбоновой кислоты;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиримидин-2-ил) амина) -2-метоксибензойной кислоты;

3- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амина) -2-метоксибензамидо) пропионовой кислоты;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиримидин-2-ил) амина) -2, 6-диметокси-N- (2- (4-метилпиперазин-1-ил) этил) бензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амина) -2-метокси-N-метил-N- (2- (1-метилпиперидин-4-ил) этил) бензолсульфонамид;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амина) -2-метокси-N-метил-N- (2- (4-метилпиперазин-1-ил) этил) бензолсульфонамид;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиримидин-2-ил) амина) -2- (диметиламино) бензойной кислоты;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амина) -N- (5- (диметиламино) пентил) -2-метоксибензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амина) -N- (2- (4-этилпиперазин-1-ил) этил) -2-метоксибензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-

ил) amino) -N- (2- (4-изопропилпиперазин-1-ил) этил) -2-метоксибензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -N- (2- (4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил) этил) -2-метоксибензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метокси-N-метил-N- (2- (4-метилпиперазин-1-ил) этил) бензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метокси-N- (2- (2, 2, 4-триметилпиперазин-1-ил) этил) бензамида;

(S) -2- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксибензамидо) -3-гидроксипропионовой кислоты;

N- ((4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксифенил) сульфонил) пропионамид;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метокси-N- (1- (4-метилпиперазин-1-ил) пропан-2-ил) бензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -N- (2- (2-гидроксиэтокси) этил) -2-метоксибензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -N- (2-гидроксиэтил) -2-метоксибензамида;

4- ((4- ((4- (3- (3- (трет-бутил) -5- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метокси-N- (2- (4-метилпиперазин-1-ил) этил) бензамида;

4- ((4- ((4- (3- (3- (трет-бутил) -5- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-

ил) amino)-2-метокси-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил) пропил) бензамида;

4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino)-2-(диметиламино)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил) этил) бензамида;

4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino)-2-метокси-N-((3R, 4R, 5S, 6R)-2, 4, 5-тригидрокси-6-(гидроксиметил) тетрагидро-2H-пиран-3-ил) бензамида;

4-(4-(4-(3-(3-(трет-бутил)-5-(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino)-2-метокси-N-(2-(1-метилпиперидин-4-ил) этил) бензамида;

4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino)-2-(диметиламино)-N-(2-(2-(2-гидроксиэтокси) этокси) этил) бензамида;

(S)-2-amino-6-(4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino)-2-метоксибензамидо) гексановой кислоты;

4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino)-2-метокси-N-(2-(2-(2-((3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-тригидрокси-6-(гидроксиметил) тетрагидро-2H-пиран-2-ил) окси) этокси) этокси) этил) бензамида;

4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino)-2-метокси-N-((2S, 3R, 4R, 5R)-2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил) бензамида;

6-(4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino)-2-метоксибензамидо) гексановой кислоты;

4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиримидин-2-ил) amino)-N-(2-(2-(2-гидроксиэтокси) этокси) этил)-2-метоксибензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3-
(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-
ил) amino) -2, 6-диметокси-N- (1-метилпиперидин-4-ил) бензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3-
(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-
ил) amino) -2, 6-диметокси-N- ((1-метилпиперидин-4-
ил) метил) бензамида;

3- (3- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3-
(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-
ил) amino) -2-метоксибензамидо) пропокси) пропионовой кислоты;

2- (2- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3-
(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-
ил) amino) -2-метоксибензамидо) этокси) этилдигидрофосфата;

4- ((2- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3-
(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-
ил) amino) -2-метоксибензамидо) этил) amino) -4-оксобутановой
кислоты;

3- (3- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3-
(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-
ил) amino) -2-метоксибензамидо) пропанамидо) пропионовой кислоты;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3-
(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-
ил) amino) -2-метокси-N- (3-оксо-3- ((2R, 3R, 4R, 5S) -3, 4, 5-
тригидрокси-2- (гидроксиметил) пиперидин-1-ил) пропил) бензамида;

N- (5- (трет-бутил) -3- (3- (4- ((2- ((4- (4- (2-
(диметиламино) этил) пиперазин-1-карбонил) -3, 5-
диметоксифенил) amino) пиридин-4-ил) окси) нафтален-1-ил) уреидо) -2-
метоксифенил) метансульфонамид;

N- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (3- (4- ((2- ((3-метокси-4- ((3-
(4-метилпиперазин-1-ил) пропил) сульфони́л) фенил) amino) пиридин-4-
ил) окси) нафтален-1-ил) уреидо) фенил) метансульфонамид;

N- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (3- (4- ((2- ((3-метокси-4-
((2R, 3R, 4R, 5S) -3, 4, 5-тригидрокси-2- (гидроксиметил) пиперидин-1-
карбонил) фенил) amino) пиридин-4-ил) окси) нафтален-1-
ил) уреидо) фенил) метансульфонамид;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил)этил)-2-метоксибензамида;

4-(4-(2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этил)пиперазин-1-ил)-4-оксобутановой кислоты;

(S)-2-амино-5-(4-(2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этил)пиперазин-1-ил)-5-оксопентановой кислоты;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)-2-метоксибензамида;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил)-2,6-диметоксибензамида;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)бензамида;

2-((5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((1-оксидотиоморфолино)этил)карбамоил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)фенил)амино)-2-оксоэтилдигидрофосфата;

(R)-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;

(R)-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этил)-2-метоксибензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2-хлорбензойной кислоты;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2-этилбензойной кислоты;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2- (дифторметокси) бензойной кислоты;

6- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -4-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2-гидроксibenзойной кислоты;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2-фторбензойной кислоты;

(2S) -2-амино-3- [4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2-метоксибензоил] амина] фенил] пропионовой кислоты;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2-метокси-N- [(1R) -1-метил-2-морфолиноэтил] бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -2-гидрокси-N- (2-морфолиноэтил) бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -N- [2- [2- (2-метоксиэтокси) этокси] этил] бензамида;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] амина] -N- [2- (4-фтор-1-пиперидил) этил] -2-метоксибензамида;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-хинуклидин-4-илбензамида;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-(хинуклидин-4-илметил)бензамида;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-(2-хинуклидин-4-илэтил)бензамида;

1-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-(3-метокси-4-метилсульфониланилино)-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевины;

1-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-(3-метокси-4-метилсульфиниланилино)-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевины;

1-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-[3-метокси-4-(2-морфолиноэтилсульфонил)анилино]-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевины;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[3-(1-метил-4-пиперидил)пропил]бензамида;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[2-(4-пиперидил)этил]бензамида;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2,6-диметокси-N-(4-морфолинобутил)бензамида;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[(1R)-1-метил-3-морфолинопропил]бензамида;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[(1S)-1-метил-3-морфолинопропил]бензамида;

2-[5-трет-бутил-2-метокси-3-[[4-[[2-[3-метокси-4-[2-(1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)этилкарбамоил]анилино]-4-пиридил]окси]-1-

нафтил] карбамоиламино] -N-

метилсульфониланилино] этилдигидрофосфата;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метоксифенил] фосфиновой кислоты;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метоксифенил] фосфоновой кислоты;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2, 6-диметоксифенил] метилфосфиновой кислоты;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метоксибензолсульфиновой кислоты;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2- (трифторметокси) бензойной кислоты;

6- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2, 6-диметилбензойной кислоты;

N- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (3- (4- ((2- ((3-метокси-4- ((3-морфолинопропил) сульфонил) фенил) amino) пиридин-4-ил) окси) нафтален-1-ил) уреидо) фенил) метансульфонамид;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino] -2- (диметиламино) -N- (2-морфолиноэтил) бензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino] -2, 6-диметокси-N- (2- (4-метилпиперазин-1-ил) этил) бензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino] -2, 6-диметокси-N- (3-морфолинопропил) бензамида;

N- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (3- (4- ((2- ((3-метокси-4- (2H-тетразол-5-ил) фенил) амино) пиридин-4-ил) окси) нафтаден-1-ил) уреидо) фенил) метансульфонамид;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амино) -2-метокси-N-метил-N- (3- (4-метилпиперазин-1-ил) пропил) бензолсульфонамид;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амино) -N- (2- (4-циклопропилпиперазин-1-ил) этил) -2-метоксибензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амино) -2-метокси-N- (2- (пиперидин-4-ил) этил) бензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиримидин-2-ил) амино) -2-метоксибензолсульфонамид;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амино) -2-гидрокси-N- (3-морфолинопропил) бензамида;

4- ((4- ((4- (3- (3- (трет-бутил) -5- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амино) -2-метоксибензойной кислоты;

N- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (3- (4- ((2- ((3-метокси-4- (2-оксопиридин-1 (2H) -ил) фенил) амино) пиридин-4-ил) окси) нафтаден-1-ил) уреидо) фенил) метансульфонамид;

5- (трет-бутил) -N- (2-гидроксиэтил) -2-метокси-3- (3- (4- ((2- ((3-метокси-4- ((2- (1-оксидотиоморфолино) этил) карбамоил) фенил) амино) пиридин-4-ил) окси) нафтаден-1-ил) уреидо) бензамида;

4- (2- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амино) -2-метоксибензамидо) этил) морфолин-4-оксид;

7- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаден-1-ил) окси) пиридин-2-ил) амино) -2-метоксибензамидо) гептановой кислоты;

2- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаген-1-ил) окси) пиридин-2- ил) amino) -2-метоксибензамидо) этилдигидрофосфата;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаген-1-ил) окси) пиридин-2- ил) amino) -N- (2- (2- (2-гидроксиэтокси) этокси) этил) -2, 6- диметоксибензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаген-1-ил) окси) пиридин-2- ил) amino) -N- (2- (4- (2-гидроксиэтил) пиперазин-1-ил) этил) -2, 6- диметоксибензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаген-1-ил) окси) пиридин-2- ил) amino) -N- (3-гидрокси-2, 2-бис (гидроксиметил) пропил) -2- метоксибензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаген-1-ил) окси) пиридин-2- ил) amino) -N- (2- (диметиламино) этил) -2, 6-диметоксибензамида;

N- (5- (трет-бутил) -3- (3- (4- ((2- ((4- ((2- (2- (2- гидроксиэтокси) этокси) этил) сульфонил) -3- метоксифенил) amino) пиридин-4-ил) окси) нафтаген-1-ил) уреидо) -2- метоксифенил) метансульфонамид;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -3- (2-гидроксиацетамидо) -2- метоксифенил) уреидо) нафтаген-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2- метокси-N- (2- (1-оксидотиоморфолино) этил) бензамида;

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаген-1-ил) окси) пиридин-2- ил) amino) -2-метокси-N- ((2S, 3S, 4R) -2, 3, 4, 5- тетрагидроксипентил) бензамида;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаген-1-ил) окси) пиридин-2- ил) amino) -2-метоксифенил) (метил) фосфинат;

(4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаген-1-ил) окси) пиридин-2- ил) amino) -2-метоксифенил) (метил) фосфиновой кислоты;

(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-(2-(4-(3-гидрокси-2,2-
бис(гидроксиметил)пропил)сульфонил)-3-
метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)-2-
метоксифенил)метансульфонамид;

4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-
метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-
2,6-диметоксибензойной кислоты;

2-(2-(2-(4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-
(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-
ил)амино)-2,6-
диметоксибензамидо)этокси)этокси)этилдигидрофосфата;

4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-3-(N-(2-
гидроксиэтил)метилсульфонамидо)-2-метоксифенил)уреидо)нафтаден-
1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(1-
оксидотиоморфолино)этил)бензамида;

5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-(2-(3-метокси-4-(2-(1-
оксидотиоморфолино)этил)карбамоил)фенил)амино)пиридин-4-
ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)бензойной кислоты;

диэтил-(4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-
(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-
ил)амино)-2-метоксифенил)фосфонат;

[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-
метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-
метоксифенил]этоксифосфиновой кислоты;

этил-(4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-
(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-
ил)амино)-2-метоксифенил(этил)фосфинат;

[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-
метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-
метоксифенил]этилфосфиновой кислоты;

этил-(4-(4-(4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-
(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-
ил)амино)-2-метоксифенил(фенил)фосфинат;

[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-
метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-
метоксифенил]фенилфосфиновой кислоты;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (N-метилметилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксифенил) (метил) фосфинат;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-2-метокси-3- [метил (метилсульфонил) amino] фенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino) -2-метоксифенил] метилфосфиновой кислоты;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилкарбамоил) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксифенил) (метил) фосфинат;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-2-метокси-3- (метилкарбамоил) фенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino) -2-метоксифенил] метилфосфиновой кислоты;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метилфенил) (метил) фосфинат;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino) -2-метилфенил] метилфосфиновой кислоты;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-этоксифенил) (метил) фосфинат;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino) -2-этоксифенил] метилфосфиновой кислоты;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиримидин-2-ил) amino) -2-метоксифенил) (метил) фосфинат;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] пиримидин-2-ил] amino) -2-метоксифенил] метилфосфиновой кислоты;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-хлорфенил) (метил) фосфинат;

[[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-хлорфенил] метилфосфиновой кислоты;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаген-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino] -2- (диметиламино) фенил) (метил) фосфинат;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2- (диметиламино) фенил] метилфосфиновой кислоты;

этил-4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаген-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino] -2-метоксибензил (метил) фосфинат;

(4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаген-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino] -2-метоксибензил) (метил) фосфиновой кислоты;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (3- (трет-бутил) -5- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтаген-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino] -2-метоксифенил) (метил) фосфинат;

[4- [[4- [[4- [[3-трет-бутил-5- (метансульфонамидо) фенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метоксифенил] метилфосфиновой кислоты;

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2- (трифторметил) бензойной кислоты;

(2R) -2-амино-3- [[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метоксибензоил] amino] пропионовой кислоты;

(2S) -2-амино-3- [[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метоксибензоил] amino] пропионовой кислоты;

(2R) -2-амино-4- [[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метоксибензоил] amino] бутановой кислоты;

(2S)-2-амино-4-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]бутановой кислоты;

(2R)-2-амино-5-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]пентановой кислоты;

(2S)-2-амино-5-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]пентановой кислоты;

(2R)-2-амино-6-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]гексановой кислоты;

(2R)-2-амино-7-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]гептановой кислоты;

(2S)-2-амино-7-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]гептановой кислоты;

(2S)-6-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]-2-(метиламино)гексановой кислоты;

(2S)-6-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]-2-(диметиламино)гексановой кислоты;

(2R)-2-амино-5-[4-[2-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-5-оксопентановой кислоты;

(2S) -2-амино-4-[4-[2-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-4-оксобутановой кислоты;

(2R) -2-амино-4-[4-[2-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-4-оксобутановой кислоты;

5-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты;

4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метилсульфинилбензойной кислоты;

4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метилсульфонилбензойной кислоты;

2-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]уксусной кислоты;

2-[4-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]бутоксид]уксусной кислоты;

2-[4-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]бутиламино]уксусной кислоты;

3-[3-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]пропиламино]пропионовой кислоты;

4-[2-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этиламино]бутановой кислоты;

(2S)-2-амино-3-[4-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]метил]фенил]пропионовой кислоты;

(2R)-2-амино-3-[4-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]метил]фенил]пропионовой кислоты;

(2R)-2-амино-3-[4-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]фенил]пропионовой кислоты;

(4S)-4-амино-5-[4-[2-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-5-оксопентановой кислоты;

(3S)-3-амино-4-[4-[2-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-4-оксобутановой кислоты;

(2S)-2-амино-6-[4-[2-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-6-оксогексановой кислоты;

(2R)-2-амино-6-[4-[2-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-6-оксогексановой кислоты;

(2S)-5-[4-[2-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-2-(метиламино)-5-оксопентановой кислоты; и

(2S)-5-[4-[2-[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил] карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-2-(диметиламино)-5-оксопентановой кислоты,

или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов или изотопных производных.

Альтернативные варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления изобретения, в которых соединение формулы I или Ib является таким, как определено выше в настоящем документе, при условии, что оно не представляет собой (i) одно из соединений, выбранных из приведенного выше списка, или их фармацевтически приемлемых солей или изотопных производных; или (ii) любые два или более соединений, выбранных из приведенного выше списка, или их фармацевтически приемлемых солей или изотопных производных.

Примеры солей соединений формулы I или Ib включают все фармацевтически приемлемые соли, такие как, без ограничения, соли присоединения сильных неорганических кислот, такие как соли HCl, H₂SO₄ и HBr (например, соли HCl или HBr) и соли присоединения сильных органических кислот, таких как метансульфоновая кислота.

Конкретные соли соединений формулы I или Ib, которые можно указать, включают соли соляной кислоты и содержащие одну или несколько кислотных функциональных групп (например, функциональные группы, содержащие OH, непосредственно связанную с группами C(O), S(O)₁₋₂ или P(O)), соли натрия, аммония, кальция, магния, N-метилглюкамина ((2R,3R,4R,5S)-6-(метиламино)гексан-1,2,3,4,5-пентола) или бенетамина (N-бензил-2-фенэтиламина) (например, натриевые или аммонийные соли).

Конкретные гидрохлориды, которые можно указать, включают гидрохлориды следующих соединений:

4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксибензойная кислота;

5- [[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метоксибензоил] amino] пентановая кислота;

2- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксибензамидо) уксусная кислота;

4- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксибензамидо) бутановая кислота;

(S) -1- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксибензоил] пирролидин-2-карбоновая кислота;

3- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксибензамидо) пропионовая кислота;

6- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксибензамидо) гексановая кислота;

4- ((2- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксибензамидо) этил) amino) -4-оксобутановая кислота;

4- ((4- ((4- (3- (3- (трет-бутил) -5- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксибензойная кислота;

7- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксибензамидо) гептановая кислота и

4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-фторбензойная кислота.

Конкретные дигидрохлориды, которые можно указать, включают дигидрохлориды следующих соединений:

(S) -2- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксибензамидо) -3- (1H-имидазол-4-ил) пропионовая кислота;

(S) -2-амино-6- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3- (метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-ил) amino) -2-метоксибензамидо) гексановая кислота и

(2S) -2-амино-3- [4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-метоксибензоил] amino] фенил] пропионовая кислота.

Конкретные натриевые и аммонийные соли, которые можно указать, включают натриевые или аммонийные (например, натриевые, динатриевые, аммонийные или диаммонийные) соли следующих соединений:

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойная кислота;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метоксибензойная кислота;

(S)-2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)-3-гидроксипропионовая кислота;

N-((4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)сульфонил)пропионамид;

2-(2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этокси)этилдигидрофосфат;

2-(2-(2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этокси)этокси)этилдигидрофосфат;

2-((5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((2-(1-оксидотиоморфолино)этил)карбамоил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)фенил)амино)-2-оксоэтилдигидрофосфат;

(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил(метил)фосфиновая кислота;

2-(2-(2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметоксибензамидо)этокси)этокси)этилдигидрофосфат;

2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этилдигидрофосфат;

[4-[4-[4-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-(диметиламино)фенил]метилфосфиновая кислота и

(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензил(метил)фосфиновая кислота.

Конкретные варианты осуществления описанных выше соединений формулы I или Ib, которые можно указать, включают варианты осуществления, в которых R⁴

(a) представляет собой -Q⁴-P(O)(OR⁹)(R⁷) (например, P(O)(OR⁹)(R⁷)) или

(b) не представляет собой -Q⁴-P(O)(OR⁹)(R⁷).

Таким образом, дополнительные варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления изобретения, в которых

- (i) соединение формулы I или Ib представляет собой или
 (ii) соединение формулы I или Ib является таким, как определено выше в настоящем документе, при условии, что оно не представляет собой соединение, выбранное из списка, содержащего

[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]фосфиновую кислоту;

[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]фосфовую кислоту;

[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2,6-диметоксифенил]метилфосфиновую кислоту;

этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат;

(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфиновую кислоту;

диэтил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)фосфонат;

[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]этоксифосфиновую кислоту;

этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(этил)фосфинат;

[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]этилфосфиновую кислоту;

этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(фенил)фосфинат;

[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]фенилфосфиновую кислоту;

этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат;

[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-2-метокси-3-(метил(метилсульфонил)амино)фенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]метилфосфиновую кислоту;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3-
(метилкарбамоил) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-
ил) amino) -2-метоксифенил) (метил) фосфинат;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-2-метокси-3-
(метилкарбамоил) фенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-
пиридил] amino] -2-метоксифенил] метилфосфиновую кислоту;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3-
(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-
ил) amino) -2-метилфенил) (метил) фосфинат;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-
метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-
метилфенил] метилфосфиновую кислоту;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3-
(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-
ил) amino) -2-этоксифенил) (метил) фосфинат;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-
метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-
этоксифенил] метилфосфиновую кислоту;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3-
(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиримидин-2-
ил) amino) -2-метоксифенил) (метил) фосфинат;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-
метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] пиримидин-2-
ил] amino] -2-метоксифенил] метилфосфиновую кислоту;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3-
(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-
ил) amino) -2-хлорфенил) (метил) фосфинат;

[[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-
метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-
хлорфенил] метилфосфиновую кислоту;

этил- (4- ((4- ((4- (3- (5- (трет-бутил) -2-метокси-3-
(метилсульфонамидо) фенил) уреидо) нафтален-1-ил) окси) пиридин-2-
ил) amino) -2- (диметиламино) фенил) (метил) фосфинат;

[4- [[4- [[4- [[5-трет-бутил-3- (метансульфонамидо) -2-
метоксифенил] карбамоиламино] -1-нафтил] окси] -2-пиридил] amino] -2-
(диметиламино) фенил] метилфосфиновую кислоту;

этил-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензил(метил)фосфинат;

(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензил)(метил)фосфиновую кислоту и

этил-4-((4-((4-(3-(3-(трет-бутил)-5-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат;

[4-[[4-[[4-[[3-трет-бутил-5-(метансульфонамидо)фенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]метилфосфиновую кислоту,

или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или изотопные производные.

В частности, дополнительные варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления изобретения, в которых соль соединения формулы I или Ib

(i) представляет собой или

(ii) не представляет собой натриевую или аммонийную соль 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфиновой кислоты.

Дополнительные варианты осуществления изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления изобретения, в которых

(i) соединение формулы I или Ib представляет собой или

(ii) соединение формулы I или Ib является таким, как определено выше в настоящем документе, при условии, что оно не представляет собой 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойную кислоту

или ее фармацевтически приемлемые соль или изотопное производное (например, ее гидрохлорид, натриевую, кальциевую, магниевую или аммонийную соль).

Соединение 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойная кислота также может быть известным по его химическому наименованию 4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензойная кислота.

Указания в настоящем документе на соединение по изобретению (соединение формулы I или Ib) предназначены для включения указаний на соединение и все фармацевтически приемлемые соли и/или таутомеры указанного соединения, если по контексту не следует иначе. В этом отношении сольваты, которые можно указать, включают гидраты.

Соединения по изобретению (соединение формулы I или Ib) представляет собой ингибиторы МАР-киназ р38 (особенно подтипа α) и, таким образом, пригодны в медицине, в частности при лечении воспалительных заболеваний. Таким образом, дополнительные аспекты изобретения, которые можно указать, включают приведенные ниже аспекты.

(а) Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, как определено выше в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соль или изотопное производное в смеси с фармацевтически приемлемыми вспомогательным средством, разбавителем или носителем.

Таким образом, этот аспект изобретения набор компонентов, содержащий компоненты:

(i) фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или Ib, как определено выше в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соль или изотопное производное в смеси с фармацевтически приемлемыми вспомогательным средством, разбавителем или носителем; и

где каждый из компонентов (i) предоставлен в форме, подходящей для введения в сочетании с другим компонентом.

Таким образом, компонент (i) из набора компонентов представляет собой компонент (А) в смеси с фармацевтически приемлемыми вспомогательным средством, разбавителем или носителем выше.

(с) Способ получения фармацевтической композиции из аспекта (а) выше, где указанный способ включает смешивание соединения формулы I или Ib, как определено выше в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли или изотопного производного с фармацевтически приемлемыми вспомогательным средством, разбавителем или носителем.

Варианты осуществления этого аспекта изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления, в которых фармацевтически приемлемые вспомогательное средство, разбавитель или

носитель представляют собой приемлемые для местного применения вспомогательное средство, разбавитель или носитель (и/или где способ предназначен для получения местного фармацевтического состава, т.е. фармацевтического состава, адаптированного для местного применения).

(d) Соединение формулы I или Ib, как определено выше в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соль или изотопное производное для применения в медицине (или для применения в качестве лекарственного средства или в качестве фармацевтического препарата).

(e) Соединение формулы I или Ib, как определено выше в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соль или изотопное производное или фармацевтическая композиция для применения в лечении или профилактике воспалительного заболевания.

(f) Применение соединения формулы I или Ib, как определено выше в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли или изотопного производного или фармацевтической композиции, как определено по отношению к аспекту (a) по изобретению, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики воспалительного заболевания.

(g) Способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества соединения формулы I или Ib, как определено выше в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли или изотопного производного или фармацевтической композиции, как определено по изобретению.

Варианты осуществления этого аспекта изобретения, которые можно указать, включают варианты осуществления этого аспекта изобретения, в которых индивидуум представляет собой индивидуума, ставшего устойчивым к противовоспалительному действию кортикостероидов.

Указания в настоящем документе на "предотвращение воспалительного заболевания" включают указания на предотвращение (или снижение вероятности) рецидива воспалительного заболевания у индивидуума, который ранее страдал таким заболеванием (например, индивидуум, который ранее проходил лечение этого заболевания, например лечение способом, описанным в (g) выше).

Таким образом, дополнительные аспекты изобретения, которые можно указать, включают приведенные ниже.

(i) Соединение формулы I или Ib, как определено выше в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соль или изотопное производное или фармацевтическая композиция, как определено по изобретению, для применения для снижения вероятности рецидива воспалительного заболевания у индивидуума, который ранее проходил лечение этого заболевания (например, лечение соединением формулы I или Ib, как определено выше в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемыми солью или изотопным производным или фармацевтической композицией, как определено по изобретению).

(j) Применение соединения формулы I или Ib, как определено выше в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли или изотопного производного или фармацевтической композиции, как определено по изобретению, для получения лекарственного средства для снижения вероятности рецидива воспалительного заболевания у индивидуума, который ранее проходил лечение этого заболевания (например, лечение соединением формулы I или Ib, как определено выше в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемыми солью или изотопным производным или фармацевтической композицией, как определено по изобретению).

Композиции (составы).

В отношении аспекта (a) выше разбавители и носители, которые можно указать, включают разбавители и носители, подходящие для парентерального, перорального, местного, слизистого и ректального введения.

Фармацевтические композиции по аспекту (a) выше можно получать, например, для парентерального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного, интравитреального, перикулярного, ретробульбарного, субконъюнктивного, субтенонового, местного введения в глаза или периакулярного введения, в частности, в форме жидких растворов, эмульсий или суспензий; для перорального введения, в частности, в форме таблеток или капсул, и особенно включая технологии, предназначенные для обеспечения направленного высвобождения лекарственных средств в кишечнике (Patel, M.M. Expert Opin. Drug Deliv. 2011, 8 (10), 1247-1258); для топического, например легочного или интраназального введения, в частности, в форме порошков, назальных капель или аэрозолей и трансдермального введения; для местного введения в глаза, в частности, в форме растворов, эмульсий, суспензий, мазей, имплантатов/вкладышей, гелей, желе или составов с липосомными микрочастицами (Ghate, D.; Edelhäuser, H.F. Expert Opin. Drug Deliv. 2006, 3 (2), 275-287); для введения в глаза, в частности, в форме био-разлагаемых и небио-разлагаемых имплантатов, липосом и наночастиц (Thrimawithana, T.R. et al. Drug Discov. Today 2011, 16 (5/6), 270-277); для слизистого введения, например, в слизистую щек, сублин-гвальную или вагинальную слизистую и для ректального введения, например, в форме суппозитория или клизм.

Фармацевтические композиции (составы) по аспекту (a) выше в целях удобства можно вводить в стандартной лекарственной форме и можно получать любым из способов, хорошо известных в фармацевтической области, например, как описано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Pub-

lishing Company, Easton, PA., (1985). Составы для парентерального введения могут содержать в качестве эксципиентов стерильную воду или солевой раствор, алкиленгликоли, такие как пропиленгликоль, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла, получаемые из овощей растительного происхождения, гидрогенизированные нафталины и т.п. Составы для назального введения могут быть твердыми и могут содержать эксципиенты, например лактозу или декстран, или могут представлять собой водные или масляные растворы для применения в форме назальных капель или дозируемых спреев. Типичные эксципиенты для буккального введения включают сахара, стеарат кальция, стеарат магния, прежелатинизированный крахмал и т.п.

Фармацевтические составы, подходящие для перорального введения, могут содержать один или несколько физиологически совместимых носителей и/или эксципиентов и могут находиться в твердой или жидкой форме. Таблетки и капсулы можно получать с использованием связывающих средств, например патоки, гуммиарабика, желатина, сорбита, трагаканта или поливинилпирролидона; наполнителей, таких как лактоза, сахароза, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; смазочных средств, таких как стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль или диоксид кремния; и поверхностно-активных веществ, таких как лаурилсульфат натрия. Жидкие композиции могут содержать общепринятые добавки, такие как суспендирующие средства, например сорбитный сироп, метилцеллюлоза, сахарный сироп, желатин, карбоксиметилцеллюлоза или пищевые жиры; эмульгаторы, такие как лецитин или гуммиарабик; растительные масла, такие как миндальное масло, кокосовое масло, масло печени трески, арахисовое масло; консерванты, такие как бутилированный гидроксианизол (БНА) и бутилированный гидрокситолуол (БНТ). Жидкие композиции можно инкапсулировать, например, в желатин с получением стандартной лекарственной формы.

Твердые пероральные лекарственные формы включают таблетки, разъемные капсулы с твердой оболочкой и мягкие эластичные желатиновые (SEG) капсулы. Такие разъемные капсулы с твердой оболочкой можно получать, например, из желатина или гидроксилпропилметилцеллюлозы (HPMC).

Как правило, в составе с твердой оболочкой концентрация желатина составляет приблизительно от 40 до 60% мас./мас., концентрация пластификатора (такого как глицерин, сорбит или пропиленгликоль) составляет приблизительно от 20 до 30% и концентрация воды составляет приблизительно от 30 до 40%. Также могут присутствовать другие материалы, такие как консерванты, красители, средства, обеспечивающие непрозрачность, и ароматизаторы. Жидкие наполнители содержат твердое лекарственное средство, которое является растворенным, солюбилизированным или диспергированным (с использованием суспендирующих средств, таких как пчелиный воск, гидрогенизированное касторовое масло или полиэтиленгликоль 4000), или жидкое лекарственное средство в носителях или комбинациях носителей, таких как минеральные масла, растительные масла, триглицериды, гликоли, полиолы и поверхностно-активные средства.

Соединение по изобретению можно вводить местно (например, в легкие, глаза или кишечник). Таким образом, варианты осуществления аспекта (а) выше, который можно указать, включают фармацевтические составы, которые адаптированы для местного применения. Такие составы включают составы, в которых эксципиенты (включая любое вспомогательное вещество, разбавитель и/или носитель) приемлемы для места применения.

Местное применение в легких можно проводить с использованием аэрозольного состава. Как правило, аэрозольные составы содержат активный ингредиент, суспендированные или растворенные в подходящем аэрозольном пропелленте, таком как хлорфторуглерод (CFC) или гидрофторуглерод (HFC). Подходящие пропелленты CFC включают трихлормонофторметан (пропеллент 11), дихлортетрафторэтан (пропеллент 114) и дихлордифторметан (пропеллент 12). Подходящие пропелленты HFC включают тетрафторэтан (HFC-134a) и гептафторпропан (HFC-227). Как правило, пропеллент составляет от 40 до 99,5%, например от 40 до 90 мас.% от всей ингалируемой композиции. Состав может содержать эксципиенты, включая вспомогательные растворители (например, этанол) и поверхностно-активные вещества (например, лецитин, триолеат сорбитана и т.п.). Другие возможные эксципиенты включают полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, глицерин и т.п. Аэрозольные составы помещают в емкости и подходящую дозу доставляют посредством дозирующего клапана (например, поставляемого Bepak, Valois или 3M или альтернативно Aptar, Coster или Vari).

Также местное применение в легких можно проводить с использованием не находящегося под давлением состава, такого как водный раствор или суспензия. Его можно проводить посредством распылителя, например распылителя, который может являться ручным и переносным или для домашнего или больничного применения (т.е. непереносным). Состав может содержать эксципиенты, такие как вода, буферы, средства регуляции тоничности, средства регуляции pH, поверхностно-активные вещества и вспомогательные растворители. Как правило, суспензионные жидкие и аэрозольные составы (под давлением или не под давлением) содержат соединение по изобретению в высокодисперсной форме, например, с D_{500} , 5-10 мкм, например, приблизительно 1-5 мкм. Распределения размеров частиц можно представлять с использованием значений D_{10} , D_{50} и D_{90} . Медианное значение D_{50} распределений размеров частиц определяют как размер частиц в микрометрах, который делит распределение пополам. Распределение, получаемое посредством лазерной дифракции, более точно описывать как объемное распределе-

ние, и, таким образом, значение D_{50} , получаемое этим способом, более разумно обозначать как значение Dv_{50} (медиана для объемного распределения). Как используют в настоящем документе, значения Dv относятся к распределениям размеров частиц, определяемым с использованием лазерной дифракции. Подобным образом, значения D_{10} и D_{90} , используемые в контексте лазерной дифракции, обозначают значениями Dv_{10} и Dv_{90} , и они относятся к размеру частиц для которого 10% распределения находится ниже значения D_{10} , и 90% распределения находится ниже значения D_{90} соответственно.

Местное применение в легких также можно проводить с использованием сухого порошкового состава. Сухой порошковый состав содержит соединение по изобретению в высокодисперсной форме, как правило, с массовым средним аэродинамическим диаметром (MMAD) 1-10 мкм или D_{50} 0,5-10 мкм, например приблизительно 1-5 мкм. Порошки соединения по изобретению в высокодисперсной форме можно получать способом тонкого измельчения или сходным способом уменьшения размера. Тонкое измельчение можно проводить с использованием струйной мельницы, такой как мельницы, производимые Hosokawa Alpine. Полученное распределение размера частиц можно измерять с использованием лазерной дифракции (например, с использованием устройства Malvern Mastersizer 2000S). Как правило, состав содержит приемлемый для местного применения разбавитель, такой как лактоза, глюкоза или маннит (предпочтительно лактоза), как правило, с большим размером частиц, например MMAD 50 мкм или более, например 100 мкм или более или D_{50} 40-150 мкм. Как используют в настоящем документе, термин "лактоза" относится к компоненту, содержащему лактозу, включая моногидрат α -лактозы, моногидрат β -лактозы, безводную α -лактозу, безводную β -лактозу и аморфную лактозу. Лактозные компоненты можно обрабатывать посредством тонкого измельчения, просеивания, толчения, прессования, гранулирования или сушки распылением. Также включены коммерчески доступные формы лактозы в различных формах, например продукты Lactohale® (лактоза качества для ингаляции; DFE Pharma), InhaLac®70 (просеянная лактоза для порошкового ингалятора; Meggle), Pharmatose® (DFE Pharma) и Respitose® (просеянная лактоза качества для ингаляции; DFE Pharma). В одном из вариантов осуществления лактозный компонент выбран из группы, состоящей из моногидрата α -лактозы, безводной α -лактозы и аморфной лактозы. Предпочтительно лактоза представляет собой моногидрат α -лактозы.

Также сухие порошковые составы могут содержать другие эксципиенты, такие как стеарат натрия, стеарат кальция или стеарат магния.

Как правило, сухой порошковый состав доставляют с использованием устройства порошкового ингалятора (DPI). Примеры системы доставки сухих порошков включают SPINHALER, DISKHALER, TURBOHALER, DISKUS и CLICKHALER. Дополнительные примеры систем доставки сухих порошков включают ECLIPSE, NEXT, ROTAHALER, HANDIHALER, AEROLISER, CYCLOHALER, BREEZHALER/NEOHALER, MONODOSE, FLOWCAPS, TWINCAPS, X-CAPS, TURBOSPIN, ELPENHALER, MIATHALER, TWISTHALER, NOVOLIZER, PRESSAIR, ELLIPTA, порошковый ингалятор ORIEL, MICRODOSE, PULVINAL, EASYHALER, ULTRAHALER, TAIFUN, PULMOJET, OMNIHALER, GYROHALER, TAPER, CONIX, XCELOVAIR и PROHALER.

В одном из вариантов осуществления соединение по настоящему изобретению предоставлено в тонкоизмельченном сухом порошковом составе, например, дополнительно содержащем лактозу подходящего качества, необязательно вместе со стеаратом магния, которыми заполняют устройство для однократного дозирования, такое как AEROLISER, или заполняют устройство для многократного дозирования, такое как DISKUS.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить ректально, например, в форме суппозитория или клизм, которые содержат водные или масляные растворы, а также суспензии и эмульсии. Такие композиции получают стандартными способами, хорошо известными специалистами в данной области. Например, суппозитории можно получать, смешивая активный ингредиент с общепринятой основой для суппозитория, такой как масло какао или другие глицириды, например Suppocire. В этом случае лекарственное средство смешивают с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при обычной температуре, но жидким при ректальной температуре и, таким образом, расплавляется в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы представляют собой масло какао и полиэтиленгликоли.

Как правило, для композиций, предназначенных для местного введения в глаза в форме глазных капель или глазных мазей общее количество ингибитора составляет приблизительно от 0,0001 до менее 4,0% (мас./мас.).

Для местного введения в глаза композиции, вводимые по настоящему изобретению, предпочтительно формулировать в виде растворов, суспензий, эмульсий и других лекарственных форм. Как правило, предпочтительны водные растворы на основе простого состава, а также возможности пациенту легко вводить такие композиции посредством закапывания одной-двух капель растворов в пораженные глаза. Однако композиции также могут представлять собой суспензии, густые или полугустые гели или другие типы твердых или полутвердых композиций. Суспензии могут являться предпочтительными для соединений, которые плохо растворимы в воде.

Композиции, вводимые по настоящему изобретению, также могут содержать различные другие ин-

гредипенты, включая в качестве неограничивающих примеров средства придания тоничности, буферы, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие полимеры, консерванты, вспомогательные растворители и средства обеспечения вязкости. Предпочтительные фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат ингибитор со средством придания тоничности и буфером. Дополнительно фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут необязательно содержать поверхностно-активное вещество и/или паллиативное средство и/или стабилизирующий полимер.

Для глазных композиций для регуляции тоничности композиции, предпочтительно до тоничности природных слез, можно использовать различные средства придания тоничности. Например, в композицию для аппроксимации физиологической тоничности можно добавлять хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, хлорид кальция, простые сахара, такие как декстроза, фруктоза, галактоза, и/или простые полиолы, такие как сахарные спирты маннит, сорбит, ксилит, лактит, изомальтит, мальтит и гидрогенизированные гидролизаты крахмала. Конкретное количество средства придания тоничности варьирует в зависимости от конкретного добавляемого средства. Однако, как правило, композиции содержат средство придания тоничности в количестве, достаточном для обеспечения конечной композиции офтальмически приемлемой осмоляльности (как правило, приблизительно 150-450 мОсм, предпочтительно 250-350 мОсм, а наиболее предпочтительно приблизительно 290 мОсм). Как правило, средства придания тоничности по изобретению присутствуют в диапазоне от 2 до 5% мас./мас. (например, от 2 до 4% мас./мас.). Предпочтительные средства придания тоничности по изобретению включают простые сахара или сахарные спирты, такие как D-маннит.

Для предотвращения изменения pH в условиях хранения в композиции можно добавлять подходящую буферную систему (например, фосфат натрия, ацетат натрия, цитрат натрия, борат натрия или борную кислоту). Конкретная концентрация варьирует в зависимости от применяемого средства. Однако предпочтительно буфер выбирают так, чтобы поддерживать заданный pH в диапазоне от 5 до 8, а более предпочтительно заданный pH от 5 до 7 или заданный pH от 6,5 до 7,6.

Для доставки более высоких концентраций ингибитора необязательно можно использовать поверхностно-активные вещества. Поверхностно-активные вещества функционируют для растворения ингибитора и стабилизации коллоидной дисперсии, такой как мицеллярный раствор, микроэмульсия, эмульсия и суспензия. Примеры поверхностно-активных веществ, которые необязательно можно использовать, включают полисорбат, полуксамер, полиоксил 40 стеарат, полиоксилкасторовое масло, тилоксапол, тритон и монолаурат сорбитана. Предпочтительные поверхностно-активные вещества для применения по изобретению обладают гидрофильно-липофильным балансом "HLB" в диапазоне от 12,4 до 13,2 и приемлемы для офтальмологического применения, например тритон X114 и тилоксапол.

Например, состав 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемых соли, сольвата или изотопного производного для местного введения в глаза может содержать

- (a) воду;
- (b) поверхностно-активное вещество (например, полиоксил 40 стеарат);
- (c) средство придания тоничности (например, маннит) и
- (d) подходящую буферную систему (например, фосфатный буфер, содержащий смесь одноосновного дигидрофосфата и двухосновного гидрофосфата), выбираемую для поддержания заданного pH в диапазоне от 6,5 до 8.

В таких местных глазных составах можно использовать одно или несколько (например, все) из следующего:

(i) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойная кислота присутствует в концентрации в диапазоне от 0,001 до 20 мг/мл (например, от 0,01 до 10 мг/мл, от 0,1 до 2 мг/мл или, в частности, 1 мг/мл);

(ii) поверхностно-активное вещество (например, полиоксил 40 стеарат) присутствует от 1 до 10% мас./мас. (например, от 2 до 5% мас./мас., например от 2,5 до 4% мас./мас. или, в частности, 3% мас./мас.);

(iii) средство придания тоничности (например, маннит) присутствует от 1 до 15% мас./мас. (например, от 2 до 10% мас./мас., например от 3 до 6% мас./мас. или, в частности, 4,5% мас./мас.);

(iv) буферная система, используемая в качестве компонента состава, представляет собой водный фосфатный буфер (например, 10 мМ водный фосфатный буфер), выбираемый для поддержания заданного pH в диапазоне от 6,5 до 8,0 (например, в диапазоне от 7,0 до 7,8 или, в частности, от 7,2 до 7,6).

Дополнительные средства, которые можно добавлять в офтальмологические композиции по настоящему изобретению, представляют собой смягчающие средства, которые функционируют в качестве стабилизирующего полимера. Стабилизирующий полимер должен представлять собой ионный/заряженный полимер с преимущественным местным применением в глаза, более конкретно полимер, который несет отрицательный заряд на своей поверхности, которая может демонстрировать дзета-потенциал (-)10-50 мВ для физической стабильности, и способный формировать дисперсию в воде (т.е. является водорастворимым). Предпочтительный стабилизирующий полимер по изобретению может представлять собой полиэлектролит или полиэлектролиты, если их более одного, из семейства переч-

но-сшитых полиакрилатов, таких как карбомеры, поликарбофил и Remulen(R), конкретно карбомер 974p (полиакриловая кислота), при 0,1-0,5% мас./мас.

Для увеличения вязкости носителя в офтальмологические композиции по настоящему изобретению также можно добавлять другие соединения. Примеры увеличивающих вязкость средств в качестве неограничивающих примеров включают полисахариды, такие как гиалуроновая кислота и ее соли, хондроитинсульфат и его соли, декстраны, различные полимеры семейства целлюлозы, виниловые полимеры и полимеры акриловой кислоты.

Как правило, офтальмологические продукты для местного применения помещают в форму для нескольких доз. Таким образом, для предотвращения микробного загрязнения при применении необходимы консерванты. Подходящие консерванты включают хлорид бензалкония, хлорбутанол, бромид бензододециния, метилпарабен, пропилпарабен, фенилэтиловый спирт, динатриевый эдентат, сорбиновую кислоту, поликватерний-1 или другие средства, известные специалистам в данной области. Как правило, такие консерванты применяют на уровне от 0,001 до 1,0% мас./об. Композиции стандартных доз по настоящему изобретению являются стерильными, но, как правило, не содержащими консервантов. Таким образом, такие композиции, как правило, не содержат консервантов.

Врач-терапевт или другой специалист может определить подходящую дозу соединений по изобретению и, таким образом, количество соединения по изобретению, которое следует включать в любой конкретный фармацевтический состав (в стандартной лекарственной форме или в ином виде).

Применения в медицине.

Соединения по изобретению можно использовать в качестве монотерапии воспалительных заболеваний или в способах комбинированного лечения таких заболеваний.

Таким образом, варианты осуществления аспектов (е)-(g) выше, которые можно указать, включают варианты осуществления, в которых соединение формулы I или Ib (или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или изотопное производное) является единственным фармакологически активным ингредиентом, используемым при лечении.

Однако в других вариантах осуществления аспектов (е)-(g) выше соединение формулы I или Ib (или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или изотопное производное) вводят индивидууму, которому также вводят одно или несколько других терапевтических средств (например, где одно или несколько других терапевтических средств являются такими, как определено выше в отношении комбинированных продуктов).

При использовании в настоящем документе термин "воспалительное заболевание" конкретно включает указание на одно или несколько из следующих:

(i) заболевания или нарушения легких с воспалительным компонентом, такие как муковисцидоз (кистозный фиброз), легочная гипертензия, саркоидоз легких, идиопатический легочный фиброз или, в частности, COPD (включая хронический бронхит и эмфизему), астма или астма детей;

(ii) кожные заболевания или нарушения с воспалительным компонентом, такие как atopический дерматит, аллергический дерматит, контактный дерматит или псориаз;

(iii) заболевания или нарушения носа с воспалительным компонентом, такие как аллергический ринит, ринит или синусит;

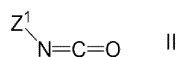
(iv) глазные заболевания или нарушения с воспалительным компонентом, такие как конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, глаукома, диабетическая ретинопатия, отек желтого пятна (включая диабетический отек желтого пятна), окклюзия центральной вены сетчатки (CRVO), сухая и/или влажная формы возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), послеоперационное воспаление при катаракте или, в частности, сухой кератоконъюнктивит (синдром сухих глаз, также известный как ксерофтальмия), увеит (включая передний, задний и панuveит), трансплантат роговицы и отторжение трансплантата лимбальных клеток; и

(v) заболевания или нарушения желудочно-кишечного тракта с воспалительным компонентом, такие как глютензависимая энтеропатия (целиакия), эозинофильный эзофагит, кишечная реакция "трансплантат против хозяина" или, в частности, болезнь Крона или язвенный колит.

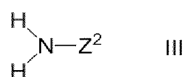
Указания в настоящем документе на заболевания с воспалительным компонентом включают указания на заболевания, в которые вовлечено воспаление, вне зависимости от того, есть ли или нет другие (невоспалительные) симптомы или следствия заболевания.

По дополнительному аспекту изобретения предоставлен способ получения соединения формулы I (например, соединения формулы Ib, в котором обе R^{1A} и R^{5a} представляют собой метокси, R^{1B} представляет собой $-NHS(O)_2CH_3$, R^{1D} представляет собой трет-бутил, обе X^1 и X^2 представляют собой CH , R^{5b} представляет собой H , а R^4 представляет собой $-CO_2H$), где способ включает:

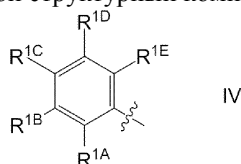
(a) реакцию соединения формулы II



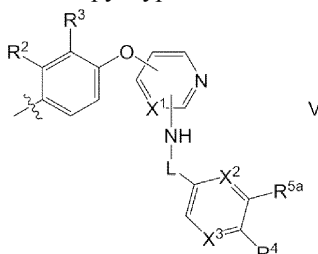
с соединением формулы III



где один из Z^1 и Z^2 представляет собой структурный компонент формулы IV

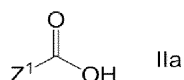


а другой из Z^1 и Z^2 представляет собой структурный компонент формулы V



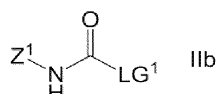
где $\text{R}^{1\text{A}}-\text{R}^{1\text{E}}$, R^2-R^4 , $\text{R}^{5\text{a}}$, L и X^1-X^3 являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой $\text{CR}^{5\text{b}}$ и $\text{R}^{1\text{A}}-\text{R}^{1\text{E}}$, R^2-R^4 , $\text{R}^{5\text{a}}$, $\text{R}^{5\text{b}}$, L и X^2 являются такими, как определено выше в настоящем документе), например, в условиях, известных специалистам в данной области, например при температуре от температуры окружающей среды (например, от 15 до 30°C) до приблизительно 110°C в присутствии подходящего органического растворителя (например, полярного апротонного растворителя, такого как DMF, THF, 1,4-диоксан или их смеси);

(b) реакцию соединения формулы IIa



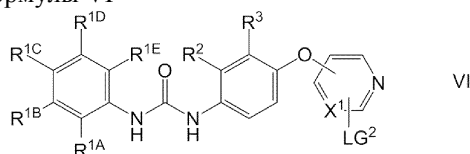
где Z^1 является таким, как определено выше, с подходящим формирующим азиды средством (т.е. подходящим источником уходящей группы и активированного азидного иона, таким как дифенилфосфорилазид; см., например, Tetrahedron 1974, 30, 2151-2157) в условиях, известных специалистам в данной области, таких как от температуры ниже окружающей среды до температуры окружающей среды (например, от исходной температуры приблизительно от -5 до 5°C до температуры окружающей среды после реакции) в присутствии аминовое основания (например, триэтиламина или стерически пространственно-затрудненного основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин) и подходящего органического растворителя (например, полярного апротонного растворителя, такого как DMF, THF, 1,4-диоксан или их смеси), где за этой реакцией без выделения следует термическая перегруппировка (например, при нагревании) промежуточного ацилазида (формулы $\text{Z}^1-\text{C}(\text{O})-\text{N}_3$) например, при температуре окружающей среды (например, от 15 до 30°C) с получением in situ соединения формулы II, которое затем подвергают реакции с соединением формулы III, как определено выше, с получением соединения формулы I;

(c) реакцию соединения формулы IIb

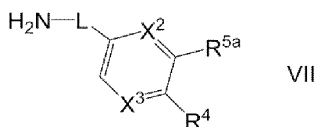


где LG^1 представляет собой подходящую уходящую группу (например, имидазолил, хлор или арилокси, такую как фенокси), а Z^1 является таким, как определено выше, с соединением формулы III, как определено выше, например, в условиях, известных специалистам в данной области, таких как при температуре окружающей среды (например, от температуры окружающей среды до 80°C), необязательно в присутствии аминовое основания (например, триэтиламина или стерически пространственно-затрудненного основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин) и подходящего органического растворителя (например, апротонного растворителя, такого как дихлорметан или сложный эфир, такой как изопропилацетат);

(d) реакцию соединения формулы VI



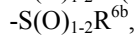
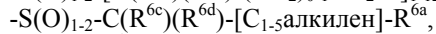
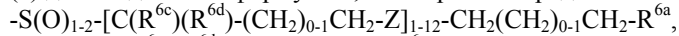
где LG^2 представляет собой подходящую уходящую группу (например, галогеновую группу, такую как хлор или бром) и $\text{R}^{1\text{A}}-\text{R}^{1\text{E}}$, R^2 , R^3 и X^1 являются такими, как определено выше в настоящем документе, с соединением формулы VII



VII

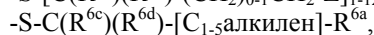
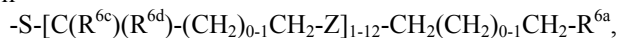
где R^4 , R^{5a} , L , X^2 и X^3 являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} и R^4 , R^{5a} , R^{5b} , L и X^2 являются такими, как определено выше в настоящем документе), например, в условиях, известных специалистам в данной области (например, как описано в J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 15686-15696), таких как при повышенной температуре (например, от 50 до 110°C) в присутствии подходящего органического растворителя (например, полярного апротонного растворителя, такого как DMF, THF, 1,4-диоксан или их смеси) и, необязательно, кислотного катализатора (например, сульфоновой кислоты, такой как паратолуолсульфоновая кислота);

(е) для соединений формулы I, в которых R^4 представляет собой



где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше,

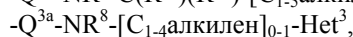
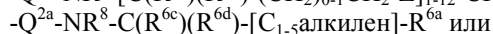
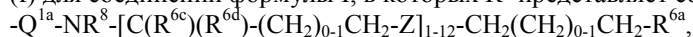
окисление соответствующего соединения формулы I, в котором, соответственно, R^4 представляет собой



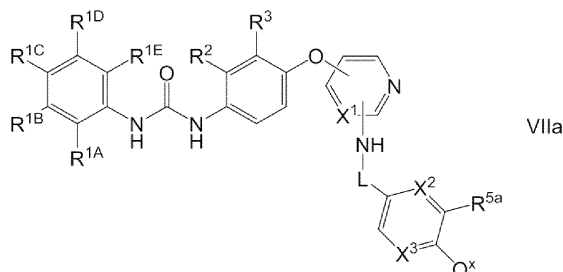
где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше,

где R^{6a} - R^{6d} являются такими, как определено выше в настоящем документе, например, в условиях, известных специалистам в данной области (например, при температурах от 0 до 25°C в присутствии подходящего растворителя (такого как дихлорметан, метанол или их смесь) и пероксикислоты, такой как метахлорпербензойная кислота);

(f) для соединений формулы I, в которых R^4 представляет собой



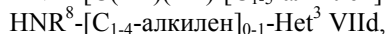
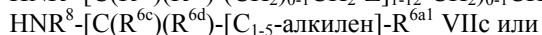
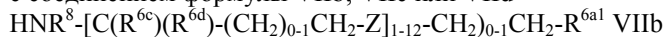
где C_{1-5} алкиленовая группа и группа Het^3 являются необязательно замещенными, как описано выше, и где Q^{1a} , Q^{2a} и Q^{3a} представляют собой $C(O)$ или $S(O)_2$, реакцию соединения формулы VIIa



VIIa

где Q^x представляет собой $-[C_{1-4}\text{алкилен}]_{0-1}C(O)OR^{4'}$ или $-S(O)_2-LG^2$ (например, Q^x представляет собой $-C(O)OR^{4'}$ или $-S(O)_2-LG^2$), $R^{4'}$ представляет собой H или C_{1-4} алкильную группу (например, C_4 -алкильную группу или C_{1-3} алкильную группу, такую как метил) и R^{1A} - R^{1E} , R^2 , R^3 , R^{5a} , L , X^1 - X^3 и LG^2 являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} и R^{1A} - R^{1E} , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , L , X^1 , X^2 и LG^2 являются такими, как определено выше в настоящем документе),

с соединением формулы VIIb, VIIc или VIId

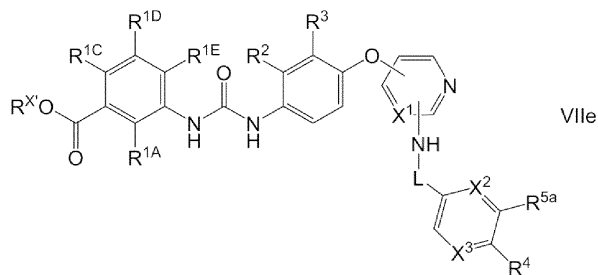


где C_{1-5} алкиленовая группа и группа Het^3 являются необязательно замещенными, как описано выше, где R^{6c} , R^{6d} , R^8 и Het^3 являются такими, как определено выше в настоящем документе, и R^{6a1} имеет такое же определение, как и R^{6a} выше, за исключением того, что CO_2H присутствует только в защищенной форме (например, в виде $C(O)O-C_{1-4}$ алкила), например, в условиях, известных специалистам в данной области, например, (i) когда $R^{4'}$ представляет собой C_{1-3} алкильную группу, реакцию при температуре окружающей среды в присутствии подходящего катализатора-кислоты Льюиса (например, реагента триалкилалюминия, такого как триметиалюминий) и апротонного органического растворителя (например, THF) или (ii) когда $R^{4'}$ представляет собой H, реакцию в присутствии третичного аминовое основания (например, триалкиламина, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин или циклический амин, такой как N-метилпирролидин или N-метилморфолин), связывающего амиды (пептиды) реагента (например, T3P, HATU, CDI, BOP, PyBOP, HOAt, HOBt или карбодиимида, такого как DCC или диизопро-

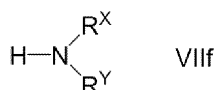
пилкарбодиимид) и апротонного органического растворителя (например, хлорированного растворителя, такого как DCM, сложного эфира, такого как этилацетат, амида диметиламина, такого как DMF, или смеси любых из таких растворителей), с последующим, если необходимо, снятием защиты R^{6a1} , когда эта группа представляет собой $C(O)O-C_{1-4}$ алкил;

(g) для соединений формулы I, в которых R^4 представляет собой $-S(O)_2-N(R^{7b})R^{7c}$, реакцию соединения формулы VIIa, как определено выше, в котором Q^x представляет собой $-S(O)_2-LG^2$, с соединением формулы $HN(R^{7b})R^{7c}$, где R^{7b} и R^{7c} являются такими, как определено выше, например, в условиях, известных специалистам в данной области (например, условия, как описано в (f) выше);

(h) для соединений формулы I, в которых R^{1B} представляет собой $-C(O)NR^XR^Y$, реакцию соединения формулы VIIe



где R^{1A} , R^{1C} , R^{1D} , R^{1E} , R^2 , R^4 , R^{5a} , L и X^1-X^3 являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} и R^{1A} , R^{1C} , R^{1D} , R^{1E} , R^2 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , L , X^1 и X^2 являются такими, как определено выше в настоящем документе), а $R^{X'}$ представляет собой H или C_{1-4} алкил, с соединением формулы VIIf



где R^X и R^Y являются такими, как определено выше в настоящем документе, в условиях, известных специалистам в данной области, например, когда $R^{X'}$ представляет собой H , реакцию в присутствии подходящего растворителя, основания (например, триэтиламина или N,N -диизопропилэтиламина) и связывающего амиды (пептиды) реагента, такого как HATU, CDI, N,N' -дициклогексилкарбодиимид, N,N' -диизопропилкарбодиимид, BOP или PyBOP, необязательно в комбинации с активированным формирующим сложные эфиры средством, таким как HOBT или 1-гидрокси-7-азабензотриазол,

когда $R^{X'}$ представляет собой H , преобразование карбоновой кислоты в галогенангидрид (например, посредством реакции с галогенирующим средством, таким как тионилхлорид) с последующей реакцией с соединением формулы (XI) в присутствии подходящего растворителя и основания (например, триэтиламина или N,N -диизопропилэтиламина), или

когда $R^{X'}$ представляет собой C_{1-4} алкил (например, метил), реакцию в присутствии триалкилалюминия (например, триметиалюминия) и апротонного растворителя (например, THF);

(i) для соединений формулы I, в которых

R^{1A} представляет собой C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, где последние четыре группы замещены $-OP(O)(OH)_2$ и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-2} алкила, галогена, гидрокси и C_{1-2} алкокси,

R^X и/или R^{X1} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный $-OP(O)(OH)_2$ и необязательно дополнительно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси и C_{1-2} алкокси,

R^Y , R^{Y1} и/или R^{Y2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, бензил, Net^1 или Net^2 , где последние шесть групп замещены $-OP(O)(OH)_2$ и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-2} алкила, галогена, гидрокси, C_{1-2} алкокси, $C(O)OH$, $C(O)O-(C_{1-4}$ алкила) и $-N(R^a)(R^b)$, и где группа Net^2 необязательно дополнительно замещена одной или несколькими оксогруппами,

R^{1D} представляет собой C_{2-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{2-7} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, Net^1 или Net^2 , где последние семь групп замещены $-OP(O)(OH)_2$ и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-2} алкила, галогена, циано, гидрокси и C_{1-2} алкокси;

R^4 представляет собой $-CH_2OP(O)(OH)_2$,

R^{6b} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил, фенил, Net^1 или Net^2 , где последние пять групп замещены $-OP(O)(OH)_2$ и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-C_{1-3}$ алкилен- R^{6e} и CO_2H ,

R^{6e} представляет собой $-OP(O)(OH)_2$ или

R^{7a} представляет собой $P(O)(OH)_2$, реакцию гидроксигруппы на соответствующем соединении формулы I, в котором, соответственно,

R^{1A} представляет собой C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, где последние четыре

группы замещены гидрокси и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-2} алкила, галогена, гидрокси и C_{1-2} алкокси,

R^X и/или R^{X1} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный гидрокси и необязательно дополнительно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси и C_{1-2} алкокси,

R^Y , R^{Y1} и/или R^{Y2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, бензил, Het^1 или Het^2 , где последние шесть групп замещены гидрокси и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-2} алкила, галогена, гидрокси, C_{1-2} алкокси, $C(O)OH$, $C(O)O-(C_{1-4}$ алкила) и $-N(R^a)(R^b)$, и где группа Het^2 необязательно дополнительно замещена одной или несколькими оксогруппами,

R^{1D} представляет собой C_{2-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{2-7} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, Het^1 или Het^2 , где последние семь групп замещены гидрокси и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-2} алкила, галогена, циано, гидрокси и C_{1-2} алкокси;

R^4 представляет собой $-CH_2OH$,

R^{6b} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил, фенил, Het^1 или Het^2 , где последние пять групп замещены гидрокси и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-C_{1-3}$ алкилен- R^{6c} и CO_2H ,

R^{6c} представляет собой гидрокси или

R^{7a} представляет собой H ,

с ди-трет-бутилом или дибензилди(C_{1-4} алкил)фосфоамидитом (например, ди-трет-бутилдиетилфосфоамидитом (Dunn, D., et al., J. Biol. Chem. 1996, 271, 168-173) или дибензил-N,N-диизопропилфосфоамидитом (Locher, C.P., et al., WO 2014/014845, 23 Jan 2014)), в условиях, известных специалистам в данной области, например, в присутствии активатора (например, тетразола или 5-метил-1H-тетразола) и апротонного органического растворителя (например, THF или DMF) с последующей реакцией с окислителем (например, пероксидом водорода или mCPBA), а затем удаление трет-бутильной или бензильной защитной группы (например, для трет-бутильных защитных групп, посредством кислотного гидролиза, такого как посредством реакции с трифторуксусной кислотой, или для бензильных защитных групп посредством гидрирования в присутствии подходящего катализатора (например, палладиевого катализатора, такого как Pd/C), необязательно в присутствии основания (например, гидроксида натрия, бикарбоната натрия или карбоната натрия));

(j) снятие защиты защищенного производного соединения формулы I, в условиях, известных специалистам в данной области, где защищенное производное несет защитную группу на атоме O или N соединения формулы I (и во избежание неоднозначного толкования защищенное производное одного соединения формулы I может или не может представлять другое соединение формулы I).

Примеры защищенных производных соединений формулы I включают защищенные производные, где

атом O защищен бензильной группой, где эту бензильную группу можно удалять посредством гидрирования, например, в присутствии палладиевого катализатора (такого как Pd/C);

атом O кислоты (например, карбоновой, сульфоновой, фосфоновой или фосфиновой кислоты) защищен алкильной группой (такой как метил, этил или трет-бутил), где эту алкильную группу можно удалять посредством основного гидролиза (например, для метильной или этильной групп посредством реакции гидролиза с использованием гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид натрия) или кислотного гидролиза (например, для трет-бутильной группы посредством реакции гидролиза с использованием кислоты, такой как трифторуксусная кислота);

атом N амина защищен карбаматной группой, такой как бензил или трет-бутилкарбамат, где эти группы можно удалять в условиях, сходных с условиями, применяемыми для удаления бензильной или трет-бутильной групп из атомов O.

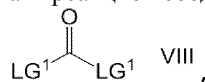
Защищенные производные соединений формулы I, в которых R^4 представляет собой $-[C_{1-4}$ алкилен] $_{0-1}-CO_2H$, также включают соединения формулы VIIa, как определено выше в настоящем документе, в которых Q^x представляет собой $-[C_{1-4}$ алкилен] $_{0-1}-C(O)OR^4$ (например, Q^x представляет собой $-C(O)OR^4$), а R^4 представляет собой C_{1-4} алкильную группу (например, C_4 -алкильную группу или C_{1-3} алкильную группу, такую как метил).

Таким образом, способ, описанный в (j) выше, включает, например, способ получения соединения формулы I, в котором R^4 представляет собой $-Q^4-P(O)(OR^9)(R^7)$, а R^9 представляет собой H , где способ включает гидролиз соответствующего соединения формулы I, в котором R^4 представляет собой $-Q^4-P(O)(OR^9)(R^7)$, а R^9 представляет собой C_{1-4} алкил, где последняя группа необязательно замещена одним или несколькими атомами галогенов или фенилом, где фенильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, OH, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси (например, соответствующего соединения формулы I, в котором R^4 представляет собой $-Q^4-P(O)(OR^9)(R^7)$, а R^9 представляет собой метил или этил). Гидролиз может являться основным гидролизом (например, для метильной или этильной групп, посредством реакции гидролиза с использованием гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид натрия), например, проводимого при повышенной температуре (такой как от 30 до 70°C или в отдельных случаях от 40 до 50°C) в присутствии смеси водных растворителей (напри-

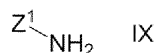
мер, растворителя, содержащего воду и один или несколько полярных органических растворителей, таких как один или несколько смешивающихся с водой полярных органических растворителей (например, апротонный растворитель, такой как диоксан и/или протонный растворитель, такой как этанол)).

Соединения формулы II можно получать способами или аналогично способам, известным специалистам в данной области, например, посредством реакции соединения формулы Ia, как определено выше, с формирующим азиды средством, с последующей перегруппировкой промежуточного ацилазида (как описано в (b) выше; см., например, Tetrahedron 1974, 30, 2151-2157).

Соединения формулы IIb можно получать реакцией соединения формулы VIII



где LG^1 является таким, как определено выше в настоящем документе, с соединением формулы IX

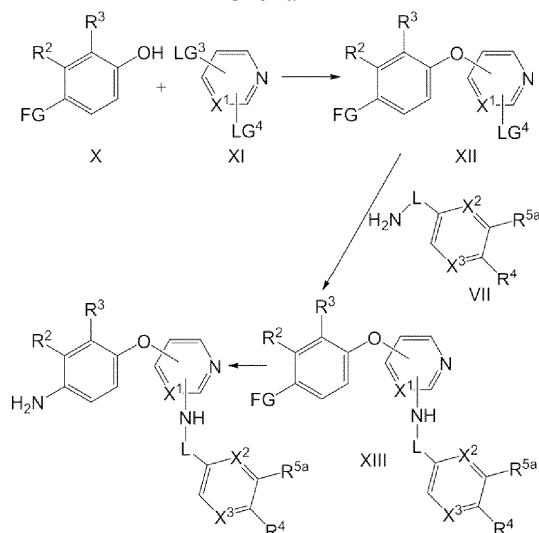


где Z^1 является таким, как определено выше в настоящем документе, например, в условиях, известных специалистам в данной области.

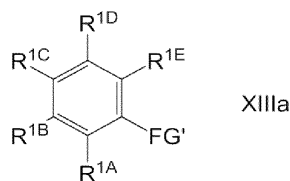
Амины формулы IX можно получать из карбоновой кислоты формулы Ia способом, описанным в (b) выше, где промежуточный изоцианат II гидролизуют водой с получением карбаминовой кислоты, которая теряет диоксид углерода с получением IX. Подобным образом промежуточный изоцианат II можно подвергать реакции со спиртом, таким как трет-бутанол, с получением защищенного варианта IX.

Определенные соединения формулы III, в которых Z^2 представляет собой структурный фрагмент формулы V, или соединения формулы IX, в которых Z^1 представляет структурный фрагмент формулы V, можно синтезировать способом, приведенным на схеме 1 (см., например, WO 2003/072569 и WO 2008/046216), где R^2 - R^4 , R^{5a} и X^1 - X^3 являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} и R^2 - R^4 , R^{5a} , R^{5b} , X^1 и X^2 являются такими, как определено выше в настоящем документе), LG^3 и LG^4 представляют собой уходящие группы, например галоген или метансульфонил, а FG представляет собой фактическую или неявную группу NH_2 , т.е. группу, которая легко трансформируется в группу NH_2 , такую как нитро или защищенный NH-PG^2 , где PG^2 представляет собой типичную защитную группу (см., например, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley, 4th revised edition, 2006; ISBN-10: 0471697540), например, сложный карбаматный эфир или карбоксамид. Последовательность начинается с опосредуемого основанием замещения $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ LG^3 в XI посредством ароксидов, формируемых, когда X обрабатывают основанием с получением простых эфиров XII. Затем оставшийся галоген или метансульфонильный заместитель (LG^4) простого эфира XII затем замещают (i) амином формулы VII во второй реакции $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ или (ii) посредством связывания по Бухвальду (см., например, WO 2009/017838) с амином формулы VII с получением желаемого соединения (где FG представляет собой NH_2) или XIII (где FG представляет собой нитро или NH-PG^2). Когда FG в XIII представляет собой нитро, группу NH_2 можно получать посредством реакции восстановления, как правило, проводимой посредством гидрирования с применением подходящего катализатора, например палладия на угле, или в условиях растворения металлов, например, с железом в ледяной уксусной кислоте. Альтернативно, когда FG представляет собой защитную группу, группу NH_2 можно получать посредством реакции снятия защиты. Хотя изображено, что снятие защиты с неявной группы NH_2 , представленной FG, происходит только на конечном этапе последовательности, следует отметить, что его можно проводить на любом этапе последовательности синтеза, представленной на схеме 1.

Схема 1

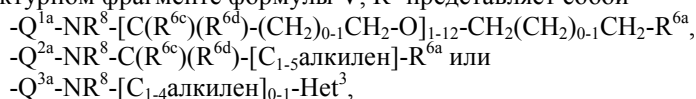


Подобным образом амины формулы IX, в которых Z^1 представляет структурный фрагмент формулы IV, можно синтезировать посредством преобразования неявной группы NH_2 в реальную группу NH_2 в соединении формулы XIIIa

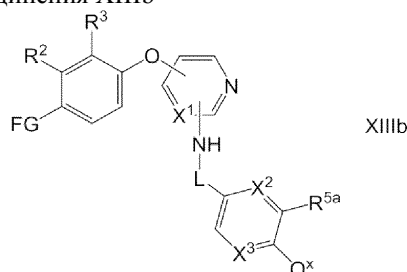


где FG' является такой, как определено для FG выше, за исключением того, что она не представляет собой NH_2 , и R^{1A} - R^{1E} являются такими, как определено выше в настоящем документе.

Соединения формулы III, в которых Z^2 представляет собой структурный фрагмент формулы V, или соединения формулы IX, в которых Z^1 представляет собой структурный фрагмент формулы V, где в структурном фрагменте формулы V, R^4 представляет собой

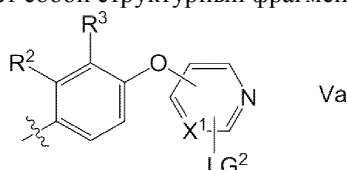


где C_{1-5} алкиленовая группа и группа Het^3 являются необязательно замещенными, как описано выше, можно получать аналогично способам, описываемым в настоящем документе для получения соединений формулы I (см. способ (f) выше) и других соединений формулы III (см., например, схему 1 выше), например, посредством реакции соединения XIIIb

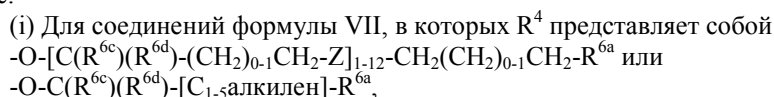


где FG , R^2 , R^3 , R^{5a} , L , X^1 - X^3 и Q^x являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} и FG , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , L , X^1 , X^2 и Q^x являются такими, как определено выше в настоящем документе), с соединением формулы VIIb, VIIc или VIId, как определено выше в настоящем документе, в условиях, известных специалистам в данной области (например, в условиях связывания пептидов, описанных в отношении способа (f) выше) с последующим преобразованием (если необходимо) FG в NH_2 , например, как описано выше в отношении схемы 1.

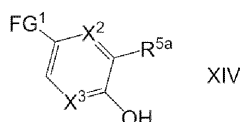
Соединения формулы VI можно синтезировать по аналогии с соединением формулы I (см., например, альтернативные способы (a)-(c) выше). Например, соединения формулы VI можно получать посредством реакции соединения формулы Pх с соединением формулы IIIх, где определения соединений формул Pх и IIIх являются такими же, как у соединений формул II и III, за исключением того, что один из Z^1 и Z^2 представляет собой структурный фрагмент формулы IV, как определено выше в настоящем документе, а другой из Z^1 и Z^2 представляет собой структурный фрагмент формулы Va



Соединения формулы VII, в которых L представляет собой прямую связь, можно получать в соответствии или аналогично способам, известным специалистам в данной области, например, как описано ниже.



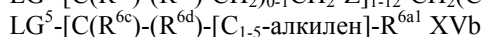
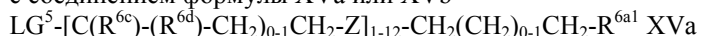
где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше, реакцией соединения формулы XIV



где FG^1 представляет собой FG или $C(O)O-(C_{1-6}\text{алкил})$, и FG , R^{5a} , X^2 и X^3 являются такими, как описано выше.

ределено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} и FG , R^{5a} , R^{5b} и X^2 являются такими, как определено выше в настоящем документе),

с соединением формулы XVa или XVb



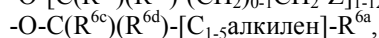
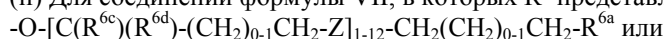
где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше, где LG^5 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, (перфтор)алкансульфонат или арилсульфонат (например, метансульфонат или п-толуолсульфонат), и R^{6a1} , R^{6c} и R^{6d} являются такими, как определено выше в настоящем документе, в условиях, известных специалистам в данной области (например, в присутствии органического растворителя и любого подходящего основания с последующим,

когда FG^1 представляет собой $NH-PG^2$, удалением защитной группы PG^2 ,

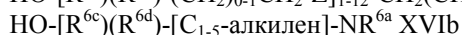
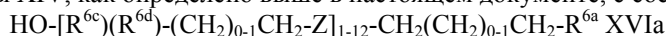
когда FG^1 представляет собой NO_2 , восстановлением NO_2 до NH_2 , или

когда FG^1 представляет собой $C(O)O-(C_{1-6}\text{алкил})$, омылением с получением соответствующей карбоновой кислоты, а затем реакцией с подходящим формирующим азида средством и термической перегруппировкой полученного ацилазида (см., например, способ (b) выше) и/или посредством снятия защиты R^{6a1} , когда эта группа представляет собой $C(O)O-C_{1-4}\text{алкил}$.

(ii) Для соединений формулы VII, в которых R^4 представляет собой



где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше, реакцией соединения формулы XIV, как определено выше в настоящем документе, с соединением формулы XVIa или XVIb



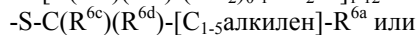
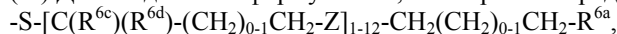
где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше, где R^{6a1} , R^{6c} и R^{6d} являются такими, как определено выше в настоящем документе, в условиях, известных специалистам в данной области (например, в условиях Мицунобу, т.е. с использованием трифенилфосфина и азодикарбоксилата, таких как диэтилазодикарбоксилат или диизопропилазодикарбоксилат) с последующим,

когда FG^1 представляет собой $NH-PG^2$, удалением защитной группы PG^2 ,

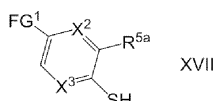
когда FG^1 представляет собой NO_2 , восстановлением NO_2 до NH_2 , или

когда FG^1 представляет собой $C(O)O-(C_{1-6}\text{алкил})$, омылением с получением соответствующей карбоновой кислоты, а затем реакцией с подходящим формирующим азида средством и термической перегруппировкой полученного ацилазида (см., например, способ (b) выше) и/или посредством снятия защиты R^{6a1} , когда эта группа представляет собой $C(O)O-C_{1-4}\text{алкил}$.

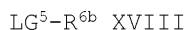
(iii) Для соединений формулы VII, в которых R^4 представляет собой



где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше, реакцией соединения формулы XVII



где FG^1 , R^{5a} , X^2 и X^3 являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} , и FG^1 , R^{5a} , R^{5b} и X^2 являются такими, как определено выше в настоящем документе), с соединением формулы XVa или XVb, как определено выше в настоящем документе, или соединением формулы XVIII



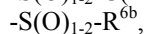
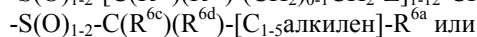
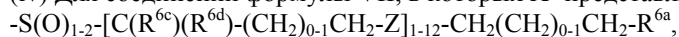
где LG^5 и R^{6b} являются такими, как определено выше в настоящем документе, в условиях, известных специалистам в данной области (например, в присутствии подходящего основания и органического растворителя) с последующим,

когда FG^1 представляет собой $NH-PG^2$, удалением защитной группы PG^2 ,

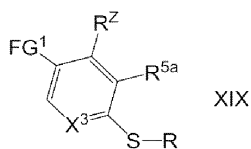
когда FG^1 представляет собой NO_2 , восстановлением NO_2 до NH_2 , или

когда FG^1 представляет собой $C(O)O-(C_{1-6}\text{алкил})$, омылением с получением соответствующей карбоновой кислоты, а затем реакцией с подходящим формирующим азида средством и термической перегруппировкой полученного ацилазида (см., например, способ (b) выше).

(iv) Для соединений формулы VII, в которых X^2 представляет собой CR^Z , а R^4 представляет собой



где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше, окислением соединения формулы XIX



где R представляет собой

$-\text{C}(\text{R}^{6c})(\text{R}^{6d})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}_2-\text{Z}]_{1-12}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}_2-\text{R}^{6a}$,

$-\text{C}(\text{R}^{6c})(\text{R}^{6d})-[\text{C}_{1-5}\text{алкилен}]-\text{R}^{6a}$ или

$-\text{R}^{6b}$,

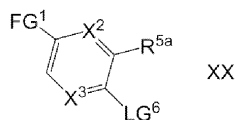
где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше, и где FG^1 , R^{5a} , X^3 и R^Z являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} , и FG^1 , R^{5a} , R^{5b} и R^Z являются такими, как определено выше в настоящем документе), в условиях, известных специалистам в данной области (например, в присутствии пероксикислоты, такой как метахлорпербензойная кислота) с последующим,

когда FG^1 представляет собой NH-PG^2 , удалением защитной группы PG^2 ,

когда FG^1 представляет собой NO_2 , восстановлением NO_2 до NH_2 , или

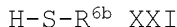
когда FG^1 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, омылением с получением соответствующей карбоновой кислоты, а затем реакцией с подходящим формирующим азиды средством и термической перегруппировкой полученного ацилазида (см., например, способ (b) выше).

(v) Для соединений формулы VII, в которых R^1 представляет собой $-\text{S-R}^{6b}$, связыванием соединения формулы XX



где LG^6 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген или трифторметансульфонат, FG^1 , R^{5a} , X^2 и X^3 являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} , и FG^1 , R^{5a} , R^{5b} и X^2 являются такими, как определено выше в настоящем документе),

с соединением формулы XXI



где R^{6b} является такой, как определено выше в настоящем документе, в условиях, известных специалистам в данной области (например, в присутствии катализатора $\text{Pd}(0)$, йодида $\text{Cu}(I)$ и подходящего основания) с последующим,

когда FG^1 представляет собой NH-PG^2 , удалением защитной группы PG^2 ,

когда FG^1 представляет собой NO_2 , восстановлением NO_2 до NH_2 , или

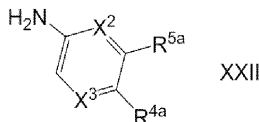
когда FG^1 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, омылением с получением соответствующей карбоновой кислоты, а затем реакцией с подходящим формирующим азиды средством и термической перегруппировкой полученного ацилазида (см., например, способ (b) выше).

(vi) Для соединений формулы VII, в которых R^4 представляет собой

$-\text{Q}^1-[\text{C}(\text{R}^{6c})(\text{R}^{6d})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}_2-\text{O}]_{1-12}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}_2-\text{R}^{6a}$,

где Q^1 и R^{6a} являются такими, как определено выше в настоящем документе,

реакцией соединения формулы XXII



в котором R^{4a} представляет собой $-\text{Q}^1-[\text{C}(\text{R}^{6c})(\text{R}^{6d})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}_2-\text{O}]_x-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}_2-\text{OH}$, и R^{5a} , X^2 и X^3 являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} , и R^{5a} , R^{5b} и X^2 являются такими, как определено выше в настоящем документе),

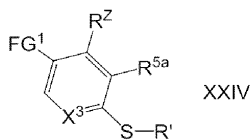
с соединением формулы XXIII

$\text{LG}^5-[\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}_2-\text{O}]_y-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}_2-\text{R}^{6a}$ XXIII

где x и y являются целыми числами от 0 до 11, сумма x и y составляет от 0 до 11, и Q^1 , LG^5 и R^{6a} являются такими, как определено выше в настоящем документе, в условиях, известных специалистам в данной области (например, при температуре окружающей среды в присутствии основания, такого как гидрид натрия, и полярного органического растворителя, такого как DMF).

(vii) Для соединений формулы VII, в которых X^2 представляет собой CR^Z , а R^4 представляет собой $-\text{S-C}(\text{R}^{6c})(\text{R}^{6d})-[\text{C}_{1-5}\text{алкилен}]-\text{N}(\text{R}^{7b})\text{R}^{7c}$,

где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше, реакцией соединения формулы XXIV



где R' представляет собой

$-C(R^{6c})(R^{6d})-[C_{1-5}\text{алкилен}]-LG^6$,

где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше, с соединением формулы $HN(R^{7b})R^{7c}$, где FG^1 , R^{5a} , R^{6c} , R^{6d} , R^{7b} , R^{7c} , R^Z , X^3 и LG^6 являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} , и FG^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{7b} , R^{7c} , R^Z и LG^6 являются такими, как определено выше в настоящем документе), в условиях, известных специалистам в данной области (например, в присутствии подходящего органического растворителя (например, ацетона) и, необязательно, катализатора для нуклеофильного замещения, такого как йодид (например, йодид натрия)) с последующим,

когда FG^1 представляет собой $NH-PG^2$, удалением защитной группы PG^2 ,

когда FG^1 представляет собой NO_2 , восстановлением NO_2 до NH_2 , или

когда FG^1 представляет собой $C(O)O-(C_{1-6}\text{алкил})$, омылением с получением соответствующей карбоновой кислоты, а затем реакцией с подходящим формирующим азиды средством и термической перегруппировкой полученного ацилазида (см., например, способ (b) выше).

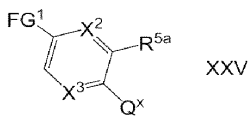
(viii) Для соединений формулы VII, в которых R^4 представляет собой

$-Q^{1a}-NR^8-[CH_2(CH_2)_{0-1}CH_2-O]_{1-12}-CH_2(CH_2)_{0-1}CH_2-R^{6a}$,

$-Q^{2a}-NR^8-C(R^{6c})(R^{6d})-[C_{1-5}\text{алкилен}]-R^{6a}$ или

$-Q^{3a}-NR^8-[C_{1-4}\text{алкилен}]_{0-1}-Het^3$,

где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше, реакцией соединения формулы XXV



где FG^1 , R^{5a} , R^{6a} , R^{6c} , R^{6d} , X^2 , X^3 и Q^x являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} , и FG^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6c} , R^{6d} , X^2 и Q^x являются такими, как определено выше в настоящем документе), с соединением формулы VIIb, VIIc или VIId, как определено выше в настоящем документе, в условиях, известных специалистам в данной области (например, условия связывания пептидов, описанные в отношении способа (f) выше) с последующим,

когда FG^1 представляет собой $NH-PG^2$, удалением защитной группы PG^2 ,

когда FG^1 представляет собой NO_2 , восстановлением NO_2 до NH_2 , или

когда FG^1 представляет собой $C(O)O-(C_{1-6}\text{алкил})$, омылением с получением соответствующей карбоновой кислоты, а затем реакцией с подходящим формирующим азиды средством и термической перегруппировкой полученного ацилазида (см., например, способ (b) выше).

(ix) Для соединений формулы VII, в которых R^4 представляет собой $-S(O)_2-R^{6b}$, связыванием соединения формулы XX, как определено выше в настоящем документе, с соединением формулы XXVI

$(M^{s+})(O-S(O)-R^{6b})_s$ XXVI,

где M^{s+} представляет собой катион металла, s представляет собой 1 или 2 (например, s представляет собой 1 и M представляет собой щелочной металл, такой как калий или в отдельных случаях натрий), и R^{6b} является такой, как определено выше в настоящем документе, в условиях, известных специалистам в данной области (например, при повышенной температуре (например, от 80 до 100°C) в присутствии катализатора подходящего переходного металла, такого как йодид Cu(I); апротонного органического растворителя, такого как DMSO; подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла (например, NaOH); и, необязательно, органического лиганда для Cu(I), такого как L-пролин) с последующим,

когда FG^1 представляет собой $NH-PG^2$, удалением защитной группы PG^2 ,

когда FG^1 представляет собой NO_2 , восстановлением NO_2 до NH_2 , или

когда FG^1 представляет собой $C(O)O-(C_{1-6}\text{алкил})$, омылением с получением соответствующей карбоновой кислоты, а затем реакцией с подходящим формирующим азиды средством и термической перегруппировкой полученного ацилазида (см., например, способ (b) выше).

(x) Для соединений формулы VII, в которых R^4 представляет собой $-P(O)(OR^9)(R^7)$, реакцией соединения формулы XX, как определено выше в настоящем документе, с соединением формулы XXVIa

$HP(O)(OR^{99})(R^7)$ XXVIa,

где R^9 представляет собой C_{1-4} алкильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогенов или фенилом (например, R^{99} представляет собой этил), и R^7 является такой, как определено выше в настоящем документе, в условиях, известных специалистам в данной области (например, при повышенной температуре (например, от 80 до 100°C), в присутствии подходящего катализа-

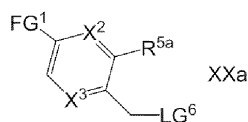
тора (такого как предкатализатор палладацикл Xantphos G3 (т.е. метансульфонат [(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)) или $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$), основания (например, диизопропилэтиламина или триэтиламина) и апротонного органического растворителя, такого как толуол с последующим,

когда FG^1 представляет собой NH-PG^2 , удалением защитной группы PG^2 ,

когда FG^1 представляет собой NO_2 , восстановлением NO_2 до NH_2 , или

когда FG^1 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, омылением с получением соответствующей карбоновой кислоты, а затем реакцией с подходящим формирующим азиды средством и термической перегруппировкой полученного ацилазида (см., например, способ (b) выше).

(ха) Для соединений формулы VII, в которых R^4 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)(\text{R}^7)$, реакцией соединения формулы XXa



где LG^6 является такой, как определено выше в настоящем документе (например, бромом), и R^{5a} , X^2 , X^3 и FG^1 являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} , и R^{5a} , R^{5b} , X^2 , FG^1 и LG^6 являются такими, как определено выше в настоящем документе), с соединением формулы XXVIaа

$\text{P}(\text{R}^7)(\text{OR}^9)_2$ XXVIaа,

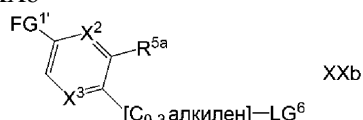
где R^7 и R^9 являются такими, как определено выше в настоящем документе, с последующим,

когда FG^1 представляет собой NH-PG^2 , удалением защитной группы PG^2 ,

когда FG^1 представляет собой NO_2 , восстановлением NO_2 до NH_2 , или

когда FG^1 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, омылением с получением соответствующей карбоновой кислоты, а затем реакцией с подходящим формирующим азиды средством и термической перегруппировкой полученного ацилазида (см., например, способ (b) выше).

(xb) Для соединений формулы VII, в которых R^4 представляет собой $-(\text{C}_{0-3}\text{алкилен})-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4'}$, связыванием соединения формулы XXb



где LG^6 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген или трифторметансульфонат, FG^1 представляет собой NH-PG^2 или NO_2 , и R^{5a} , X^2 и X^3 являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} , и R^{5a} , R^{5b} и X^2 являются такими, как определено выше в настоящем документе), с сложным малонатным эфиром формулы XXc

$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R}^{4'})_2$ XXc,

например, в условиях, известных специалистам в данной области (например, в присутствии бромида $\text{Cu}(\text{I})$ и подходящего основания, например гидроксида натрия) с последующим гидролизом, декарбоксилированием и перэтерификацией с $\text{R}^{4'}\text{OH}$, затем,

когда FG^1 представляет собой NH-PG^2 , удалением защитной группы PG^2 или

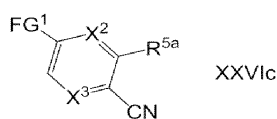
когда FG^1 представляет собой NO_2 , восстановлением NO_2 до NH_2 .

(xi) Для соединений формулы VII, в которых R^4 представляет собой $\text{Het}^{\text{x}2}$, а $\text{Het}^{\text{x}2}$ представляет собой N-связанную гетероциклическую группу, которая необязательно замещена, как описано выше, реакцией соединения формулы XX, как определено выше в настоящем документе, в котором FG^1 представляет собой NO_2 , с соединением формулы XXVIb

$\text{Het}^{\text{x}3}-\text{H}$ XXVIb,

где $\text{Het}^{\text{x}3}$ представляет собой гетероцикл, как определено для $\text{Het}^{\text{x}2}$ выше, где этот гетероцикл содержит атом N, который (по меньшей мере в одной из таутомерных форм) связан с изображенным атомом водорода, например, в присутствии основания (например, Cs_2CO_3) с последующим восстановлением NO_2 (FG^1) до NH_2 .

(xii) Для соединений формулы VII, в которых R^4 представляет собой тетразол-5-ил, реакцией соединения формулы XXVIc



где R^{5a} , X^2 , X^3 и FG^1 являются такими, как определено выше в настоящем документе (например, X^3 представляет собой CR^{5b} , и R^{5a} , R^{5b} , X^2 и FG^1 являются такими, как определено выше в настоящем документе), с азидотрибутилстанным, например, при повышенной температуре в присутствии полярного апротонного органического растворителя (например, диметоксиэтана) с последующим,

когда FG^1 представляет собой $NH-PG^2$, удалением защитной группы PG^2 ,
 когда FG^1 представляет собой NO_2 , восстановлением NO_2 до NH_2 , или
 когда FG^1 представляет собой $C(O)O-(C_{1-6}алкил)$, омылением с получением соответствующей карбоновой кислоты, а затем реакцией с подходящим формирующим азиды средством и термической перегруппировкой полученного ацилазида (см., например, способ (b) выше).

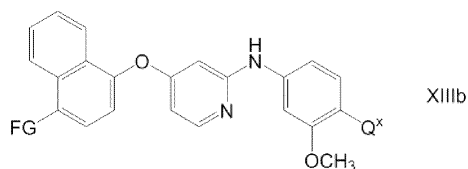
Соединения формулы VII, в которых L представляет собой C_{1-2} алкилен, можно получать аналогичными способами.

Соединения формулы VIIa, в которых Q^x представляет собой $-[C_{1-4}алкилен]_{0-1}-C(O)OR^{4'}$, а $R^{4'}$ представляет собой C_{1-4} алкильную группу (например, C_4 -алкильную группу или C_{1-3} алкильную группу, такую как метил), можно получать аналогично способам получения соединений формулы I, описываемым в настоящем документе (см., например, способы (a)-(d) и схему 1 выше), или формулы Ib, в которой обе R^{1A} и R^{5a} представляют собой метокси, R^{1B} представляет собой $-NHS(O)_2CH_3$, R^{1D} представляет собой трет-бутил, обе X^1 и X^2 представляют собой CH , R^{5b} представляет собой H , а R^4 представляет собой $-CO_2H$.

Например, можно замещать R^4 на $-[C_{1-4}алкилен]_{0-1}-C(O)OR^{4'}$ (например, $-C(O)OR^{4'}$) в структурном фрагменте формулы V (с получением структурного фрагмента формулы Vp и соответствующих соединений формул IIp, IIar, IIbr и IIpr, в которых Z^1 и Z^2 замещены на Z^{1p} и Z^{2p} соответственно, где один из Z^{1p} и Z^{2p} представляет собой структурный компонент формулы IV, как определено выше, а другой из Z^{1p} и Z^{2p} представляет собой структурный компонент формулы Vp); или

соединении формулы VII (с получением соединения формулы VIIp).

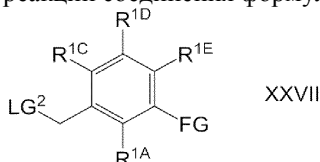
Альтернативно, соединения формулы VIIa, в которых Q^x представляет собой $-[C_{1-4}алкилен]_{0-1}-C(O)OR^{4'}$ (например, $C(O)OR^{4'}$), а $R^{4'}$ представляет собой C_{1-4} алкильную группу (например, C_4 -алкильную группу или C_{1-3} алкильную группу, такую как метил) можно получать посредством преобразования в соединении формулы XIIIb



группы FG в NH_2 , где Q^x представляет собой $-[C_{1-4}алкилен]_{0-1}-C(O)OR^{4'}$ (например, $-C(O)OR^{4'}$), а $R^{4'}$ представляет собой C_{1-4} алкильную группу (например, C_4 -алкильную группу или C_{1-3} алкильную группу, такую как метил), и FG является такой, как определено выше в настоящем документе (например, посредством преобразования FG в NH_2 , как описано выше в отношении схемы 1) с последующей реакцией, например, с соединением формулы IIb, где Z^1 представляет собой структурный фрагмент формулы IV.

Соединения формулы VIIb и VIIc, в которых R^{6a1} представляет собой OR^{7a} , в которой R^{7a} представляет собой $P(O)(OH)_2$ (или ди-О-трет-бутил или его ди-О-бензильное защищенное производное) можно получать посредством реакции соответствующего соединения формулы VIIb и VIIc, в котором R^{6a1} представляет собой OR^{7a} , где R^{7a} представляет собой H , с ди-трет-бутилдиетилфосфоамидитом или дибензил-N,N-диизопропилфосфоамидитом, например, в присутствии активатора (например, тетразола или 5-метил-1H-тетразола) и апротонного органического растворителя (например, THF или DMF) с последующей реакцией с окислителем (например, пероксидом водорода или mCPBA), а затем необязательно с последующим удалением трет-бутильной или бензильной защитных групп посредством гидролиза с использованием кислоты (такой как трифторуксусная кислота) или посредством гидрирования в присутствии подходящего катализатора (например, палладиевого катализатора, такого как Pd/C) соответственно, где этап снятия защиты альтернативно можно проводить для соединения, формируемого с использованием соединения формулы VIIb или VIIc (например, соединения формулы I).

Подобные взаимопревращения функциональных групп также можно использовать для получения соединений формулы XIIIa. Например, соединения формулы XIIIa, в которых R^{1B} представляет собой CH_2CN , можно получать посредством реакции соединения формулы XXVII



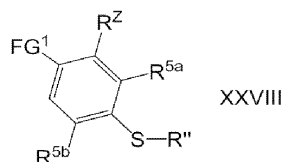
где FG, LG^2 , R^{1A} и $R^{1C}-R^{1E}$ являются такими, как определено выше в настоящем документе, с источником иона цианида (например, NaCN), например, в условиях, известных специалистам в данной области, например, в присутствии полярного апротонного органического растворителя (например, DMSO).

Также соединения формулы XIIIa, в которых R^{1B} представляет собой $-NR^XS(O)_2R^{Y1}$, в которой R^X представляет собой $-CH_2-C_{1-5}алкил$, необязательно замещенный одним гидрокси (или его О-защищенное производное) можно получать посредством реакции соединения формулы XIIIa, в котором R^{1B} представ-

ляет собой $N(H)S(O)_2R^{Y1}$, с соединением формулы XXVIIa
 $LG^2-CH_2-C_{1-5}\text{-алкил-O-PG}$ XXVIIa,

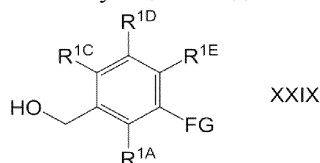
где PG представляет собой защитную группу, такую как бензил, а LG^2 является такой, как определено выше в настоящем документе, например, в присутствии основания (например, K_2CO_3) и полярного органического растворителя (например, DMF), необязательно с последующим удалением защитной группы PG (например, в случае бензила, посредством гидрирования в присутствии палладиевого катализатора), где этот этап снятия защиты альтернативно можно проводить для соединения, формируемого с использованием соединения формулы XIIIa (например, соединения формулы I или IIb).

Соединения формулы XXIV, в которых LG^6 представляет собой галоген, можно получать в соответствии или аналогично способам, известным специалистам в данной области, например, посредством реакции соединения формулы XXVIII



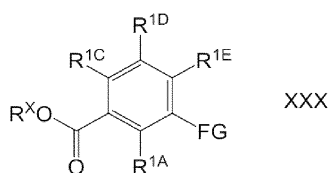
где R'' представляет собой $-CH_2-[C_{1-5}\text{алкилен}]-OH$, с галогенирующим средством (например, смесью 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина и диметилформамида).

Соединения формулы XXVII можно получать способами, известными специалистам в данной области (или аналогично им). Например, соединения формулы XXVII, в которых LG^2 представляет собой Cl, можно получать хлорированием соответствующего соединения формулы XXIX



где FG, R^{1A} и $R^{1C}-R^{1E}$ являются такими, как определено выше в настоящем документе, например, в условиях, известных специалистам в данной области, например, посредством реакции с тионилхлоридом.

Соединения формулы XXIX можно получать, например, посредством восстановления соответствующих соединений формулы XXX



где FG, R^X , R^{1A} и $R^{1C}-R^{1E}$ являются такими, как определено выше в настоящем документе, например, в условиях, известных специалистам в данной области, например, посредством реакции с боргидридом или основанном на гидриде алюминия восстановителем (например, боргидридом щелочного металла или гидридом алюминия, такими как боргидрид лития или гидрид лития алюминия) в присутствии инертного в отношении этой реакции органического растворителя.

Специалистам в данной области следует понимать, что соединения, представленные формулами II, IIa и IIb, как правило, являются реакционноспособными промежуточными соединениями. Эти промежуточные соединения можно формировать *in situ* и непосредственно, без выделения, подвергать реакции с соединениями формулы III с получением соединений формулы I. Кроме того, специалистам в данной области следует понимать, что в способах, описанных выше для любой из групп Z^1 и Z^2 , содержащих химически чувствительные функциональные группы, например, гидроксильную группу или аминогруппу, может требоваться применение подходящих защитных групп.

Множество соединений, представленных в схемах, являются коммерчески доступными или их можно получать излагаемыми способами, или специалисты в данной области могут легко получать их общепринятыми способами. См., например, Regan, J. et al.; J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686, WO 2000/043384, WO 2007/053346, WO 2007/087448, WO 2007/089512, WO 2009/117080 и WO 2014/027209.

Новые промежуточные соединения, как описано в настоящем документе, формируют один из аспектов изобретения. В этом отношении дополнительные аспекты изобретения относятся к

(i) соединению формулы II, IIa или IIb, как определено выше в настоящем документе, где Z^1 представляет собой структурный фрагмент формулы V, или к его соли или защищенному производному;

(ii) соединению формулы III, как определено выше в настоящем документе, где Z^2 представляет собой структурный фрагмент формулы V, или к его соли или защищенному производному;

(iii) соединению формулы VII, как определено выше в настоящем документе, где R^4 представляет собой $-Q^4-P(O)(OR^9)(R^7)$, или к его соли или защищенному производному;

(iv) соединению формулы VIIa, как определено выше в настоящем документе (например, соединению формулы VIIa, в котором Q^x представляет собой $-[C_{1-4}алкилен]_{0-1}-C(O)O-C_{1-4}алкил$ (например, $-C(O)O-C_4-алкил$ или в отдельных случаях $-C(O)O-C_{1-3}алкил$) или $-S(O)_2-LG^2$), или к его соли или защищенному производному; и

(v) соединению формулы XIII или XIIIb, как определено выше в настоящем документе, или к его соли или защищенному производному.

В этих аспектах изобретения варианты осуществления соединений формул II, IIa, IIb, III, VII, VIIa, XIII и XIIIb, которые можно указать, включают варианты осуществления соединений формул II, IIa, IIb, III, VII, VIIa, XIII и XIIIb, в которых применяют одно или несколько (например, все) из следующего:

(a) X^1 представляет собой N или в отдельных случаях CH;

(b) X^2 представляет собой N или в отдельных случаях CH;

(c) X^3 представляет собой CR^{5b} ;

(d) L представляет собой прямую связь;

(e) одна из R^{5a} и R^{5b} (например, R^{5b}) представляет собой H, галоген (например, хлор), метил, этил, $-N(CH_3)_2$, гидроксид, дифторметокси, трифторметокси или в отдельных случаях метокси, а другая из R^{5a} и R^{5b} (например, R^{5a}) представляет собой метил, метокси или в отдельных случаях H.

Другие варианты осуществления соединений формул II, IIa, IIb, III, VII и XIII, которые можно указать, включают варианты осуществления соединений формул II, IIa, IIb, III, VII и XIII, в которых применяют одно или несколько (например, все) из (a)-(e) выше, и/или

(f) R^4 представляет собой $-P(O)(OH)(CH_3)$ или $P(O)(OCH_2CH_3)(CH_3)$ или только для соединений формул II, IIa, IIb, III и XIII R^4 представляет собой $-CO_2H$.

Другие варианты осуществления соединений формул II, IIa, IIb, III, VIIa, XIII и XIIIb, которые можно указать, включают варианты осуществления соединений формул II, IIa, IIb, III, VIIa, XIII и XIIIb, в которых применяют одно или несколько (например, все) из (a)-(f) выше, и/или

(g) R^2 и R^3 вместе с атомами C, с которыми они связаны, формируют конденсированное фенильное кольцо.

Конкретные соединения формул II, IIa, IIb, III, VIIa, XIII и XIIIb или их соли или защищенные производные, которые можно указать, включают соединения формул II, IIa, IIb, III, VIIa, XIII и XIIIb или их соли или защищенные производные, в которых применяют одно или несколько (например, все) из следующего:

R^2 и R^3 вместе с атомами C, с которыми они связаны, формируют конденсированное фенильное кольцо;

X^1 , X^2 и X^3 , все, представляют CH;

L представляет собой прямую связь;

R^{5a} представляет собой метокси; и

R^4 представляет собой $-CO_2H$ или его защищенную форму.

Защищенные производные соединений формул III, VII, XIII и XIIIb включают защищенные производные, в которых ключевая группа NH_2 (или группа NH_2 , представленная FG) является защищенной. В этом отношении такие защищенные производные включают амиды или, в частности, карбаматы этих соединений. Например, эти защищенные производные включают соединения, в которых атом N группы NH_2 замещен

$R'-C(O)-$, где R' представляет собой H, $C_{1-8}алкил$, фенил или бензил, где последние две группы необязательно являются замещенными одной или несколькими группами, выбранными из галогена, гидрокси, метила и метокси; или

$R''-O-C(O)-$, где R'' представляет собой трет-бутил, фенил, бензил или флуоренил, где последние две группы необязательно являются замещенными одной или несколькими группами, выбранными из галогена, гидрокси, метила и метокси.

Защищенные производные соединений формул II, IIa, IIb, III, VII и XIII, в которых R^4 представляет собой $-CO_2H$, дополнительно (или альтернативно) включают защищенные производные, в которых карбоксильная группа является защищенной. В этом отношении такие защищенные производные также включают сложные эфиры (например, сложные $C_{1-8}алкильные$ эфиры, такие как этиловый или особенно метиловый сложные эфиры) таких соединений.

Специалистам в данной области понятно, что соединения формулы III, в которых Z^2 представляет собой структурный фрагмент формулы V, могут являться защищенными по ключевой группе NH_2 и/или, когда R^4 представляет собой $-CO_2H$, по карбоксильной группе. В этом отношении, например, конкретные защищенные производные соединений формулы III, в которых Z^2 представляет собой структурный фрагмент формулы V, которые можно указать, включают

метил-4-((4-((4-аминонафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензоат;

метил-4-((4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)нафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензоат и

трет-бутил-4-((2-((4-(этокси(метил)фосфорил)-3-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафталин-1-ил)карбамат.

Конкретное соединение формулы III, которое можно указать, представляет собой этил-4-((4-((4-аминонафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил(метил)фосфинат.

Альтернативные варианты осуществления по изобретению относятся к соединению, которое представляет собой

(i) защищенное производное соединения формулы III, в котором Z^2 представляет собой структурный фрагмент формулы V; или

(ii) соединение формулы XIIIb или его защищенное производное, при условии, что указанное соединение не представляет собой

метил-4-((4-((4-аминонафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксibenзоат или

метил-4-((4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)нафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксibenзоат.

Дополнительные варианты осуществления изобретения относятся к соединению формулы VIIa, как определено выше в настоящем документе, при условии, что указанное соединение

(a) представляет собой или

(b) не представляет собой

метил-4-((4-((3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксibenзоат.

Аспекты изобретения, описываемые в настоящем документе (например, указанные выше соединения, комбинации, способы и применения), могут обладать тем преимуществом, что при лечении патологических состояний, описываемых в настоящем документе, они могут являться более удобными для врача и/или пациента, более эффективными, менее токсичными, обладать большей селективностью, обладать большим диапазоном активности, являться более сильнодействующими, давать меньше побочных эффектов, обладать лучшим фармакокинетическим и/или фармакодинамическим профилем, обладать более подходящей морфологией в твердом состоянии, обладать более длительной стабильностью или обладать другими полезными фармакологическими свойствами, чем сходные соединения, комбинации, способы (лечения) или применения, известные на предшествующем уровне техники для применения при лечении этих патологических состояний или в иных случаях.

Соединения по изобретению могут дополнительно (или альтернативно)

демонстрировать длительные действие и/или стойкость действия (например, по сравнению с другими ранее исследованными ингибиторами MAP-киназ p38, например, такими как BIRB796);

демонстрировать сильное ингибирование Syk (например, они могут обладать IC_{50} против Syk 500 нМ или менее, например 350 нМ или менее);

не сильно ингибировать GSK3 α (например, они могут обладать IC_{50} против GSK3 α 1000 нМ или более, например 1500, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 или 10000 нМ или более);

воздействовать на меньшую часть киназы, т.е. с улучшенной селективностью, как проиллюстрировано меньшими индексами селективности KINOMEscan;

сохранять относительно высокую локальную концентрацию лекарственного средства в промежутках между дозированием (например, высокую локальную концентрацию относительно других ранее исследованных ингибиторов MAP-киназ p38, например, таких как BIRB796);

демонстрировать свойства, которые особенно подходят для местного/локального введения (например, после местного/локального введения обеспечивать высокие концентрации в тканях-мишенях, но низкие плазматические концентрации соединений формулы I, и/или быстрое выведение соединений формулы I из плазмы, например, в результате высокого выведения через почки или печень);

демонстрировать низкие или не демонстрировать индукцию β -катенина и/или ингибирование митоза в клетках;

демонстрировать сниженную цитотоксичность;

не обеспечивать увеличение двухъядерных клеток, содержащих микроядра, у лимфоцитов человека в тесте микроядер *in vitro*;

демонстрировать небольшое или демонстрировать отсутствие зависимость от времени ингибирования представителей суперсемейства цитохрома P450;

демонстрировать улучшенную химическую стабильность в присутствии воды (например, стабильность к гидролизу в водных смесях при повышенных температурах) по сравнению с ранее исследованными ингибиторами MAP-киназ p38, например, такими как BIRB796;

повышать после введения пациенту уровень метаболитов, не сильно ассоциированных или не ассоциированных с проблемами с безопасностью (например, с токсичностью);

демонстрировать сниженную способность к раздражению или токсичность для глаз у используемых до клинических испытаний видов и у людей после местного применения;

демонстрировать хорошую растворимость в воде и/или проницаемость клеток (например, демонстрировать хорошую растворимость в воде и сильное ингибирование высвобождения определенных цито-

кинов, таких как IL-8 и/или IFN γ , в клетках);

быть более легко формулируемым в водном растворе в диапазоне pH 7-8 с меньшими количествами способствующих растворению эксципиентов;

обладать более высокой степенью кристалличности и/или

демонстрировать небольшую или не демонстрировать гигроскопичность в твердом состоянии.

Экспериментальные способы

Общие способы.

Все исходные вещества и растворители получали из коммерческих источников или получали в соответствии с указаниями в литературе. Если не указано иначе, все реакционные смеси перемешивали. Органические растворы стандартным образом сушили над безводным сульфатом магния. Гидрирование проводили в проточном реакторе Thales H-cube в указанных условиях или в атмосфере водорода. Реакции под действием микроволн проводили в микроволновом реакторе CEM Discover and Smithcreator, нагревая до постоянной температуры с использованием микроволнового излучения варьруемой мощности.

Хроматографию на колонке с нормальными фазами стандартным образом проводили на автоматизированной системе для флэш-хроматографии, такой как система CombiFlash Companion или CombiFlash RF, с использованием предварительно наполненных диоксидом кремния (230-400 меш, 40-63 мкм) картриджами. SCX приобретали в Supelco и перед применением обрабатывали 1M соляной кислотой. Если не указано иначе, реакционную смесь для очистки сначала разводили MeOH и подкисляли несколькими каплями AcOH. Этот раствор непосредственно наносили на SCX и промывали MeOH. Затем желаемый материал элюировали, промывая 1% NH $_3$ в MeOH.

Аналитические способы.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с использованием колонки Waters Xselect CSH C18, 2,5 мкм, 4,6×30 мм, элюируемой градиентом 0,1% муравьиной кислоты в MeCN в 0,1% водной муравьиной кислоте, или колонки Waters Xbridge BEH C18, 2,5 мкм, 4,6×30 мм, элюируемой градиентом MeCN в водном 10 mM бикарбонате аммония. УФ-спектры элюируемых пиков определяли с использованием диодной матрицы или детектора с переменной длиной волны на системе Agilent 1100.

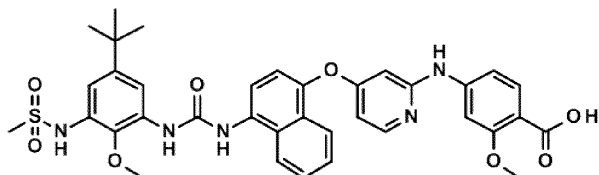
Аналитическую LCMS проводили с использованием колонки Waters Xselect CSH C18, 2,5 мкм, 4,6×30 мм, элюируемой градиентом 0,1% муравьиной кислоты в MeCN в 0,1% водной муравьиной кислоте, или колонки Waters Xbridge BEH C18, 2,5 мкм, 4,6×30 мм, элюируемой градиентом MeCN в водном 10 mM бикарбонате аммония. УФ- и масс-спектры элюируемых пиков измеряли с использованием детектора с переменной длиной волны на масс-спектрометре Agilent 1200 или Agilent Infinity 1260 LCMS с одиночным квадруполом 6120 с электрораспылением положительных и отрицательных ионов.

Препаративную ВЭЖХ проводили с использованием колонки Waters Xselect CSH C18, 5 мкм, 19×50 мм с использованием градиента 0,1% муравьиной кислоты в MeCN в 0,1% водной муравьиной кислоте или градиента MeCN в водном 10 mM бикарбонате аммония или с использованием колонки Waters Xbridge BEH C18, 5 мкм, 19×50 мм с использованием градиента MeCN в водном 10 mM бикарбонате аммония. Фракции собирали после детекции посредством УФ при одной длине волны с измерением детектором с переменной длиной волны на системе для препаративной ВЭЖХ Gilson 215 или системе для препаративной ВЭЖХ Varian PrepStar или посредством массы mass и УФ при одной длине волны с измерением посредством масс-спектрометра с одним квадруполом ZQ, с электрораспылением положительных и отрицательных ионов, и детектора двух длин волн на системе для LCMS Waters FractionLynx.

Спектроскопия ^1H ЯМР: спектры ^1H ЯМР получали на спектрометре Bruker Avance III при 400 МГц. В качестве стандартов использовали центральные пики хлороформа-d, диметилсульфоксида-d $_6$ или внутренний стандарт тетраметилсилана.

Получение соединений по изобретению

Пример 1. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойная кислота



(i) трет-Бутил-4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафталин-1-ил)карбамат

Способ 1.

Смесь 4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафталин-1-амина (см., например, Ito, K. et al., WO 2010/112936, 07 октября 2010 г.; 1000 мг, 3,69 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (750 мг, 3,44 ммоль) в трет-БуОН (10 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и твердое вещество собирали посредством фильтрования. Твердое вещество растирали в простом диэтиловом эфире с получением указанного в подзаголовке соединения (1002

мг) в виде светло-серого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) 400 МГц, δ : 9,37 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,82 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,66-7,54 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,91 (дд, 1H), 1,52 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 371 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 369 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-).

Способ 2.

В смесь трет-бутил-(4-гидроксинафталин-1-ил)карбамата (85 г, 328 ммоль) и Cs_2CO_3 (139 г, 426 ммоль) в DMSO (600 мл) добавляли 2-хлор-4-фторпиридин (33 мл, 365 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли воду (1 л), смесь перемешивали в течение 1 ч, затем осадок отфильтровывали. Реакцию повторяли в масштабе дополнительных 85 г нафтола. Комбинированные осадки промывали водой (2 л), простым эфиром (4×400 мл) и сушили при пониженном давлении при 70°C в течение 72 ч с получением указанного в подзаголовке соединения (201,6 г) в виде светло-серого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,38 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,67-7,56 (м, 3H), 7,40 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,92 (дд, 1H), 1,52 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 371 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 369 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-).

(ii) Метил-4-((4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)нафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензоат.

Способ 1.

Суспензию продукта после этапа (i) выше (2,0 г, 5,39 ммоль), метил-4-амино-2-метоксибензоат (1,0 г, 5,52 ммоль), BINAP (300 мг, 0,482 ммоль) и карбонат цезия (3,5 г, 10,74 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли Pd_2ba_3 (200 мг, 0,218 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь разбавляли простым диэтиловым эфиром (60 мл) и фильтровали. Затем фильтрат промывали водой (2×100 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде красной пены. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 80 г, 20-50% EtOAc в гексане) с получением указанного в подзаголовке соединения (2,34 г) в виде желтой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,38 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,54-7,66 (м, 5H), 7,37 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Способ 2.

Смесь метил-4-амино-2-метоксибензоата (10,8 г, 59,6 ммоль), продукта после этапа (i) выше (20,09 г, 54,2 ммоль) и карбоната калия (15 г, 109 ммоль) в DMF (300 мл) дегазировали N_2 в течение 10 мин. Добавляли предкатализатор BrettPhos G3 (1 г, 1,103 ммоль) и смесь нагревали при 85°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали, затем разделяли между DCM (500 мл) и водой (800 мл). Органический слой промывали водой (500 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в простом эфире, фильтровали и сушили с получением указанного в подзаголовке соединения (21,7 г) в виде серого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,38 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,54-7,66 (м, 5H), 7,38 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(iii) Метил-4-((4-((4-аминонафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензоат в раствор продукта после этапа (ii) выше (2,34 г, 4,08 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли TFA (7 мл, 91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворители выпаривали и остаток разделяли между насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл) и DCM (60 мл). Органическую фракцию отделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (1,5 г) в виде светло-коричневой пены.

Масса/заряд при LCMS 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(iv) Фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамат.

К перемешиваемому раствору N-(3-амино-5-(трет-бутил)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см., например, Cirillo, P.F. et al., WO 2002/083628, 24 октября 2002 г.; 1,5 г, 5,51 ммоль) и NaHCO_3 (1,0 г, 11,90 ммоль) в THF (15 мл) и DCM (15 мл) добавляли фенилхлорформиат (0,750 мл, 5,98 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь промывали водой (20 мл) и органический слой отделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали до коричневой пены, которую перемешивали в циклогексане (20 мл) с получением указанного в подзаголовке соединения (2,05 г) в виде бесцветного твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 391 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-).

(v) Метил-4-((4-((3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензоат.

Способ 1.

К раствору продукта после этапа (iv) выше (300 мг, 0,764 ммоль) и продукта после этапа (ii) выше (300 мг, 0,722 ммоль) в $i\text{PrOAc}$ (15 мл) при 65°C (температура блока) добавляли триэтиламин (20 мкл,

0,143 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением светло-коричневой пены. Пену суспендировали в Et₂O (10 мл) в течение 2 ч и полученное твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали дополнительными порциями Et₂O с получением указанного в подзаголовке соединения (433 мг) в виде бледно-розового твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 358 (M+2H)²⁺ (ES⁺).

Способ 2.

К раствору продукта после этапа (iv) выше (9,0 г, 22,93 ммоль) и продукта после этапа (iii) выше (9,0 г, 21,66 ммоль) в iPrOAc (300 мл) при 65°C (температура блока) добавляли триэтиламин (600 мкл, 4,30 ммоль) и смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневой пены. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 330 г, 1-5% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (13,2 г) в виде бледно-розового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,40 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,17-8,20 (м, 2H), 8,13 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,60-7,63 (м, 2H), 7,53 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 714 (M+H)⁺ (ES⁺).

(vi) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойная кислота.

Способ 1.

К раствору продукта после этапа (v) выше (433 мг, 0,540 ммоль) в THF (2 мл) и метанола (1 мл) добавляли водный раствор моногидрата гидроксида лития (25 мг, 0,596 ммоль) в воде (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли моногидрат гидроксида лития (25 мг, 0,596 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 3 суток. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением THF и метанола, затем разбавляли водой (25 мл). Добавляли раствор моногидрата лимонной кислоты (250 мг, 1,190 ммоль) в воде (5 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (360 мг) в виде бледно-розового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,96 (ушир. с, 1H), 9,39 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H). Чистота 90%.

Масса/заряд при LCMS 700 (M+H)⁺ (ES⁺).

Способ 2.

К перемешиваемому раствору продукта после этапа (v) выше (33,4 г, 45,9 ммоль) в THF (300 мл) добавляли NaOH (6М водный) (85,0 мл, 510 ммоль). Добавляли MeOH (60 мл) и перемешивание продолжали в течение 28 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Материал суспендировали в воде (200 мл) и подкисляли 6М HCl (100 мл), получая в осадке белое твердое вещество. Твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой. Полученное твердое вещество сушили на фритте в течение 1 ч, затем дополнительно сушили при 40°C при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (гидрохлорида; 400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,80 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,13-8,18 (м, 3H), 7,86 (д, 1H), 7,70-7,74 (м, 1H), 7,62-7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,26 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 700 (M+H)⁺ (ES⁺).

Гидрохлорид партиями по 2,0 г, растворенными в THF, наносили на предварительно кондиционированный картридж смолы SCX (20 г смолы, кондиционированной в MeCN). Смолу промывали MeCN, затем продукт высвобождали в 1% NH₃ в MeOH. Фракции NH₃ комбинировали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 г) в виде свободной кислоты в виде бледно-розового твердого вещества.

¹H ЯМР (свободной кислоты; 400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,56 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,16-8,17 (м, 2H), 8,11 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,69-7,71 (м, 1H), 7,57-7,63 (м, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 700 (M+H)⁺ (ES⁺).

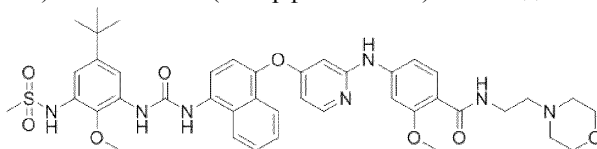
Свободную кислоту (1,0 г, 1,386 ммоль) суспендировали в водном растворе NaOH (0,057 г, 1,414 ммоль) в воде (25 мл). Добавляли MeOH (5 мл) и смесь перемешивали до достижения гомогенности. Полученный раствор разбавляли MeOH (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением

ем светло-серого твердого вещества. Материал суспендировали в MeCN (5 мл), в который добавляли воду (0,5 мл) и суспензию перемешивали в течение выходных. Суспензию фильтровали и полученное твердое вещество промывали MeCN (2×3 мл) и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде натриевой соли (940 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (натриевой соли; 400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,68 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,08-8,13 (м, 2H), 8,02 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 7,57-7,61 (м, 1H), 7,37-7,43 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,11 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,12 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 1,25 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 700 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Пример 2. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-морфолиноэтил)бензамид

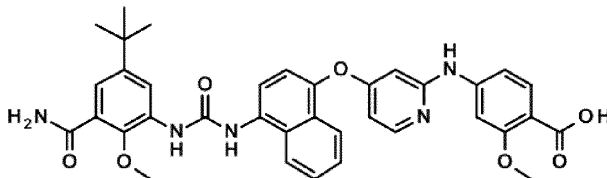


К перемешиваемому раствору из примера 1 выше (80 мг, 0,102 ммоль), 2-морфолиноэтанамин (30 мг, 0,230 ммоль) и основания Хунига (50 мкл, 0,286 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (50 мг, 0,131 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO_4) и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Gilson, кислая (0,1% муравьиная кислота), кислая, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением бесцветной пены. Пену растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (27 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,40 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,21 (т, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,71 (ддд, 1H), 7,62 (ддд, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,66-3,55 (м, 4H), 3,43-3,33 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,46 (т, 2H), 2,46-2,36 (м, 4H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 812 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Пример 3. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-3-карбамоил-2-метоксифенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойная кислота



(i) Фенил-(5-(трет-бутил)-3-карбамоил-2-метоксифенил)карбамат.

К перемешиваемому раствору 3-амино-5-(трет-бутил)-2-метоксибензамида (1,32 г, 5,94 ммоль) и NaHCO_3 (1,5 г, 17,86 ммоль) в THF (25 мл) и DCM (50 мл) добавляли фенилхлорформиат (1,0 мл, 7,97 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и водой (50 мл) и органическую фазу сушили посредством гидрофобной фритты, затем концентрировали при пониженном давлении с получением воскообразного белого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в циклогексане (40 мл) в течение 3 ч, затем выделяли посредством фильтрования с получением указанного в подзаголовке соединения (1,9 г) в виде рассыпчатого белого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(ii) Метил-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-3-карбамоил-2-метоксифенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензоат.

В раствор продукта после этапа (i) выше (250 мг, 0,730 ммоль) и метил-4-((4-((4-аминонафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензоата (см. пример 1 (iii) выше; 300 мг, 0,722 ммоль) в $i\text{PrOAc}$ (15 мл) при 65°C (температура блока) добавляли триэтиламин (20 мкл, 0,143 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вызывая осаждение твердого вещества. Твердое вещество собирали посредством фильтрования с получением указанного в подзаголовке соединения (150 мг) в виде темно-розового твердого вещества. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло суспендировали в Et_2O в течение 2 ч, после чего полученное твердое вещество восстанавливали посредством фильтрующей промывки с большим количеством Et_2O с получением 2-й партии продукта (246 мг) в виде бледно-розового твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 333 ($M+2H$)²⁺ (ES^+), чистота 90%.

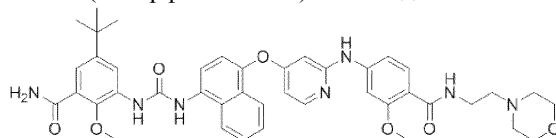
(iii) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-3-карбамоил-2-метоксифенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойная кислота.

В раствор продукта после этапа (ii) выше (396 мг, 0,537 ммоль) в THF (2 мл) и метаноле (1 мл) добавляли водный раствор моногидрата гидроксида лития (25 мг, 0,596 ммоль) в воде (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли моногидрат гидроксида лития (25 мг, 0,596 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 3 суток. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением THF и метанола, затем разбавляли водой (25 мл). Добавляли раствор лимонной кислоты (250 мг, 1,190 ммоль) в воде (5 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (300 мг) в виде бледно-розового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,93 (ушир. с, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,71 (ддд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,61 (ддд, 1H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 1,29 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 650 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Пример 4. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-3-карбамоил-2-метоксифенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-морфолиноэтил)бензамид

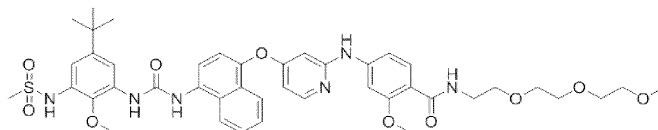


К перемешиваемому раствору примера 3 выше (80 мг, 0,123 ммоль), 2-морфолиноэтанамин (30 мг, 0,230 ммоль) и основания Хунига (50 мкл, 0,286 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (50 мг, 0,131 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Gilson, кислая (0,1% муравьиная кислота), кислая, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением бесцветной пены. Пену растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (14 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,49 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,31 (т, 1H), 8,21 (т, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,74-7,67 (м, 2H), 7,62 (ддд, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,22 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,65-3,56 (м, 4H), 3,46-3,35 (м, 2H), 2,46 (т, 2H), 2,46-2,36 (м, 4H), 1,29 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 762 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Пример 5. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)бензамид



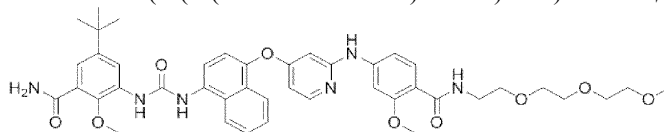
К перемешиваемому раствору 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (см. пример 1 выше; 80 мг, 0,102 ммоль), 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этанамину (30 мг, 0,184 ммоль) и основанию Хунига (50 мкл, 0,286 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (50 мг, 0,131 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Gilson, кислая (0,1% муравьиная кислота), кислая, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением бесцветной пены. Пену растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 4 г, 2-5% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг) в виде кремового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,40 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,10 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,71 (ддд, 1H), 7,62 (ддд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,58-

3,43 (м, 8H), 3,47-3,36 (м, 4H), 3,22 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 845 (M+H)⁺ (ES⁺); 843 (M-H)⁻ (ES⁻).

Пример 6. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-3-карбамоил-2-метоксифенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)бензамид

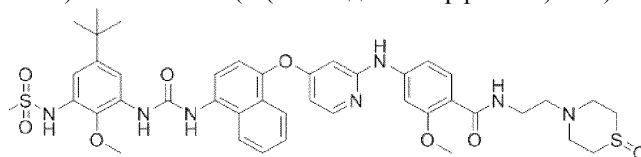


К перемешиваемому раствору 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-3-карбамоил-2-метоксифенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (см. пример 3 выше; 80 мг, 0,123 ммоль), 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этанамин (30 мг, 0,184 ммоль) и основания Хунига (50 мкл, 0,286 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (50 мг, 0,131 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Gilson, кислая (0,1% муравьиная кислота), кислая, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением бесцветной пены. Пену растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 4 г, 2-5% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг) в виде кремового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,48 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,10 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,78-7,67 (м, 3H), 7,62 (ддд, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,22 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,57-3,48 (м, 8H), 3,47-3,37 (м, 4H), 3,22 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 795 (M+H)⁺ (ES⁺); 793 (M-H)⁻ (ES⁻).

Пример 7. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(1-оксидотиоморфолино)этил)бензамид

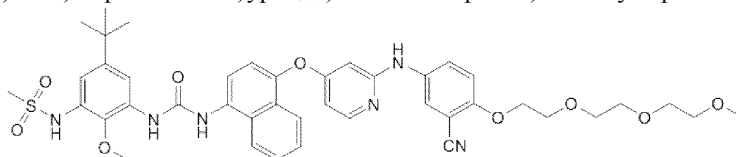


В раствор 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (см. пример 1 выше; 100 мг, 0,143 ммоль), 4-(2-аминоэтил)тиоморфолин-1-оксида (30 мг, 0,185 ммоль) и основания Хунига (75 мкл, 0,429 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли HATU (80 мг, 0,210 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл), затем осадок собирали посредством фильтрования и промывали водой (2×3 мл). Осадок на фильтре очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, от 2% MeOH:DCM до 10%), а затем посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, кислая (0,1% муравьиная кислота), кислая, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,41 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,24-8,07 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,46-3,35 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,01-2,81 (м, 4H), 2,81-2,63 (м, 4H), 2,55 (т, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 845 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 8. N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-((3-циано-4-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этокси)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамид



(i) N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамид.

В раствор фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 4,78 г, 12,19 ммоль) и TEA (320 мкл, 2,296 ммоль) в 2-Ме-THF (40 мл) добавляли 4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-амин (см., например, Ito, K. et al., WO 2010/112936, 07 октября 2010 г.;

3 г, 11,08 ммоль) и нагревали при 65°C (температура блока) в течение 20 ч. Добавляли дополнительные порции фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (1 г) и ТЕА (0,1 мл) и нагревание продолжали в течение дополнительных 5 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали iPrOAc, затем простым эфиром с получением указанного в подзаголовке соединения (5,711 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,42 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,04-7,02 (м, 2H), 6,94 (дд, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 569/571 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 567/569 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-).

(ii) 2-(2-(2-(2-Метоксиэтокси)этокси)этокси)-5-нитробензонитрил.

2-(2-(2-Метоксиэтокси)этокси)этанол (172 мкл, 1,505 ммоль) добавляли в раствор NaN (60,2 мг, 1,505 ммоль) в NMP (5 мл). После перемешивания в течение 30 мин в реакционную смесь добавляли 2-фтор-5-нитробензонитрил (300 мг, 1,806 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Compañon (колонка 12 г, 0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (392 мг) в виде бледно-желтого масла.

Масса/заряд при LCMS 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(iii) 5-Амино-2-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этокси)бензонитрил.

К раствору продукта после этапа (ii) выше (390 мг, 1,194 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли порошок Fe (667 мг, 11,94 ммоль) с последующим раствором NH_4Cl (89 мг, 1,672 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (3 мл), обрабатывали ультразвуком, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (214 мг) в виде коричневого масла.

Масса/заряд при LCMS 281 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). Чистота 87%.

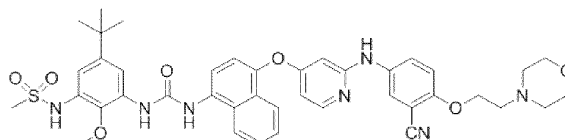
(iv) N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-((3-циано-4-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этокси)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамид.

Смесь продукта после этапа (iii) выше (47 мг, 0,151 ммоль), продукта после этапа (i) выше (100 мг, 0,149 ммоль), K_2CO_3 (60 мг, 0,434 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G1 (5 мг, 6,26 мкмоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли DMF (1 мл) и суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой с получением высокодисперсной суспензии. Продукт экстрагировали 10% MeOH:DCM (5×10 мл). Органические фракции разделяли, собирали, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали с получением коричневого стекла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Compañon (колонка 12 г, 0-5% MeOH в DCM) с получением белого твердого вещества, которое очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, кислая (0,1% муравьиная кислота), кислая, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением бесцветного твердого вещества. Остаток разбавляли в DCM (3 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3 мл), разделяли посредством разделения гидрофобных фаз и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (18 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,39 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,12-8,09 (м, 4H), 7,85 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,62-7,59 (м, 2H), 7,39 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,60 (дд, 1H), 5,99 (д, 1H), 4,18 (т, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,75 (т, 2H), 3,61-3,59 (м, 2H), 3,53-3,49 (м, 4H), 3,41-3,39 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 813 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 811 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-).

Пример 9. N-(5-(трет-Бутил)-3-(3-(4-((2-((3-циано-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамид



(i) 2-(2-Морфолиноэтокси)-5-нитробензонитрил.

2-Морфолиноэтанол (182 мкл, 1,505 ммоль) добавляли в раствор NaN (60 мг, 1,500 ммоль) в NMP (5 мл). После перемешивания в течение 30 мин в реакционную смесь добавляли 2-фтор-5-нитробензонитрил (300 мг, 1,806 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посред-

вом хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 0-8% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (285 мг) в виде переливчатого красного кристаллического твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 278 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii). 5-Амино-2-(2-морфолиноэтоксид)бензонитрил.

К раствору продукта после этапа (i) выше (280 мг, 1,010 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли порошок Fe (564 мг, 10,10 ммоль) с последующим раствором NH₄Cl (76 мг, 1,414 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (179 мг) в виде желтого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 248 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) трет-Бутил-4-((2-((3-циано-4-(2-морфолиноэтоксид)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамат.

Смесь продукта после этапа (ii) выше (179 мг, 0,680 ммоль), трет-бутил-4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамата (см. пример 1 (i) выше; 255 мг, 0,689 ммоль), K₂CO₃ (190 мг, 1,377 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G1 (11 мг, 0,014 ммоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли трет-BuOH (3 мл) и суспензию дегазировали дополнительные 3 раза. Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C в течение 16 ч. Добавляли еще одну аликвоту предкатализатора BrettPhos G1 (11 мг, 0,014 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение дополнительных 16 ч при 85°C. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (213 мг) в виде хлопьевидного коричневого порошка.

Масса/заряд при LCMS 291 (M+2H)²⁺ (ES⁺); чистота 86%.

(iv) 5-((4-((4-Аминонафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-(2-морфолиноэтоксид)бензонитрил.

В раствор продукта после этапа (iii) выше (213 мг, 0,366 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток перерастворяли в DCM (50 мл). Раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл). Два слоя разделяли посредством разделителя гидрофобных фаз. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (179 мг) в виде хлопьевидного коричневого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 241 (M+2H)²⁺ (ES⁺).

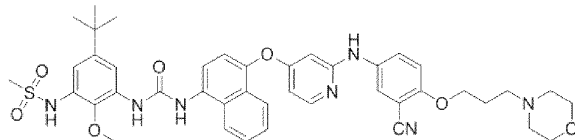
(v) N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-((3-циано-4-(2-морфолиноэтоксид)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамид.

В смесь фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 146 мг, 0,372 ммоль) и продукта после этапа (iv) выше (179 мг, 0,372 ммоль) в изопропилацетате (10 мл) добавляли триэтиламин (11 мкл, 0,079 ммоль) и смесь нагревали при 70°C (температура блока) в течение ночи (48 ч). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 0,5-2% MeOH в DCM, промывали 20% MeOH в DCM) с получением коричневого порошка. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, кислая (0,1% муравьиная кислота), кислая, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением розового масла. Остаток разбавляли в DCM (3 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3 мл), разделяли посредством разделителя гидрофобных фаз и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (80 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,11-8,09 (м, 3H), 7,85 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,64-7,59 (м, 2H), 7,39 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,60 (дд, 1H), 5,99 (д, 1H), 4,17 (т, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,55 (т, 4H), 3,08 (с, 3H), 2,69 (т, 2H), 1,26 (с, 9H). (4 части под пиком DMSO и воды).

Масса/заряд при LCMS 390 (M+2H)²⁺ (ES⁺).

Пример 10. N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-((3-циано-4-(3-морфолинопропокси)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамид



(i) 2-(3-Морфолинопропокси)-5-нитробензонитрил 3-морфолинопропан-1-ол (417 мкл, 3,01 ммоль) добавляли в раствор NaH (120 мг, 3,01 ммоль) в NMP (8 мл). После перемешивания в течение 30 мин в реакционную смесь добавляли 2-фтор-5-нитробензонитрил (600 мг, 3,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток.

Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10

мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 0-5% метанол в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (765 мг) в виде переливчатой красной камеди.

Масса/заряд при LCMS 292 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

(ii) 5-Амино-2-(3-морфолинопропокси)бензонитрил.

К раствору продукта после этапа (i) выше (760 мг, 2,61 ммоль) в EtOH (9 мл) добавляли порошок Fe (1457 мг, 26,1 ммоль) с последующим раствором NH_4Cl (195 мг, 3,65 ммоль) в воде (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 10% MeOH в DCM (3 мл), обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Растворители выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (544 мг) в виде вязкой желтой камеди.

Масса/заряд при LCMS 262 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 260 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-).

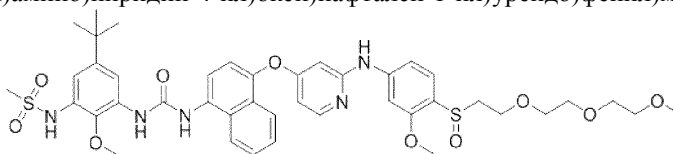
(iii) N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-((3-циано-4-(3-морфолинопропокси)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамид.

Смесь продукта после этапа (ii) выше (72 мг, 0,276 ммоль), N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 200 мг, 0,299 ммоль), K_2CO_3 (120 мг, 0,868 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G1 (10 мг, 0,013 ммоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли DMF (2 мл) и суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой с получением высокодисперсной суспензии. Продукт экстрагировали 10% MeOH:DCM (5×10 мл). Органические фракции разделяли, собирали, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали с получением коричневого стекла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 4 г, 0-10% MeOH в DCM), затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Gilson, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 40-60% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг) в виде почти белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,40 (с, 1H), 9,17 (ушир. с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,13-8,09 (м, 4H), 7,85 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,38 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,60 (дд, 1H), 5,99 (д, 1H), 4,09 (т, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,55 (т, 4H), 3,05 (с, 3H), 2,42 (т, 2H), 2,34 (ушир. с, 4H), 1,86 (тт, 2H), 1,25 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 397 ($\text{M}+2\text{H}^{2+}$) (ES^+), 794 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

Пример 11. N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)сульфинил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид



(i) (2-Метокси-4-нитрофенил)(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)сульфан.

1-Бром-2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этан (562 мкл, 3,24 ммоль) добавляли в раствор 2-метокси-4-нитробензолтиола (500 мг, 2,70 ммоль) и K_2CO_3 (410 мг, 2,97 ммоль) в 5 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли EtOAc (40 мл), промывали 5 мас.% водным NaOH (40 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (1,044 г) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (дд, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,27 (д, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,74 (т, 2H), 3,66-3,61 (м, 6H), 3,53-3,51 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,18 (т, 2H).

Масса/заряд при LCMS 354 ($\text{M}+\text{Na}^+$) (ES^+); чистота 71%.

(ii) 2-Метокси-1-((2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)сульфинил)-4-нитробензол.

К ледяному раствору продукта после этапа (i) выше (500 мг, 1,071 ммоль) в DCM (5 мл) медленно добавляли mCPBA (218 мг, 0,974 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли mCPBA (35 мг, 0,156 ммоль) и перемешивание продолжали при 0°C в течение дополнительных 10 мин. Реакционную смесь фильтровали холодной и фильтрат сразу же разделяли раствором бисульфита натрия 20% мас./мас. (5 мл). Органический слой разделяли, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (5 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали до желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, от 0% MeOH:EtOAc до 5%) с получением указанного в подзаголовке соединения (380 мг) в виде желтого масла.

Масса/заряд при LCMS 348 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

(iii) 3-Метокси-4-((2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)сульфинил)анилин.

Суспензию продукта после этапа (ii) выше (380 мг, 1,094 ммоль) и 5% Pd/C (75 мг, 50% паста с водой) в этаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода (500 кПа) в течение 2 ч. Добавляли дополнительную аликвоту 5% Pd/C (75 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (500 кПа) в течение 17 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 0-5% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (110 мг) в виде вязкого оранжевого масла.

Масса/заряд при LCMS 318 (M+H)⁺ (ES⁺); чистота 93%.

(iv) N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)сульфинил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид.

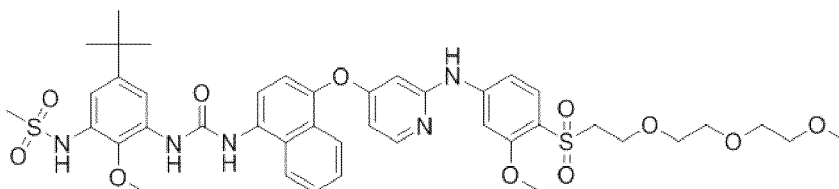
Смесь продукта после этапа (iii) выше (50 мг, 0,158 ммоль), N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см., пример, 8(i) выше; 81 мг, 0,143 ммоль), K₂CO₃ (60 мг, 0,434 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G1 (4 мг, 5,01 мкмоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли DMF (1 мл) и суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой с получением высокодисперсной суспензии. Суспензию фильтровали с получением темно-красной густой камеди, которую разбавляли DCM, промывали NaHCO₃ (10 мл). Органический слой разделяли посредством разделителя гидрофобных фаз, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 4 г, 0-5% MeOH в DCM), затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 50-80% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (31 мг) в виде бледно-коричневого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,38 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,12 (дд, 2H), 7,86 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,41-7,38 (м, 3H), 7,02 (д, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,76-3,73 (м, 1H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,50-3,46 (м, 6H), 3,42-3,39 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,19-3,13 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,78-2,72 (м, 1H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 850 (M+H)⁺ (ES⁺); 848 (M-H)⁻ (ES⁻)

Пример 12

1-[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-[3-метокси-4-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этилсульфонил]анилино]-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевина



(i) (2-метокси-4-нитрофенил)(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)сульфан

1-бром-2-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этан) (303 мкл, 1,749 ммоль) добавляли в раствор 2-метокси-4-нитробензолтиола (270 мг, 1,458 ммоль) и K₂CO₃ (222 мг, 1,604 ммоль) в 5 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли EtOAc (40 мл), промывали 5 мас.% водным NaOH (40 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 0-100% этилацетат в изогексане) с получением указанного в подзаголовке соединения (222 мг) в виде густого коричневого масла.

Масса/заряд при LCMS 354 (M+Na)⁺ (ES⁺).

(ii) 2-Метокси-1-((2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)сульфонил)-4-нитробензол.

К ледяному раствору продукта после этапа (i) выше (222 мг, 0,670 ммоль) в DCM (5 мл) медленно добавляли mCPBA (336 мг, 1,501 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем ей позволяли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат сразу же разделяли 20% мас./мас. раствором бисульфита натрия (5 мл). Органический слой разделяли, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла.

Масса/заряд при LCMS 364 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iii) 3-Метокси-4-((2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)сульфонил)анилин.

Суспензию продукта после этапа (ii) выше (114 мг, 0,314 ммоль) и 5% Pd/C (50% паста с водой, 40 мг) в этаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода (500 кПа) в течение 2 ч. Смесь фильтровали и повторно добавляли 5% Pd/C (50% паста с водой, 40 мг), перемешивали в атмосфере водорода (500 кПа)

в течение 17 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (103 мг) в виде бесцветного масла.

Масса/заряд при LCMS 334 (M+H)⁺ (ES⁺).

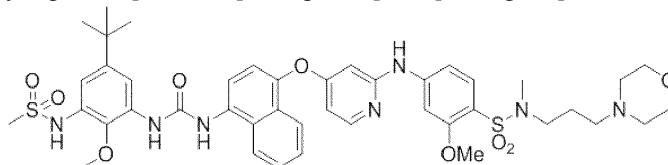
(iv) N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)сульфонил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид.

Смесь продукта после этапа (iii) выше (103 мг, 0,309 ммоль), K₂CO₃ (90 мг, 0,651 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G1 (6 мг, 7,51 мкмоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли DMF (1 мл) и суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), получая белый осадок. Осадок фильтровали, разбавляли DCM (10 мл), промывали NaHCO₃ (10 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 4 г, 1-4% MeOH в DCM), затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Gilson, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 25-75% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг) в виде почти белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,47 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 9,14 (ушир. с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,29 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,61-3,60 (м, 2H), 3,54-3,52 (м, 2H), 3,36-3,34 (м, 4H), 3,28-3,24 (м, 4H), 3,16 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 866 (M+H)⁺ (ES⁺); 864 (M-H)⁻ (ES⁻).

Пример 13. 1-[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-[3-метокси-4-[метил-(3-морфолинопропил)сульфамоил]анилино]-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевина



(i) 2-Метокси-N-метил-N-(3-морфолинопропил)-4-нитробензолсульфонамид.

2-Метокси-4-нитробензол-1-сульфонилхлорид (239 мг, 0,948 ммоль) в MeCN (3 мл) капельно добавляли к ледяному раствору N-метил-3-морфолинопропан-1-амин (150 мг, 0,948 ммоль) и Et₃N (396 мкл, 2,84 ммоль) в MeCN (3 мл). Реакционной смеси позволяли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли EtOAc (5 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до коричнево-желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 0-5% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (171 мг) в виде вязкого желтого масла.

Масса/заряд при LCMS 374 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) 4-Амино-2-метокси-N-метил-N-(3-морфолинопропил)бензолсульфонамид.

Суспензию продукта после этапа (i) выше (171 мг, 0,458 ммоль) и 5% Pd/C (50% паста с водой, 50 мг) в этаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (146 мг) в виде бледно-желтого масла.

Масса/заряд при LCMS 344 (M+H)⁺ (ES⁺); 342 (M-H)⁻ (ES⁻).

(iii) трет-Бутил-(4-((2-((3-метокси-4-(N-метил-N-(3-морфолинопропил)сульфамоил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамат.

Смесь трет-бутил-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамата (см. пример 1 (i) выше; 158 мг, 0,425 ммоль), продукта после этапа (ii) выше (146 мг, 0,425 ммоль), K₂CO₃ (176 мг, 1,275 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G1 (8 мг, 10,01 мкмоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли DMF (1 мл) и суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), фильтровали. Коричневое твердое вещество очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 0,5-5% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (50 мг) в виде бледно-фиолетового твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 678 (M+H)⁺ (ES⁺); 676 (M-H)⁻ (ES⁻), чистота 80%.

(iv) 4-((4-((4-Аминафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-метил-N-(3-морфолинопропил)бензолсульфонамид.

В продукт после этапа (iii) выше (50 мг, 0,059 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0,1 мл, 1,298

ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Неочищенную смесь концентрировали и наносили на колонку SCX (10 г) в MeOH. Колонку промывали MeOH, а затем продукт элюировали 0,7М аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (41 мг) в виде бледно-коричневой пены.

Масса/заряд при LCMS 578 (M+H)⁺ (ES⁺), 289 (M+2H)²⁺ (ES⁺); 576 (M-H)⁻ (ES⁻), чистота 89%.

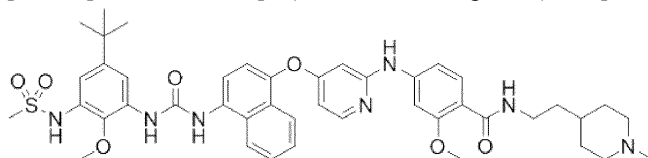
(v) 4-(((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-метил-N-(3-морфолинопропил)бензолсульфонамид.

В смесь фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 28 мг, 0,071 ммоль) и продукта после этапа (iv) выше (41 мг, 0,071 ммоль) в изопропилацетате (5 мл) добавляли триэтиламин (2 мкл, 0,014 ммоль) и смесь нагревали при 70°C (температура блока) в течение ночи (7 ч). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Gilson, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 25-75% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг) в виде почти белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,40 (ушир. с, 2H), 9,13 (ушир. с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,18-8,17 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,63-7,59 (м, 2H), 7,53 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,16 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,52-3,50 (м, 4H), 3,09 (с, 3H), 3,04-3,00 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,26-2,18 (м, 6H), 1,56 (тт, 2H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 876 (M+H)⁺ (ES⁺); 874 (M-H)⁻ (ES⁻).

Пример 14. 4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[2-(1-метил-4-пиперидил)этил]бензамид

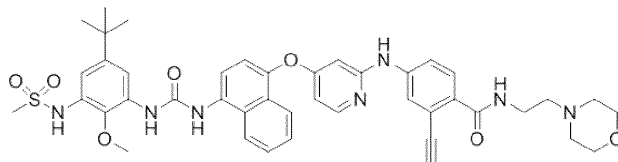


К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-(((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (см. пример 1 выше; 100 мг, 0,136 ммоль), 2-(1-метилпиперидин-4-ил)этанамина (27 мг, 0,190 ммоль) и основания Хунига (100 мкл, 0,573 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (80 мг, 0,210 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем выливали в воду (10 мл) и разделяли EtOAc (10 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, кислая (0,1% муравьиная кислота), кислая, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество разделяли между раствором NaHCO₃ и 10% MeOH в DCM. Органическую фазу сушили посредством гидрофобной фритты и концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно концентрировали из MeCN и остаток сушили при пониженном давлении при 45°C с получением указанного в заголовке соединения (53 мг) в виде почти белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,40 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,19 (м, 3H), 7,93 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,68-7,73 (м, 2H), 7,62 (т, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,28 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,73 (д, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,80 (т, 2H), 1,64 (д, 2H), 1,42 (к, 2H), 1,27 (с, 9H), 1,10-1,22 (м, 3H).

Масса/заряд при LCMS 824 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 15. 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-этинил-N-(2-морфолиноэтил)бензамид



(i) 2-Бром-N-(2-морфолиноэтил)-4-нитробензамид.

В смесь 2-бром-4-нитробензойной кислоты (2,5 г, 10,16 ммоль), 2-морфолиноэтанамина (1,600 мл, 12,19 ммоль) и основания Хунига (5 мл, 28,6 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли НАТУ (4,25 г, 11,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, добавляли дополнительную порцию НАТУ (1 г) и перемешивали в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc (200 мл) и водой (200 мл), органический слой промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 г, 0-5% MeOH/DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (2,36 г) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (д, 1H), 8,25 (дд, 1H), 7,76 (д, 1H), 6,82 (с, 1H), 3,77-3,62 (м, 6H), 2,72 (т, 2H), 2,61 (ушир. с, 4H).

Масса/заряд при LCMS 358/360 (M+H)⁺ (ES⁺); 356/358 (M-H)⁻ (ES⁻).

(ii) N-(2-морфолиноэтил)-4-нитро-2-((триизопропилсилил)этинил)бензамид.

В смесь продукта после этапа (i) выше (2,35 г, 6,56 ммоль), этинилтриизопропилсилана (2,2 мл, 9,81 ммоль) и CuI (0,062 г, 0,328 ммоль) в Et₃N (10 мл) и DMF (25 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,379 г, 0,328 ммоль) и нагревали при 85°C в течение 4 ч. Смесь разделяли между простым эфиром (200 мл) и водой (200 мл), органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 г, 0-100% EtOAc/изогексан), затем дополнительно очищали на силикагеле (колонка 80 г, 0-3% MeOH/DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (1,737 г) в виде твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 460 (M+H)⁺ (ES⁺) на 2,04 минуте, чистота 90%.

(iii) 4-Амино-N-(2-морфолиноэтил)-2-((триизопропилсилил)этинил)бензамид.

Смесь продукта после этапа (ii) выше (1,72 г, 3,74 ммоль), порошка Fe (2 г, 35,8 ммоль) и NH₄Cl (100 мг, 1,869 ммоль) в EtOH (20 мл) и воде (5 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч, затем фильтровали через целит. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток разделяли между DCM (100 мл) и водным насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 г, 0-5% MeOH/DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (1,23 г) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,98 (д, 1H), 7,87 (ушир. с, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,71 (дд, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,74 (ушир. с, 4H), 3,63-3,58 (м, 2H), 2,65-2,52 (ушир. м, 6H), 1,19-1,15 (м, 21H).

Масса/заряд при LCMS 430 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iv) трет-Бутил-(4-((2-((4-((2-морфолиноэтил)карбамоил)-3-((триизопропилсилил)этинил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)карбамат.

В смесь трет-бутил-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)карбамата (см. пример 1 (i) выше; 785 мг, 2,118 ммоль), продукта после этапа (iii) выше (910 мг, 2,118 ммоль) и K₂CO₃ (600 мг, 4,34 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли предкатализатор BrettPhos G1 (68 мг, 0,085 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 4 ч. Добавляли дополнительную порцию предкатализатора BrettPhos G1 (68 мг, 0,085 ммоль), перемешивали в течение 20 ч при 80°C, затем разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 г, EtOAc) с получением указанного в подзаголовке соединения (580 мг) в виде желтой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (д, 1H), 8,00-7,95 (м, 3H), 7,88-7,81 (м, 2H), 7,63-7,51 (м, 3H), 7,46 (дд, 1H), 7,22 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,50 (дд, 1H), 6,26 (д, 1H), 3,76-3,74 (м, 4H), 3,65-3,60 (м, 2H), 2,68-2,52 (м, 6H), 1,60 (с, 9H), 1,18-1,16 (м, 21H).

Масса/заряд при LCMS 764 (M+H)⁺ (ES⁺).

(v) 4-((4-((4-Аминонафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-морфолиноэтил)-2-((триизопропилсилил)этинил)бензамид.

В раствор продукта после этапа (iv) выше (570 мг, 0,746 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль), смесь перемешивали в течение 4 ч, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли между DCM (50 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл), органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (474 мг) в виде светло-коричневой пены. Масса/заряд при LCMS 664 (M+H)⁺ (ES⁺).

(vi) 4-((4-((4-((3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-морфолиноэтил)-2-((триизопропилсилил)этинил)бензамид.

Смесь фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 167 мг, 0,425 ммоль), продукта после этапа (v) выше (235 мг, 0,354 ммоль) и Et₃N (15 мкл, 0,108 ммоль) в iPrOAc (5 мл) нагревали при 60°C в течение 6 ч, затем выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 г, 0-5% MeOH/DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (254 мг) в виде пены.

Масса/заряд при LCMS 962,5 (M+H)⁺ (ES⁺), чистота 80%.

(vii) 4-((4-((4-((3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-этинил-N-(2-морфолиноэтил)бензамид.

К перемешиваемому раствору продукта после этапа (vi) выше (250 мг, 0,208 ммоль) в THF (2 мл) добавляли TBAF (300 мкл, 0,300 ммоль, 1M в THF). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (30 мл). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали

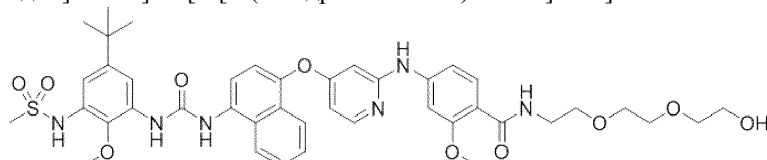
посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 г, 0-5% MeOH/DCM), затем посредством препаративной ВЭЖХ (Gilson, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-70% MeCN в воде) с получением пены, которую суспендировали в простом эфире, фильтровали, затем сушили с получением указанного в заголовке соединения (91 мг) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,40 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,19-8,17 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 8,05-8,02 (дд, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,12 (д, 1H), 4,35 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,60-3,56 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 2,47-2,37 (м, 6H), 1,27 (с, 9H).

Пик 2H в воде при 3,33.

Масса/заряд при LCMS 806 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 804 ($M-H$) $^-$ (ES^-).

Пример 16. 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]-2-метоксибензамид



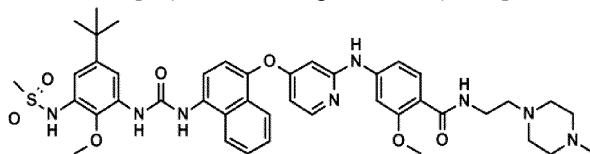
К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (см. пример 1 выше; 100 мг, 0,136 ммоль), 2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этанола (28 мг, 0,188 ммоль) и основания Хунига (100 мкл, 0,573 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (80 мг, 0,210 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем выливали в воду (10 мл) и разделяли EtOAc (10 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, кислая (0,1% муравьиная кислота), кислая, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением бледно-розового твердого вещества. Твердое вещество разделяли между раствором NaHCO_3 и 10% MeOH в DCM. Органическую фазу сушили посредством гидрофобной фритты и концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно концентрировали из MeCN и остаток сушили при пониженном давлении при 45°C с получением указанного в заголовке соединения (58 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,39 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,09-8,19 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,59-7,64 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,57 (т, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,43-3,55 (м, 12H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 831 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

Пример 17. Приводимые ниже соединения получали способами, аналогичными способом, описанным выше. Когда приведены химические сдвиги из спектров ^1H ЯМР, их получали при 400 МГц и температуре окружающей среды, если не указано иначе.

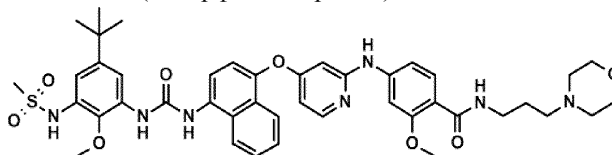
(а) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,39 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,20 (т, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,37 (к, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,25-2,46 (м, 10H), 2,17 (с, 3H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 413 ($M+2H$) $^{2+}$ (ES^+).

(б) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-(3-морфолинопропил)бензамид

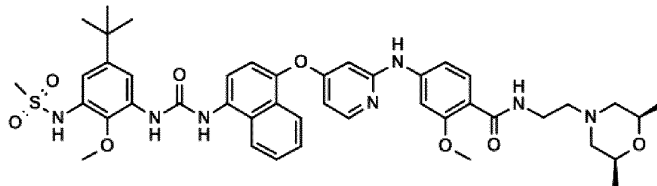


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,39 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,17 (м, 3H), 7,98 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 2H), 7,61 (т, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,55-3,57 (м, 4H), 3,29 (к, 2H), 3,05

(с, 3H), 2,29-2,34 (м, 6H), 1,65 (к, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 826 (M+H)⁺ (ES⁺).

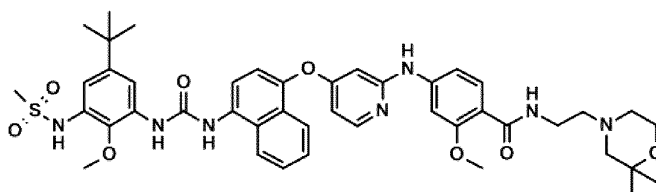
(с) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]этил]-2-метоксибензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,21 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,55-3,62 (м, 2H), 3,39 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,79 (д, 2H), 2,44 (т, 2H), 1,66 (т, 2H), 1,27 (с, 9H), 1,07 (д, 6H).

Масса/заряд при LCMS 840 (M+H)⁺ (ES⁺).

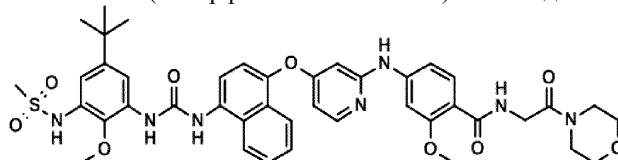
(d) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[2-(2,2-диметилморфолин-4-ил)этил]-2-метоксибензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,08-8,19 (м, 4H), 8,87 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,61-3,64 (м, 2H), 3,39 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,41 (т, 2H), 2,34 (ушир. с, 2H), 2,20 (с, 2H), 1,27 (с, 9H), 1,17 (с, 6H).

Масса/заряд при LCMS 840 (M+H)⁺ (ES⁺).

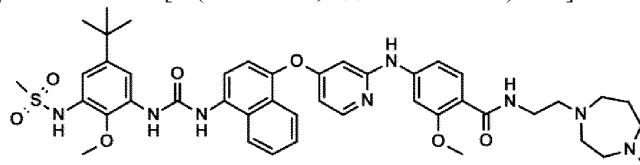
(е) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-(2-морфолино-2-оксоэтил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,41 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,58 (т, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,60-7,64 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,18 (д, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,57-3,61 (м, 4H), 3,43-3,49 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 826 (M+H)⁺ (ES⁺).

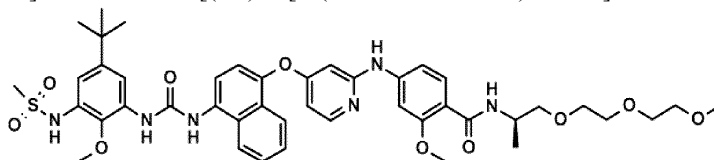
(f) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)этил]бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,17 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2H в воде, 3,09 (с, 3H), 2,65-2,70 (м, 4H), 2,51-2,59 (м, 6H), 2,25 (с, 3H), 1,73 (к, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 420 (M+2H)²⁺ (ES⁺).

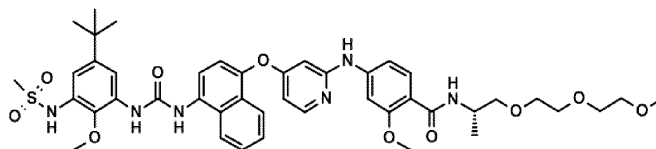
(g) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[(1R)-2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-1-метилэтил]бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,06-4,15 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,51-3,55 (м, 6H), 3,45-3,49 (м, 1H), 3,39-3,43 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H), 1,15 (д, 3H).

Масса/заряд при LCMS 859 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

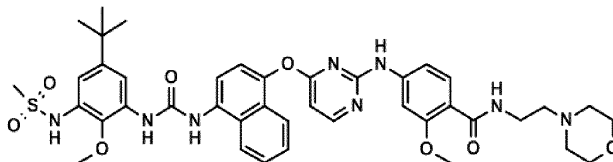
(h) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[(1S)-2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-1-метилэтил]бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,06-4,15 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,51-3,55 (м, 6H), 3,45-3,49 (м, 1H), 3,39-3,43 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H), 1,15 (д, 3H).

Масса/заряд при LCMS 859 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

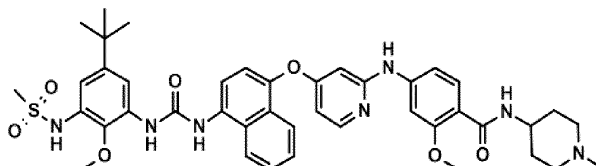
(i) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]пиримидин-2-ил]амино]-2-метокси-N-(2-морфолиноэтил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,81 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,16-8,12 (м, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,43 (д, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,08 (ушир. д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,60-3,52 (м, 7H), 3,10 (с, 3H), 2,43-2,33 (м, 6H), 1,27 (с, 9H). 2H в воде.

Масса/заряд при LCMS 813 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 811 ($M-H$) $^-$ (ES^-).

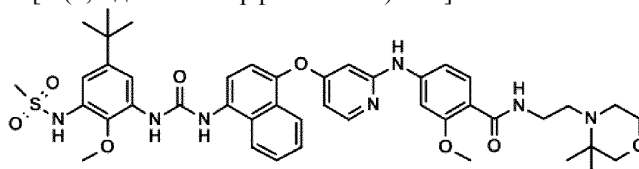
(j) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-(1-метил-4-пиперидил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,43 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,19 (ушир. с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,11-8,17 (м, 3H), 7,86 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,68-7,78 (м, 2H), 7,58-7,63 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,70-3,77 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,61-2,63 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,04 (т, 2H), 1,78-1,81 (м, 2H), 1,52 (к, 2H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 796 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

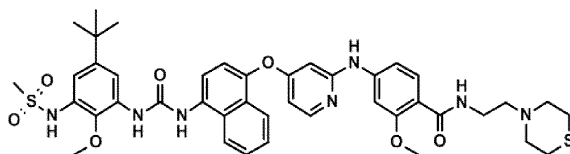
(k) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[2-(3,3-диметилморфолин-4-ил)этил]-2-метоксибензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,12-8,20 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,60-3,63 (м, 2H), 3,31 (к, 2H), 3,25 (с, 2H), 3,10 (с, 3H), 4H в DMSO, 1,27 (с, 9H), 0,94 (с, 6H).

Масса/заряд при LCMS 840 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

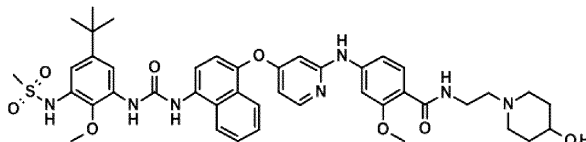
(l) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-(2-тиоморфолиноэтил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,12-8,19 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,37 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,68-2,69 (м, 4H), 2,63-2,64 (м, 4H), 2H в DMSO , 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 828 $(\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+).

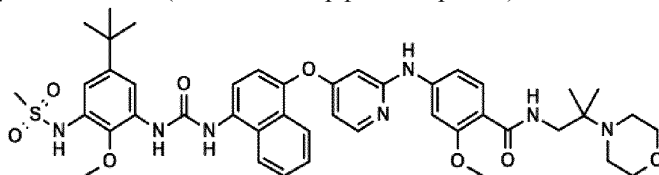
(m) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[2-(4-гидрокси-1-пиперидил)этил]-2-метоксибензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,23 (т, 1H), 8,11-8,19 (м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,43-3,48 (м, 1H), 2H в H_2O , 3,10 (с, 3H), 2,68-2,75 (м, 2H), 2,42 (т, 2H), 2,05 (т, 2H), 1,73-1,76 (м, 2H), 1,40 (к, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 826 $(\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+).

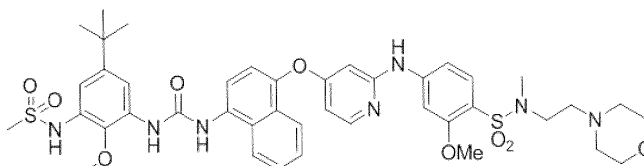
(n) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-(2-метил-2-морфолинопропил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,25 (т, 1H), 8,12-8,19 (м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,60-7,64 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (ушир. с, 4H), 3,26 (д, 2H), 3,10 (с, 3H), 4H в DMSO , 1,27 (с, 9H), 1,00 (с, 6H).

Масса/заряд при LCMS 840 $(\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+).

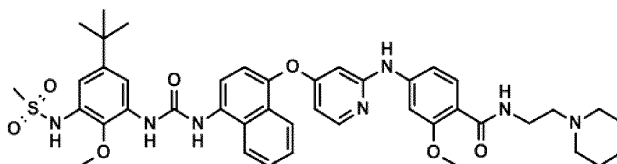
(o) 1-[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-[3-метокси-4-[метил-(2-морфолиноэтил)сульфамоил]анилино]-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевина



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,18-8,17 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,52-3,50 (м, 4H), 3,15-3,11 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,38 (т, 2H), 2,33-2,31 (м, 4H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 862 $(\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+); 860 $(\text{M}-\text{H})^-$ (ES^-).

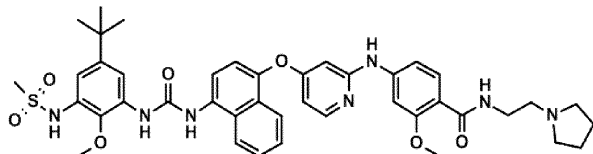
(p) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[2-(1-пиперидил)этил]бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,23 (т, 1H), 8,12-8,19 (м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 8,31 (с, 3H), 2H в H_2O , 3,10 (с, 3H), 2,30-2,43 (м, 6H), 1,47-1,58 (м, 4H), 1,35-1,46 (м, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 810 (M+H)⁺ (ES⁺).

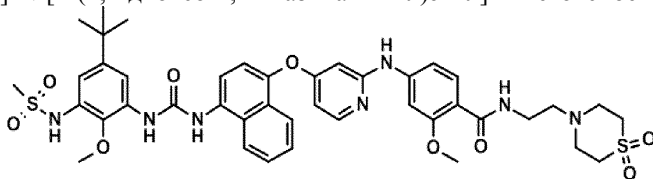
(q) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-(2-пирролидин-1-илэтил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,40 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,22 (т, 1H), 8,12-8,19 (м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2H в H₂O, 3,10 (с, 3H), 2,56 (т, 2H), 4H в DMSO, 1,71 (ушир. с, 4H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 796 (M+H)⁺ (ES⁺).

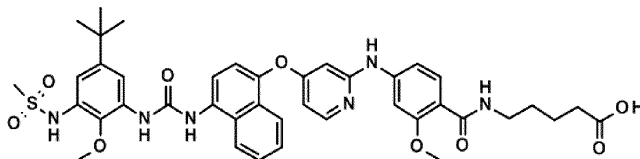
(г) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)этил]-2-метоксибензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,40 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,10-8,19 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,70-7,76 (м, 2H), 7,62 (т, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2H в H₂O, 3,10 (с, 3H), 3,05-3,14 (м, 4H), 2,93-3,01 (м, 4H), 2,65 (т, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 860 (M+H)⁺ (ES⁺).

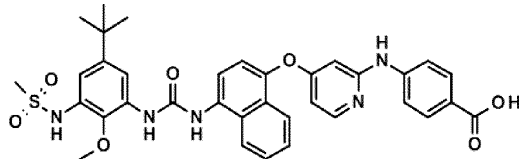
(s) 5-[[4-[[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]пентановая кислота



¹H ЯМР (гидрохлорида; 400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,67 (ушир. с, 1H), 9,52 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,12-8,15 (м, 2H), 8,02 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,70-7,74 (м, 2H), 7,62-7,65 (м, 1H), 7,41-7,44 (м, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,23 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,26 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,25 (т, 2H), 1,47-1,55 (м, 4H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (гидрохлорида) 799 (M+H)⁺ (ES⁺); 797 (M-H)⁻ (ES⁻).

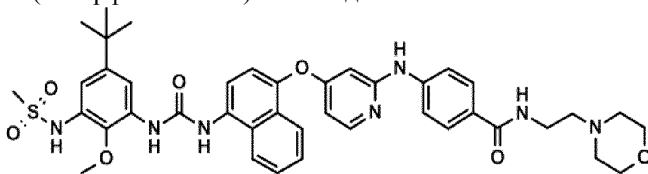
(t) 4-[[4-[[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]бензойная кислота



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,39 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,20-8,15 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,91-7,85 (м, 1H), 7,79 (д, 2H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,62 (дд, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 670 (M+H)⁺ (ES⁺); 668 (M-H)⁻ (ES⁻).

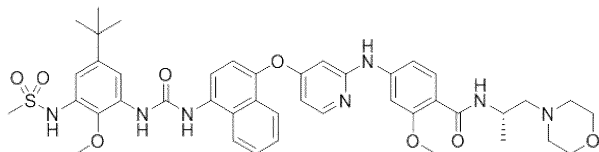
(у) 4-[[4-[[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-(2-морфолиноэтил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19-8,08 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,75-7,58 (м, 6H), 7,40 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,57 (т, 4H), 3,35 (д, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,43 (дд, 6H), 1,27 (с, 9H).

LCMS 782 (M+H)⁺ (ES⁺); 780 (M-H)⁻ (ES⁻).

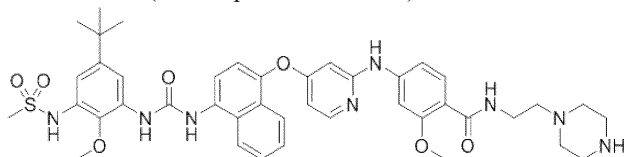
(v) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[(1S)-1-метил-2-морфолиноэтил]бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,74 (м, 2H), 7,60-7,64 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,01-4,08 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,54-3,60 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 2,39-2,43 (м, 5H), 2,31 (дд, 1H), 1,27 (с, 9H), 1,16 (д, 3H).

Масса/заряд при LCMS 826 (M+H)⁺ (ES⁺).

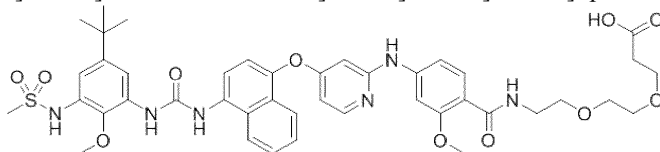
(w) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-(2-пиперазин-1-илэтил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,40 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,22 (т, 1H), 8,11-8,18 (м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,58-7,63 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 5H в воде, 3,09 (с, 3H), 2,72-2,74 (м, 3H), 2,42 (т, 2H), 2,35 (ушир. с, 4H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 811 (M+H)⁺ (ES⁺).

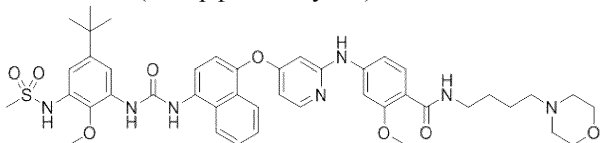
(x) 3-[2-[2-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этокси]этокси]пропионовая кислота



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,45 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,08-8,18 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,60-3,64 (м, 2H), 3,50-3,53 (м, 6H), 3,43 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,42-2,45 (м, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 859 (M+H)⁺ (ES⁺).

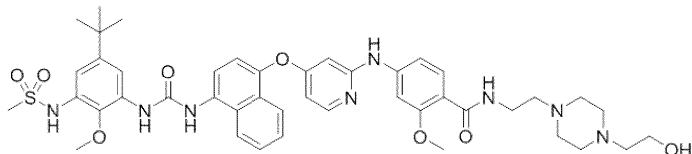
(y) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-(4-морфолинобутил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,95 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,68-7,73 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,54-3,56 (м, 4H), 3,26 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,25-2,32 (м, 6H), 1,43-1,53 (м, 4H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 840 (M+H)⁺ (ES⁺).

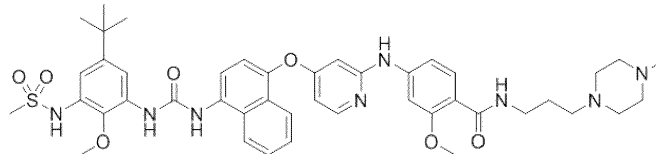
(z) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этил]-2-метоксибензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,22 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,37 (т, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,50 (к, 2H), 2H в H₂O, 3,10 (с, 3H), 2,37-2,44 (м, 12H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 855 (M+H)⁺ (ES⁺).

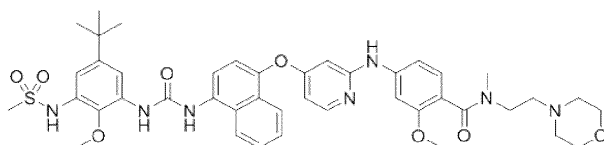
(aa) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,97 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 2H), 7,60-7,64 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2H в воде, 3,10 (с, 3H), 2,22-2,40 (м, 10H), 2,14 (с, 3H), 1,64 (к, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 839 (M+H)⁺ (ES⁺).

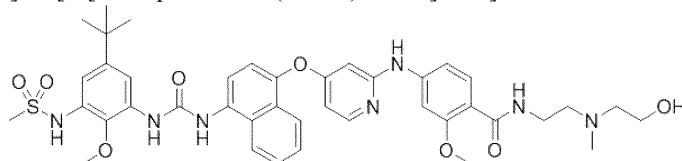
(ab) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-метил-N-(2-морфолиноэтил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,11-8,14 (м, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,38-7,40 (м, 2H), 7,21 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,97 (т, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,70 (с, 3H, ротамер 1), 3,69 (с, 3H, ротамер 2), 3,56-3,59 (м, 2H), 3,44-3,54 (м, 3H), 3,10-3,23 (ушир. с, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,93 (с, 3H, ротамер 1), 2,76 (с, 3H, ротамер 2), 2,38-2,48 (м, 3H), 2,26-2,38 (ушир. с, 1H), 2,10-2,19 (м, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 826 (M+H)⁺ (ES⁺).

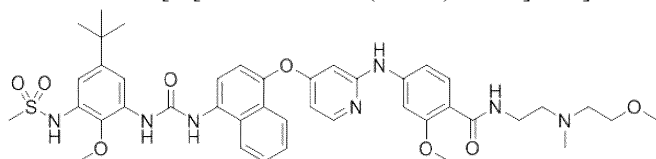
(ac) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этил]-2-метоксибензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,11-8,19 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,38 (т, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,51 (к, 2H), 2H в воде, 3,10 (с, 3H), 4H в DMSO, 2,24 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 800 (M+H)⁺ (ES⁺).

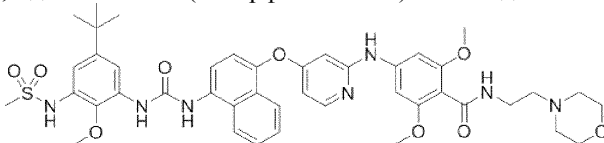
(ad) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этил]бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,11-8,19 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,44 (т, 2H), 2H в воде, 3,23 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,54-2,57 (м, 2H), 2H в DMSO, 2,24 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 814 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ae) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2,6-диметокси-N-(2-морфолиноэтил)бензамид

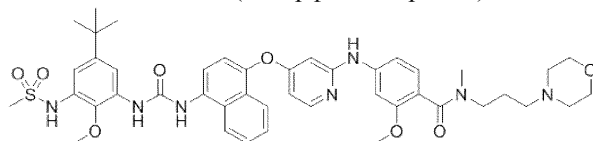


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,11-8,14 (м, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,93 (с, 2H), 6,62 (дд, 1H), 6,12 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (с, 6H), 3,55-3,57 (м, 4H), 3,23 (к, 2H), 3,10 (с, 3H),

2,34-2,40 (м, 6H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 842 (M+H)⁺ (ES⁺).

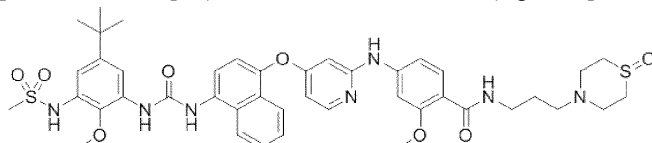
(af) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-метил-N-(3-морфолинопропил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 90°C) δ: 9,17 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,63-8,69 (м, 2H), 8,29 (д, 1H), 8,12-8,13 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,66-7,70 (м, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,18 (дд, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,56 (дд, 1H), 6,27 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,41-3,61 (ушир. м, 4H), 3,10 (с, 3H), 2,85 (ушир. с, 3H), 2,00-2,46 (ушир. м, 8H), 1,55-1,75 (ушир. м, 2H), 1,30 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 840 (M+H)⁺ (ES⁺).

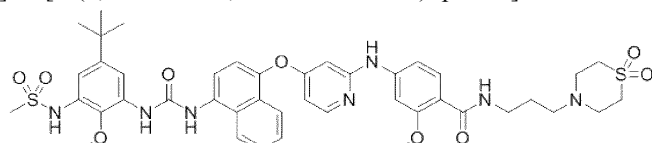
(ag) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[3-(1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)пропил]бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,18 (м, 3H), 7,98 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2H в воде, 3,10 (с, 3H), 2,81-2,90 (м, 4H), 2,62-2,73 (м, 4H), 2,40 (т, 2H), 1,67 (к, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 858 (M+H)⁺ (ES⁺).

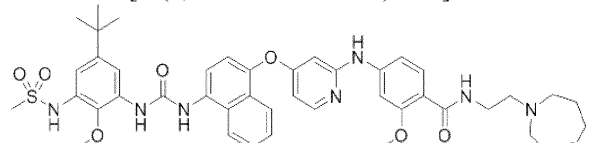
(ah) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[3-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)пропил]-2-метоксибензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,19 (м, 3H), 7,98 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 2H), 7,60-7,64 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2H в воде, 3,10 (с, 3H), 3,06-3,08 (м, 4H), 2,83-2,92 (м, 4H), 2H в DMSO, 1,66 (к, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 874 (M+H)⁺ (ES⁺).

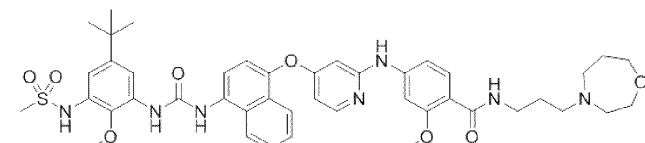
(ai) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[2-(1,4-оксазепан-4-ил)этил]бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,36 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,21 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,69 (т, 2H), 3,62-3,64 (м, 2H), 2H в воде, 3,10 (с, 3H), 2,67-2,70 (м, 4H), 2,62 (т, 2H), 1,81 (к, 2H), 1,27 (с, 9H).

LCMS 826 (M+H)⁺ (ES⁺).

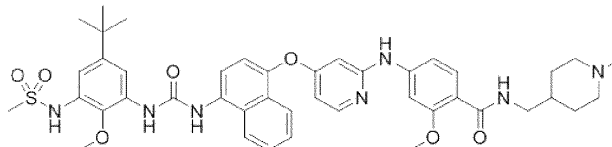
(aj) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[3-(1,4-оксазепан-4-ил)пропил]бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,19 (м, 3H), 7,98 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 2H), 7,60-7,64 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,66 (т, 2H), 3,58-3,60 (м, 2H), 2H в воде, 3,10 (с, 3H), 2,59-2,63 (м, 4H), 2H в DMSO, 1,78 (к, 2H), 1,64 (к, 2H), 1,27 (с, 9H).

LCMS 840 (M+H)⁺ (ES⁺).

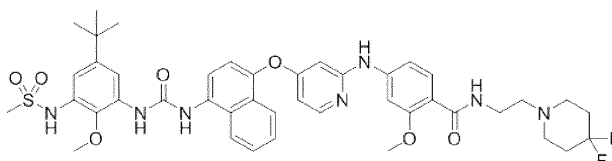
(ak) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[(1-метил-4-пиперидил)метил]бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,40 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,11-8,19 (м, 3H), 7,96 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,16 (т, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,74 (ушир. д, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,77-1,82 (м, 2H), 1,60 (ушир. д, 2H), 1,42-1,47 (ушир. м, 1H), 1,27 (с, 9H), 1,15-1,22 (м, 2H).

Масса/заряд при LCMS 810 (M+H)⁺ (ES⁺).

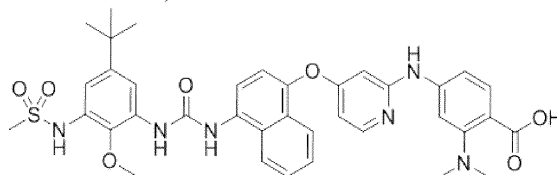
(al) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этил]-2-метоксибензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,19 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,39 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,54-2,64 (м, 6H), 1,92-2,01 (м, 4H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 846 (M+H)⁺ (ES⁺).

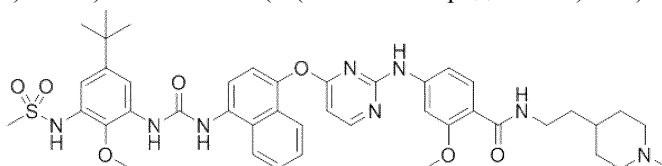
(am) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-(диметиламино)бензойная кислота



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,44 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,19-8,21 (м, 2H), 8,13 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,71 (с, 6H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 713 (M+H)⁺ (ES⁺).

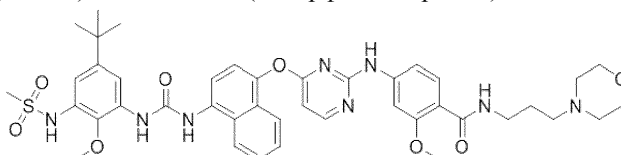
(an) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаген-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,77 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,16 (ушир. с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,84-7,88 (м, 2H), 7,67-7,71 (м, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,06 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,23 (к, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,70 (ушир. д, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,77 (т, 2H), 1,61 (д, 2H), 1,38 (к, 2H), 1,27 (с, 9H), 1,06-1,17 (м, 3H).

Масса/заряд при LCMS 825 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ao) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаген-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(3-морфолинопропил)бензамид

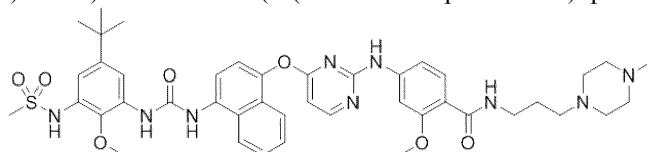


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,79 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,31

(д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,98-7,91 (ушир. м, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,11-7,05 (ушир. м, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,69 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,59-3,49 (м, 7H), 3,28-3,22 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,37-2,24 (м, 6H), 1,66-1,58 (м, 2H), 1,28 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 827 (M+H)⁺ (ES⁺); 825 (M-H)⁻ (ES⁻).

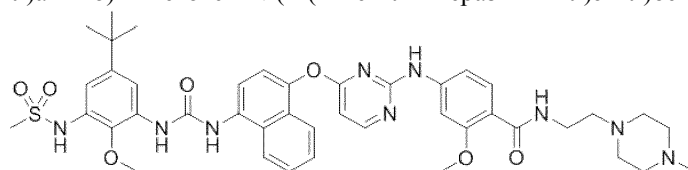
(ар) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,77 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,15 (ушир. с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,91 (т, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,67-7,71 (м, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,07 (ушир. д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,23 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,18-2,44 (ушир. м, 10H), 2,11 (с, 3H), 1,59 (к, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 840 (M+H)⁺ (ES⁺); 421 (M+2H)²⁺ (ES⁺).

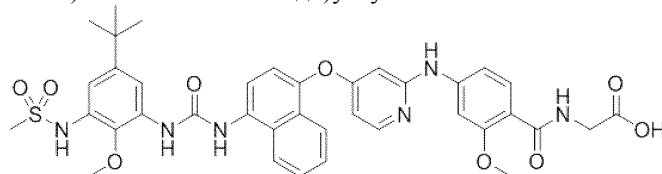
(aq) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,80 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,11-8,15 (м, 2H), 7,86 (д, 1H), 7,67-7,71 (м, 1H), 7,57-7,62 (м, 2H), 7,43 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,69 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 2H в воде, 3,10 (с, 3H), 2,24-2,42 (м, 10H), 2,14 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 826 (M+H)⁺ (ES⁺).

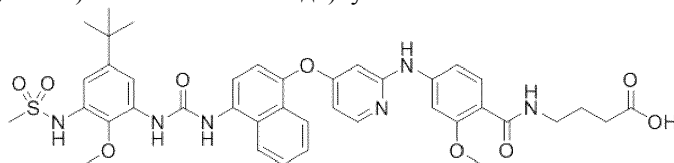
(ар) 2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)уксусная кислота



¹H ЯМР (гидрохлорида; 400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,61 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,33-8,39 (м, 2H), 8,13-8,19 (м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,23 (дд, 1H), 3,97 (д, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (гидрохлорида) 757 (M+H)⁺ (ES⁺).

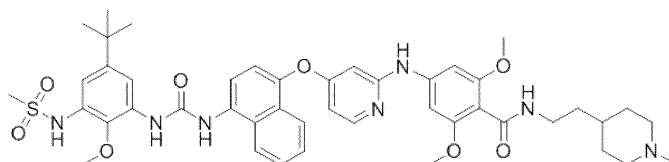
(as) 4-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)бутановая кислота



¹H ЯМР (гидрохлорида; 400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,57 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,70-7,74 (м, 2H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,42-7,44 (м, 2H), 7,13 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,28 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,25 (т, 2H), 1,73 (к, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (гидрохлорида) 785 (M+H)⁺ (ES⁺).

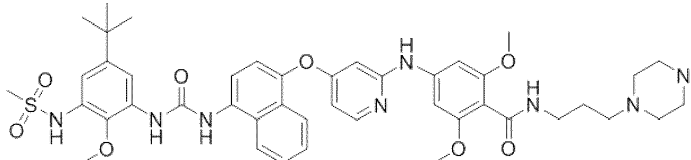
(at) 4-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2,6-диметокси-N-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,39 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (т, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,65-7,55 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,92 (с, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (с, 6H), 3,14 (к, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,79-2,66 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,86-1,69 (м, 2H), 1,70-1,57 (м, 2H), 1,41-1,29 (м, 3H), 1,27 (с, 9H), 1,17-0,98 (м, 2H).

Масса/заряд при LCMS 854 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

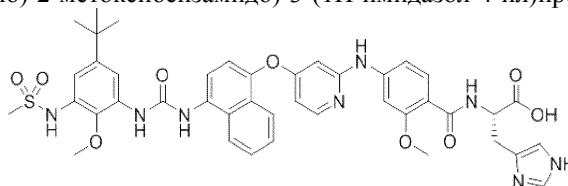
(au) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметокси-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,39 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,65-7,52 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,92 (с, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,12 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (с, 6H), 3,13 (к, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,48-2,14 (м, 10H), 2,11 (с, 3H), 1,56 (к, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 869 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

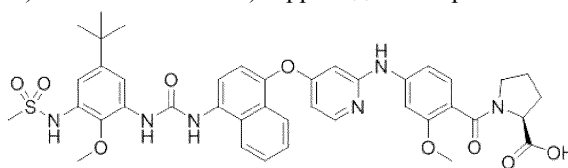
(av) (S)-2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)-3-(1H-имидазол-4-ил)пропионовая кислота



^1H ЯМР (дигидрохлорида; 400 МГц, DMSO- d_6) δ : 14,48 (с, 1H), 14,29 (с, 1H), 9,98 (ушир. с, 1H), 9,76 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,12-8,16 (м, 3H), 7,86 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 2H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,40-7,44 (м, 3H), 7,10 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,80 (к, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,18-3,31 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (дигидрохлорида) 837 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(aw) (S)-1-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензоил)пирролидин-2-карбоновая кислота

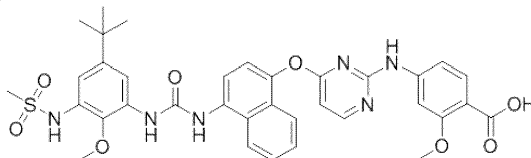


Смесь ротамеров 2:1.

^1H ЯМР (гидрохлорида; 400 МГц, DMSO- d_6) δ : 10,00 (ушир. с, 1H), 9,61 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,15-8,17 (м, 2H), 8,08 (д, 1H, основной ротамер), 8,07 (д, 1H, минорный ротамер), 7,86 (д, 1H), 7,71-7,75 (м, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,46 (д, 1H, основной ротамер), 7,45 (д, 1H, минорный ротамер), 7,18 (с, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,96-7,05 (м, 2H), 6,84 (д, 1H, основной ротамер), 6,79 (д, 1H, минорный ротамер), 6,26 (д, 1H), 4,33 (дд, 1H, основной ротамер), 4,04 (дд, 1H, минорный ротамер), 3,81 (с, 3H), 3,72 (с, 3H, основной ротамер), 3,71 (с, 3H, минорный ротамер), 3,49-3,56 (м, 2H, минорный ротамер), 3,23 (т, 2H, основной ротамер), 3,10 (с, 3H), 2,12-2,26 (м, 1H), 1,76-1,95 (м, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (гидрохлорида) 797 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(ax) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метоксибензойная кислота

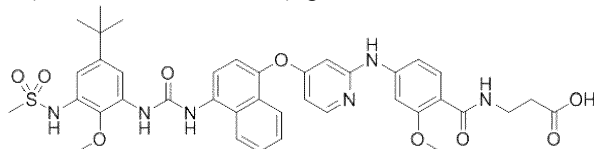


^1H ЯМР (натриевой соли; 400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,54 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 7,59-7,49 (м, 2H), 7,37 (д, 1H), 7,21-7,05 (м, 2H), 7,03 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,54 (д, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,22 (с, 9H).

-Ме затенен пиком воды 3,33 м.д.

Масса/заряд при LCMS (натриевой соли) 701 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 723 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ES^+).

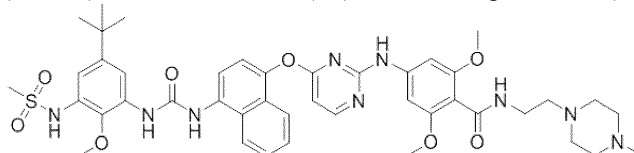
(ay) 3-(4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаген-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)пропионовая кислота



^1H ЯМР (гидрохлорида; 400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,76 (ушир. с, 1H), 9,55 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,27 (т, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,12-8,15 (м, 2H), 7,86 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,70-7,74 (м, 1H), 7,62-7,65 (м, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,77 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,48 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2H в H_2O , 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (гидрохлорида) 771 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(az) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаген-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2,6-диметокси-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензамид

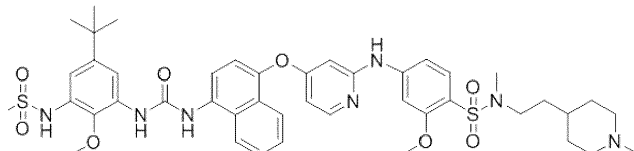


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,54 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,76-7,53 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,65 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,17 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,47-2,20 (м, 10H), 2,16 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

2x -ОМе затенен пиком воды.

Масса/заряд при LCMS 856 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

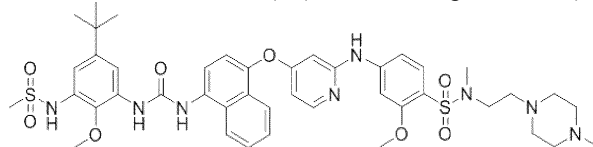
(ba) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаген-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метокси-N-метил-N-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)бензолсульфонамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,39 (с, 2H), 9,14 (ушир. с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,17-8,10 (м, 3H), 7,86 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,62-7,59 (м, 2H), 7,53 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 3,01 (т, 2H), 2,66-2,64 (м, 5H), 2,08 (с, 3H), 1,73 (т, 2H), 1,56-1,53 (м, 2H), 1,32 (к, 2H), 1,26 (с, 9H), 1,12-1,03 (м, 3H).

Масса/заряд при LCMS 874 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

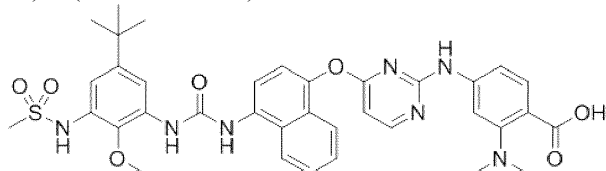
(bb) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаген-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метокси-N-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензолсульфонамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,39 (ушир. с, 2H), 9,13 (ушир. с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,18-8,16 (м, 2H), 8,11 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,63-7,59 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,11 (т, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,37 (т, 2H), 2,33-2,25 (м, 8H), 2,10 (с, 3H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 875,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

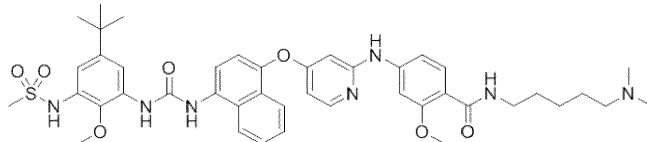
(be) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаген-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-(диметиламино)бензойная кислота



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,97 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 7,63-7,57 (м, 2H), 7,43 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 2,42 (с, 6H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 714 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

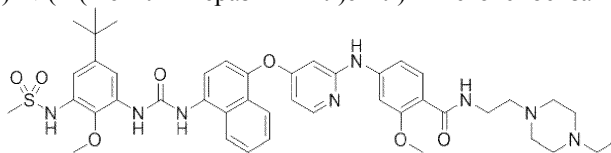
(bd) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаген-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(5-(диметиламино)пентил)-2-метоксибензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,13 (ушир. с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,11-8,18 (м, 3H), 7,94 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 2H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,25 (к, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,17 (т, 2H), 2,10 (с, 6H), 1,46-1,54 (м, 2H), 1,37-1,45 (м, 2H), 1,24-1,33 (м, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 812 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

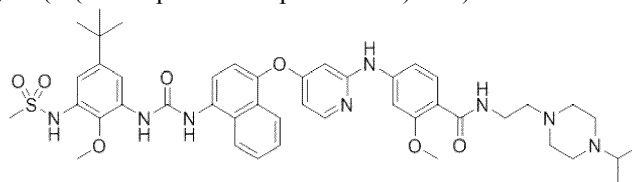
(be) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаген-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил)-2-метоксибензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,39 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,14 (ушир. с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,22 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,37 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,29-2,50 (м, 12H), 1,27 (с, 9H), 0,99 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 839 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

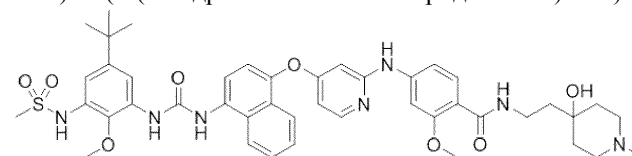
(bf) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаген-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил)-2-метоксибензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,39 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,23 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,58-7,63 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,16 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,37 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,58-2,64 (м, 2H), 2,34-2,51 (м, 9H), 1,27 (с, 9H), 0,97 (д, 6H).

Масса/заряд при LCMS 853 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

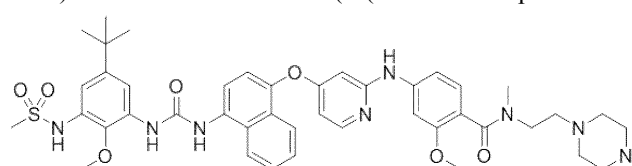
(bg) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаген-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)этил)-2-метоксибензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,39 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,13 (ушир. с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,21 (т, 1H), 8,11-8,17 (м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,37 (к, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,24-2,37 (м, 4H), 2,14 (с, 3H), 1,61 (т, 2H), 1,45-1,54 (м, 4H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 840 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(bh) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаген-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензамид

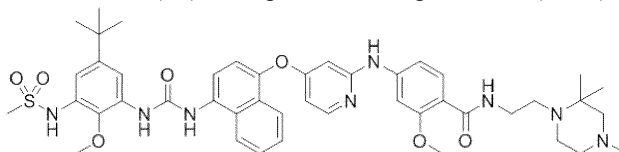


Смесь ротамеров 1:1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,38 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,11-8,13 (м, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,38-7,40 (м, 2H), 7,19-7,22 (м, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,96 (дд, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,12 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,70 (с, 3H, 1-й ротамер), 3,69 (с, 3H, 2-й ротамер), 3,48 (т, 1H), 3,10-3,21 (ушир. м, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,92 (с, 3H, 1-й ротамер), 2,76 (с, 3H, 2-й ротамер), 2,15-2,48 (ушир. м, 10H), 2,15 (с, 3H, 1-й ротамер), 2,08 (с, 3H, 2-й ротамер), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 839 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

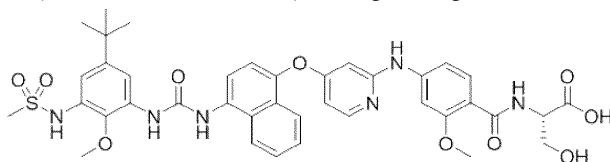
(bi) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(2,2,4-триметилпиперазин-1-ил)этил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,39 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,19 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2H в воде, 3,10 (с, 3H), 2,19-2,58 (ушир. м, 6H), 2,01-2,16 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,27 (с, 9H), 0,97 (с, 6H).

Масса/заряд при LCMS 853 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(bj) (S)-2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)-3-гидроксипропионовая кислота



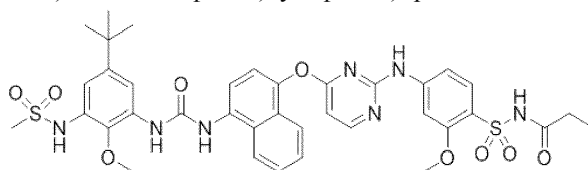
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,43 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,05-8,38 (ушир. м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,60-63 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 4,22-4,30 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,78-3,81 (м, 1H), 3,58-3,61 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 787 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

^1H ЯМР (натриевой соли; 400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,39 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,74-7,63 (м, 2H), 7,63-7,50 (м, 2H), 7,38 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 5,99 (с, 1H), 3,95-3,80 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 3,70 (с, 1H), 3,33-3,21 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,23 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (натриевой соли) 787 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(bk) N-((4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)сульфонил)пропионамид



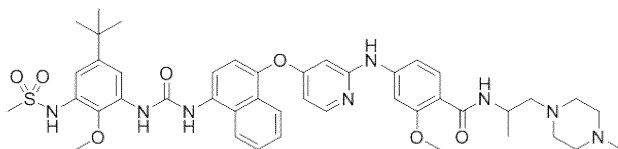
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 11,63 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,49-7,41 (м, 3H), 7,15-7,11 (м, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,14 (к, 2H), 1,27 (с, 9H), 0,84 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 792 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 790 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-).

^1H ЯМР (натриевой соли; 400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,60 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,19-7,91 (м, 2H), 7,84 (дд, 1H), 7,71-7,63 (м, 1H), 7,63-7,52 (м, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,61 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 1,89 (к, 2H), 1,26 (с, 9H), 0,84 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS (натриевой соли) 792 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

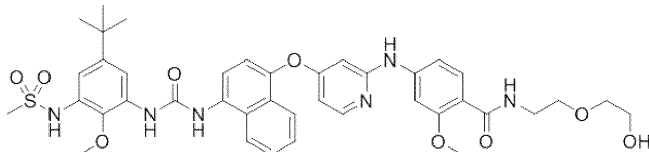
(bl) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(1-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-2-ил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,39 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,16-8,19 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,97-4,03 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,21-2,43 (м, 10H), 2,14 (с, 3H), 1,27 (с, 9H), 1,15 (д, 3H).

Масса/заряд при LCMS 839 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

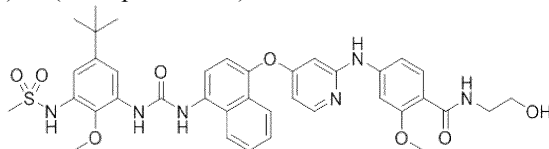
(bm) 4-((4-((4-(3-(5-(tert-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-2-метоксибензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,39 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,16-8,19 (м, 2H), 8,10-8,13 (м, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,58-7,64 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,62 (т, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,51-3,55 (м, 4H), 3,42-3,47 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 787 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

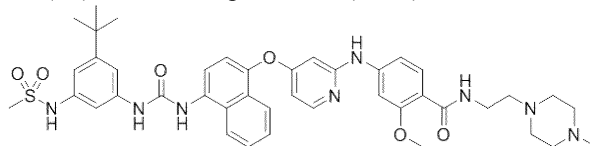
(bn) 4-((4-((4-(3-(5-(tert-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)-2-метоксибензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,39 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,16-8,19 (м, 2H), 8,08-8,13 (м, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,59-7,64 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,77 (т, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,50 (к, 2H), 2H в воде, 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 743 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

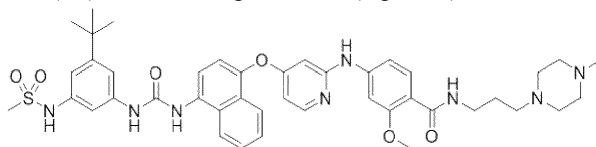
(bo) 4-((4-((4-(3-(3-(tert-Бутил)-5-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,68 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,20-8,23 (м, 2H), 8,17 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,24 (дд, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 2H в воде, 3,01 (с, 3H), 2,22-2,50 (м, 10H), 2,17 (с, 3H), 1,28 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 795 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

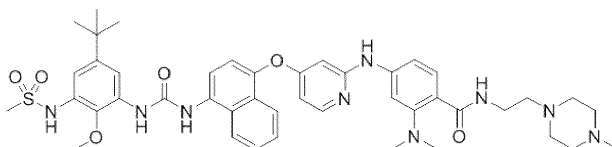
(bp) 4-((4-((4-(3-(3-(tert-Бутил)-5-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,68 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,98 (т, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,69-7,72 (м, 2H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,22 (дд, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,27 (к, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,19-2,46 (м, 10H), 2,13 (с, 3H), 1,63 (к, 2H), 1,28 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 809 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

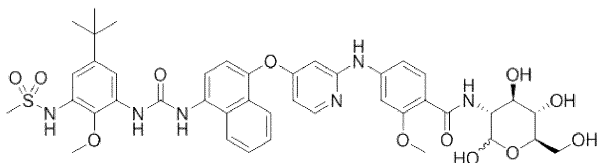
(bq) 4-((4-((4-(3-(5-(tert-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-(диметиламино)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,49 (т, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,10-9,17 (м, 2H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,11-8,16 (м, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,68-7,73 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,39-7,43 (м, 2H), 7,03 (д, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,38 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,62 (с, 6H), 2,20-2,48 (м, 10H), 2,15 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 838 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

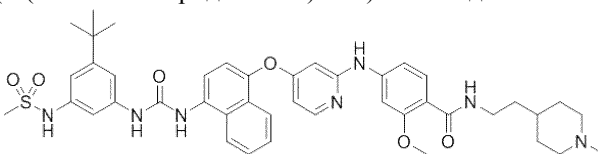
(br) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-((3R,4R,5S,6R)-2,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,46 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,13-8,19 (м, 3H), 7,98 (д, 1H), 7,79-7,88 (м, 2H), 7,70-7,74 (м, 1H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,59 (ушир. с, 1H), 6,19 (с, 1H), 5,08 (д, 1H - основной аномер), 4,64 (с, 1H - минорный аномер), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,81-3,87 (м, 1H), 3,60-3,71 (м, 2H), 3,44-3,54 (м, 2H), 3,13-3,21 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 861 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

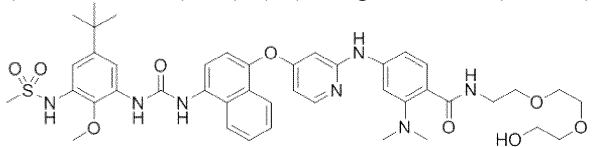
(bs) 4-((4-((4-(3-(3-(трет-Бутил)-5-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,63 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,93 (т, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,68-7,72 (м, 2H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,22 (дд, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,28 (к, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,71 (д, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,79 (т, 2H), 1,64 (д, 2H), 1,42 (к, 2H), 1,28 (с, 9H), 1,09-1,22 (м, 3H).

Масса/заряд при LCMS 794 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

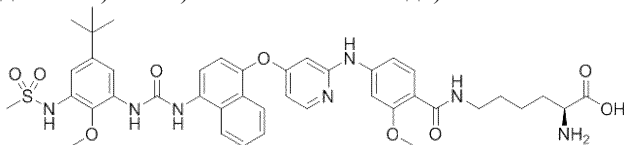
(bt) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-(диметиламино)-N-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,44 (т, 1H), 9,39 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,11-8,16 (м, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,67-7,73 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,03 (д, 1H), 6,64 (м, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,57 (т, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,41-3,55 (м, 12H), 3,10 (с, 3H), 2,62 (с, 6H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 844 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

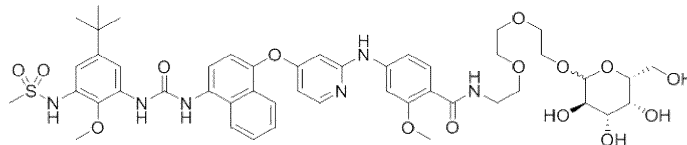
(bu) (S)-2-амино-6-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)гексановая кислота



^1H ЯМР (дигидрохлорида; 400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,23 (ушир. с, 1H), 9,88 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,39-8,40 (м, 3H), 8,11-8,16 (м, 3H), 8,07 (т, 1H), 8,07-8,48 (ушир. м, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,69-7,76 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,03-7,05 (м, 2H), 6,82 (дд, 1H), 6,35 (с, 1H), 3,83-3,91 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,26 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 1,77-1,88 (м, 2H), 1,35-1,58 (м, 4H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (дигидрохлорида) 414 (M+2H)²⁺ (ES⁺).

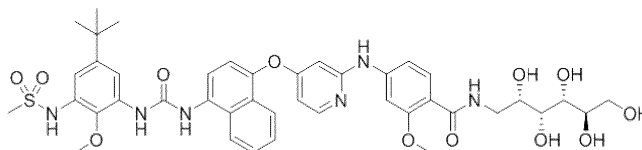
(bv) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(2-(2-(((3R,4S,5R,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,40 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,07-8,20 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,78 (м, 2H), 7,60-7,64 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,82 (д, 1H), 4,68 (д, 1H), 4,51-4,56 (м, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,10 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,49-3,62 (м, 12H), 3,38-3,46 (м, 2H), 3,20-3,29 (м, 3H), 3,09 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 993 (M+H)⁺ (ES⁺).

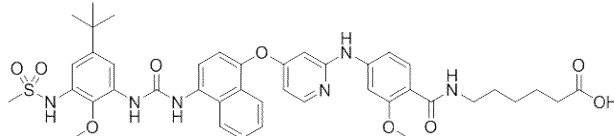
(bw) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,40 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,19 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,60-7,64 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,92 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,40 (т, 2H), 4,33 (т, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,67-3,72 (м, 1H), 3,47-3,67 (м, 4H), 3,37-3,45 (м, 2H), 3,17-3,23 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 863 (M+H)⁺ (ES⁺).

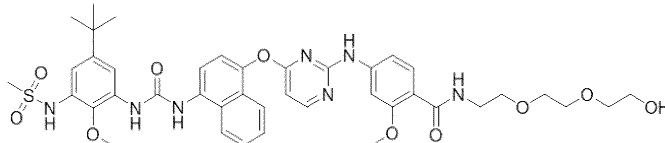
(bx) 6-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)гексановая кислота



¹H ЯМР (гидрохлорида; 400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,96 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,10-8,17 (м, 3H), 8,02 (т, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,70-7,75 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,06 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,25 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,21 (т, 2H), 1,46-1,56 (м, 4H), 1,24-1,34 (м, 11H).

Масса/заряд при LCMS (гидрохлорида) 813 (M+H)⁺ (ES⁺).

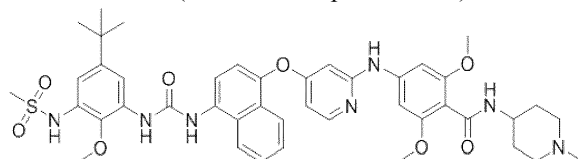
(by) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)-2-метоксибензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,79 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,04 (дд, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,71-7,67 (д, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,43 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,10 (ушир. д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 4,56 (т, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,60-3,45 (м, 11H), 3,42-3,36 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 832 (M+H)⁺ (ES⁺); 830 (M-H)⁻ (ES⁻).

(bz) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметокси-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид

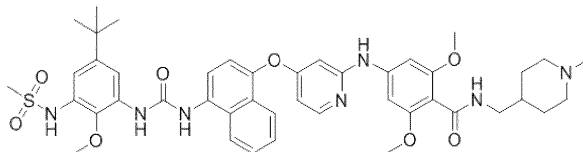


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 1H), 9,14 (ушир. с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,78-7,66 (м, 2H), 7,66-7,57 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,92 (с, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (с, 6H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,75-

2,61 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,98-1,83 (м, 2H), 1,77-1,64 (м, 2H), 1,52-1,35 (м, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 826 (M+H)⁺ (ES⁺).

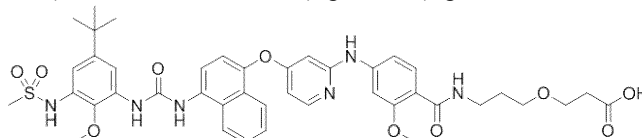
(ca) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметокси-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,21-8,04 (м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,93 (с, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,60 (с, 6H), 3,06 (с, 3H), 2,98 (т, 2H), 2,79-2,68 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,85-1,72 (м, 2H), 1,71-1,59 (м, 2H), 1,47-1,32 (м, 1H), 1,27 (с, 9H), 1,19-1,04 (м, 2H).

Масса/заряд при LCMS 840 (M+H)⁺ (ES⁺).

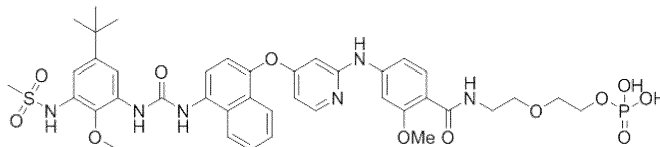
(cb) 3-(3-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)пропокси)пропионовая кислота



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,08-10,01 (ушир. с, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,16-8,18 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 8,00 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,72 (м, 2H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,59 (т, 2H), 3,43 (т, 2H), 3,30 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,44 (д, 2H), 1,71 (к, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 829 (M+H)⁺ (ES⁺).

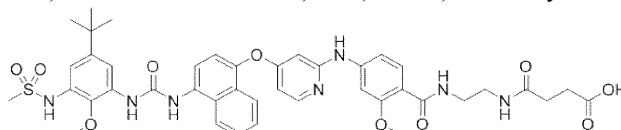
(cc) 2-(2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этоксипропионовая кислота



¹H ЯМР (натриевой соли; 400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,99 (ушир. с, 1H), 9,30 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,13-8,08 (м, 3H), 7,83 (дд, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,15 (ушир. с, 1H), 7,07 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,86-3,80 (м, 5H), 3,56-3,39 (м, 9H), 3,08 (с, 3H), 1,25 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (натриевой соли) 867 (M+H)⁺ (ES⁺).

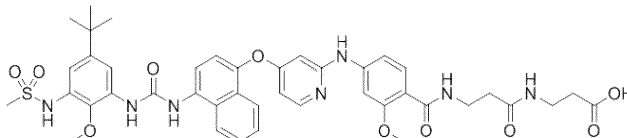
(cd) 4-((2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этил)амино)-4-оксобутановая кислота



¹H ЯМР (гидрохлорида; 400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,81 (ушир. с, 1H), 9,57 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,11-8,17 (м, 4H), 8,01 (т, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,70-7,74 (м, 1H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,26 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,30-3,37 (м, 2H), 3,16-3,25 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,44 (т, 2H), 2,33 (т, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (гидрохлорида) 842 (M+H)⁺ (ES⁺).

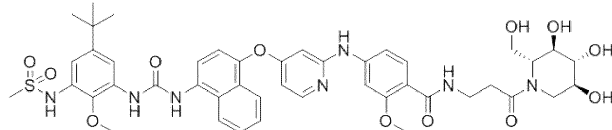
(ce) 3-(3-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)пропанамидо)пропионовая кислота



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,64 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,23 (т, 1H), 8,16-8,18 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 8,02 (т, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,44 (к, 2H), 3,25 (к, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,29-2,35 (м, 4H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 842 (M+H)⁺ (ES⁺).

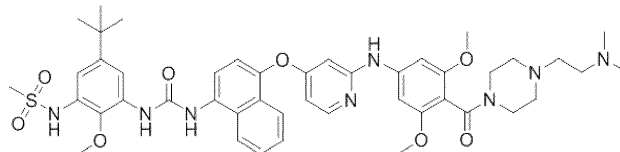
(cf) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(3-оксо-3-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пропил)бензамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 333 К) δ 9,27 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,24 (т, 1H), 8,16-8,14 (м, 2H), 8,07 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,22 (д, 1H), 5,00 (ушир. с, 1H), 4,79 (ушир. с, 2H), 4,53 (ушир. с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,65-3,49 (м, 7H), 3,09 (с, 3H), 3,68-3,65 (м, 2H), 1,28 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 916,4 (M+H)⁺ (ES⁺); 914,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

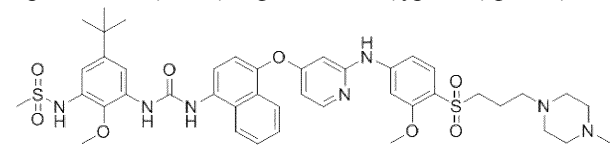
(eg) N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-((4-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперазин-1-карбонил)-3,5-диметоксифенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,41 (с, 1H), 9,18 (ушир. с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,76-7,66 (м, 1H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,98 (с, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,63 (с, 6H), 3,58-3,47 (ушир. м, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,08-3,04 (ушир. м, 2H), 2,41-2,21 (м, 8H), 2,11 (с, 6H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 869 (M+H)⁺ (ES⁺).

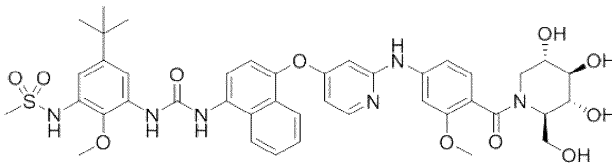
(ch) N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)сульфонил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,50 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 9,15 (ушир. с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,20-8,18 (м, 2H), 8,13 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,65-7,55 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,30-3,26 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,34-2,13 (м, 10H), 2,10 (с, 3H), 1,58 (к, 2H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 860 (M+H)⁺ (ES⁺); 858 (M-H)⁻ (ES⁻).

(ci) N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид

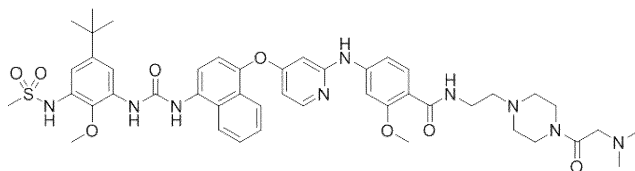


Смесь ротамеров.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ: 9,13 (с, 1H), 8,65-8,88 (м, 2H), 8,58 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,65-7,69 (м, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,17 (дд, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,55 (дд, 1H), 6,29 (д, 1H), 4,83 (ушир. с, 1H), 4,56 (ушир. с, 1H), 4,49 (ушир. с, 1H), 3,98-4,28 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,53-3,76 (м, 6H), 3,72 (с, 3H), 3,32 (д, 1H), 3,07 (с, 3H), 1,30 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 845 (M+H)⁺ (ES⁺).

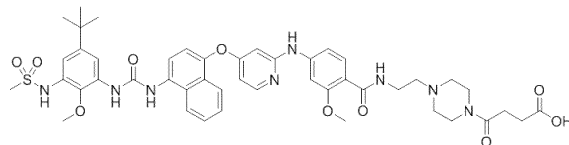
(cj) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил)этил)-2-метоксибензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,41 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,20 (ушир. с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,21 (т, 1H), 8,16-8,17 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,6-7,73 (м, 1H), 7,58-7,63 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,55 (ушир. с, 2H), 3,46 (ушир. с, 2H), 3,40 (к, 2H), 3,08 (с, 3H), 3,05 (с, 2H), 2,48 (т, 2H), 2,42 (ушир. с, 2H), 2,38 (ушир. с, 2H), 2,17 (с, 6H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 897 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

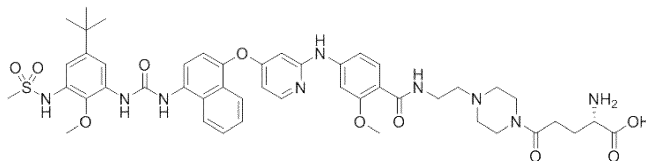
(ск) 4-(4-(2-(4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этил)пиперазин-1-ил)-4-оксобутановая кислота



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,50 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,21 (т, 1H), 8,11-8,17 (м, 3H), 7,86 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,43-3,52 (м, 6H), 2H в воде, 3,06 (с, 3H), 2,33-2,47 (м, 8H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 911 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

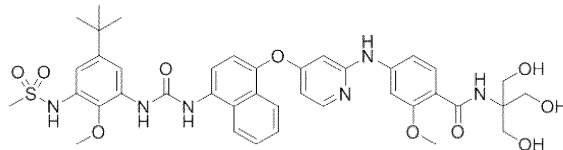
(сл) (S)-2-амино-5-(4-(2-(4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этил)пиперазин-1-ил)-5-оксопентановая кислота



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,51 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,11-8,21 (м, 4H), 7,86 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,29 (ушир. с, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 8H в воде, 3,10 (с, 3H), 2,33-2,55 (м, 7H), 1,82-1,95 (м, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 940 ($M+H$) $^+$ (ES^+), 471 ($M+2H$) $^{2+}$ (ES^+).

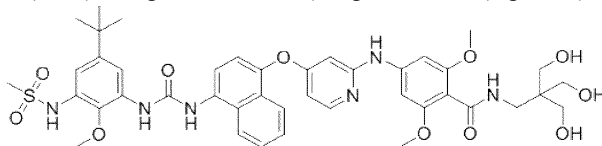
(см) 4-(4-(2-(4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)-2-метоксибензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,41 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,17-8,19 (м, 2H), 8,13 (д, 1H), 7,81-7,87 (м, 2H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,60-7,63 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,24-7,25 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 5,05 (т, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,58 (д, 6H), 3,09 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 803 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

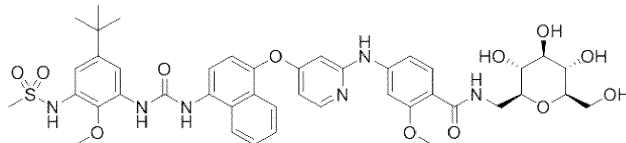
(сн) 4-(4-(2-(4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил)-2,6-диметоксибензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,41 (с, 1H), 9,11 (ушир. с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,23-8,06 (м, 3H), 7,91 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,98 (с, 2H), 6,62 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 4,29 (т, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,64 (с, 6H), 3,30 (д, 6H), 3,13-2,95 (м, 5H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 847 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

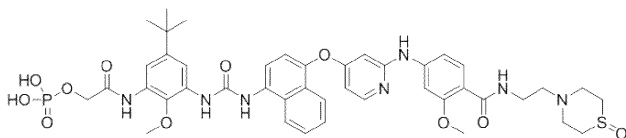
(co) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,41 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,24 (т, 1H), 8,16-8,18 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 5,14 (д, 1H), 4,96 (д, 1H), 4,92 (д, 1H), 4,53 (т, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,67-3,77 (м, 2H), 3,41-3,47 (м, 1H), 3,24-3,30 (м, 1H), 3,12-3,20 (м, 3H), 3,08 (с, 3H), 2,97-3,06 (м, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 875 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

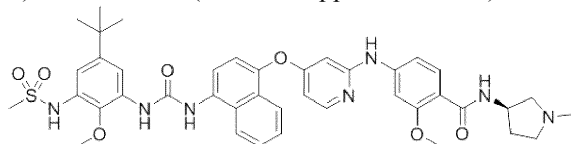
(cp) 2-((5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-(3-метокси-4-((1-оксидотиоморфолино)этил)карбамоил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)фенил)амино)-2-оксоэтилдигидрофосфат



^1H ЯМР (аммонийной соли; 400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,51 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,37-8,30 (м, 1H), 8,20-8,08 (м, 4H), 7,86 (д, 2H), 7,73 (дд, 2H), 7,65-7,53 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,37-4,29 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,39 (д, 2H), 3,00-2,84 (м, 4H), 2,78-2,68 (м, 4H), 2,60-2,54 (м, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (аммонийной соли) 904 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

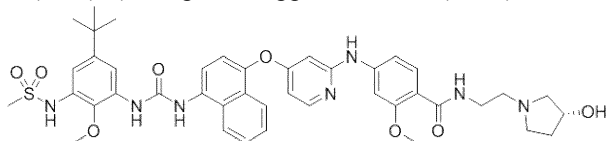
(cq) (R)-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,16-8,19 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,70-7,73 (м, 2H), 7,59-7,63 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,31-4,39 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,59-2,67 (м, 2H), 2,41 (дд, 1H), 2,31 (к, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,41-2,23 (м, 1H), 1,57-1,65 (м, 1H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 782 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

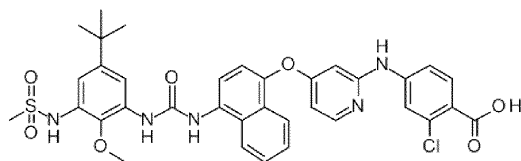
(cr) (R)-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этил)-2-метоксибензамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,11-8,22 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,77 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,65-6,66 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2H в воде, 3,10 (с, 3H), 2,71-2,74 (м, 1H), 2,63 (к, 1H), 2H в DMSO, 2,42-2,46 (м, 1H), 2,37 (д, 1H), 1,96-2,04 (м, 1H), 1,51-1,62 (м, 1H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 812 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

(cs) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-хлорбензойная кислота

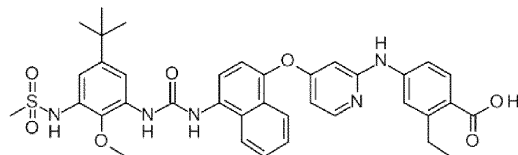


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,48 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,23-8,15 (м, 2H),

8,12 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,76-7,66 (м, 2H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 704/706 (M+H)⁺ (ES⁺).

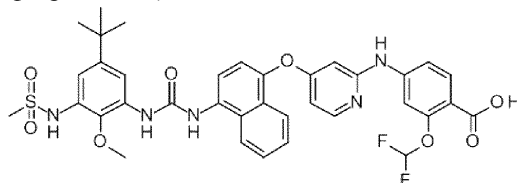
(ct) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-этилбензойная кислота



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,26 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,11-8,19 (м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 2H), 7,39-7,43 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,16 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,89 (к, 2H), 1,27 (с, 9H), 1,11 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 698 (M+H)⁺ (ES⁺).

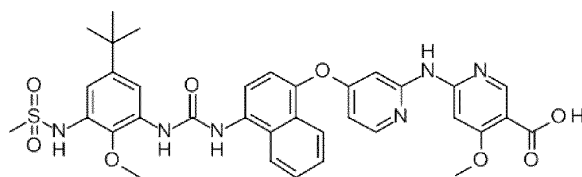
(cu) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-(дифторметокси)бензойная кислота



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,47 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 9,14 (ушир. с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,17-8,18 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,68-7,72 (м, 2H), 7,59-7,65 (м, 2H), 7,47 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,09 (т, J=76,2 Гц, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 736 (M+H)⁺ (ES⁺).

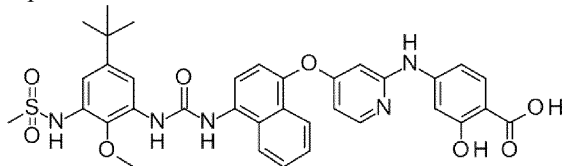
(cv) 6-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-4-метоксипиридин-3-карбоновая кислота



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,29 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,75-7,64 (м, 1H), 7,64-7,52 (м, 2H), 7,37 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,50 (дд, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 701 (M+H)⁺ (ES⁺).

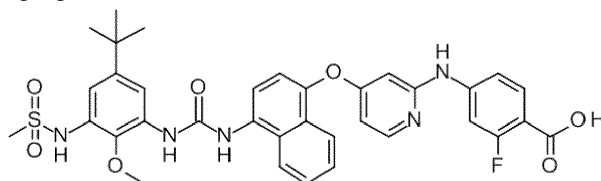
(cw) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-гидроксibenзойная кислота



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,43 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,82 (дд, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 686 (M+H)⁺ (ES⁺).

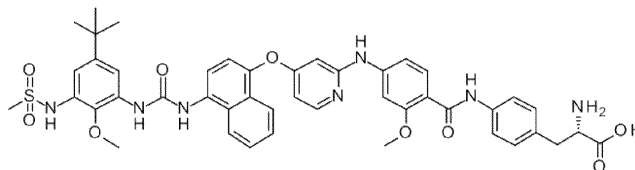
(cx) 4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-фторбензойная кислота



¹H ЯМР (гидрохлорида; 400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,60 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,85-7,91 (м, 2H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,60-7,64 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (гидрохлорида) 688 (M+H)⁺ (ES⁺).

(су) (2S)-2-амино-3-[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]фенил]пропионовая кислота

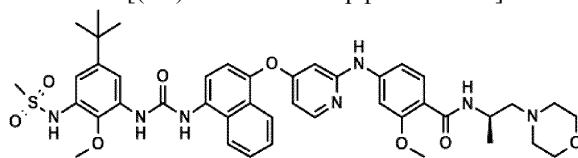


¹H ЯМР (дигидрохлорида; 400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,89 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 7,97-8,44 (ушир. м, 2H), 8,35 (д, 1H), 8,15-8,21 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,60-7,73 (м, 6H), 7,41 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,22 (д, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,06-4,14 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,02-3,14 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

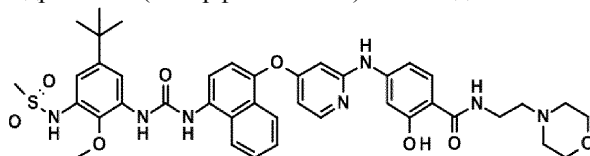
Масса/заряд при LCMS (дигидрохлорида) 862 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 18. Приводимые ниже соединения получают способами, аналогичными способом, описанным выше.

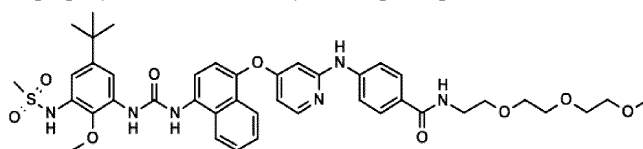
(а) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[(1R)-1-метил-2-морфолиноэтил]бензамид



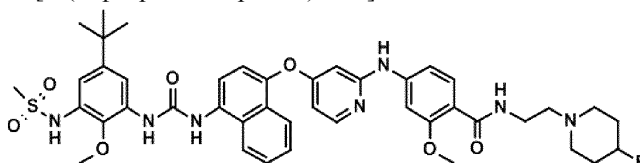
(b) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-гидрокси-N-(2-морфолиноэтил)бензамид



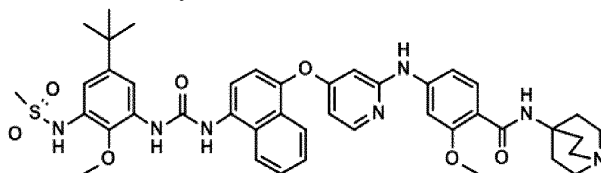
(с) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этил]бензамид



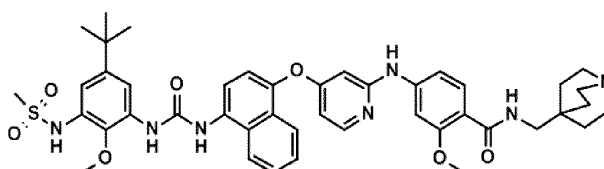
(d) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-N-[2-(4-фтор-1-пиперидил)этил]-2-метоксибензамид



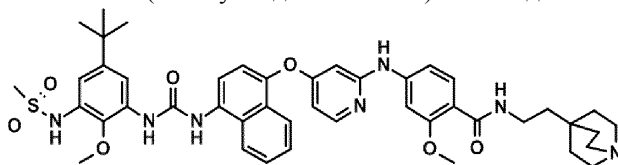
(е) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-хинуклидин-4-илбензамид



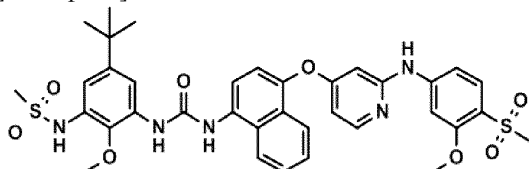
(f) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-(хинуклидин-4-илметил)бензамид



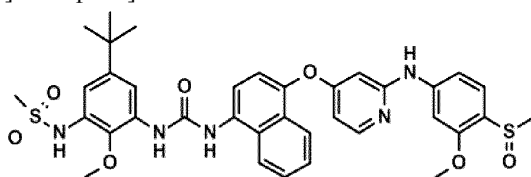
(g) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-(2-хинуклидин-4-илэтил)бензамид



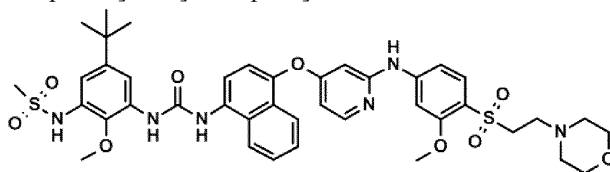
(h) 1-[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-(3-метокси-4-метилсульфониланилино)-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевина



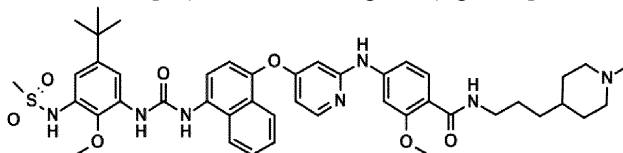
(i) 1-[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-(3-метокси-4-метилсульфиниланилино)-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевина



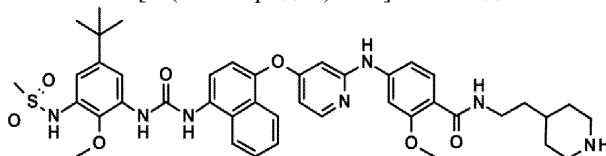
(j) 1-[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]-3-[4-[[2-[3-метокси-4-(2-морфолиноэтилсульфонил)анилино]-4-пиридил]окси]-1-нафтил]мочевина



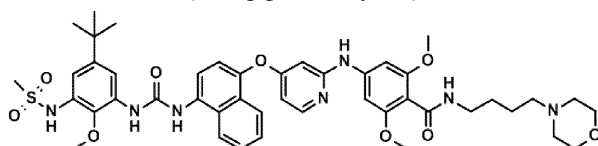
(k) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[3-(1-метил-4-пиперидил)пропил]бензамид



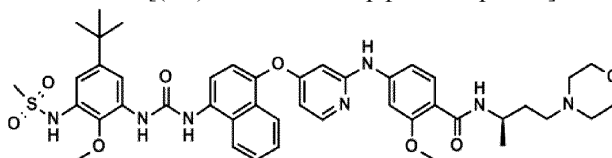
(l) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[2-(4-пиперидил)этил]бензамид



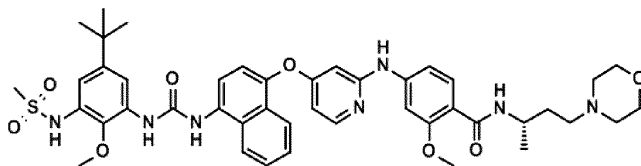
(m) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2,6-диметокси-N-(4-морфолинобутил)бензамид



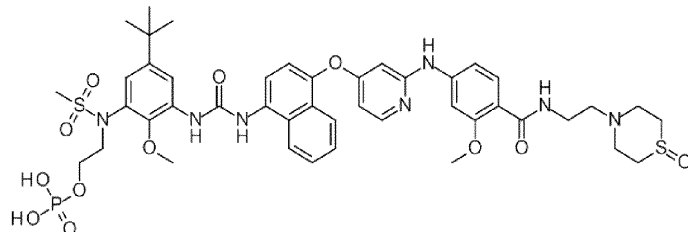
(n) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[(1R)-1-метил-3-морфолинопропил]бензамид



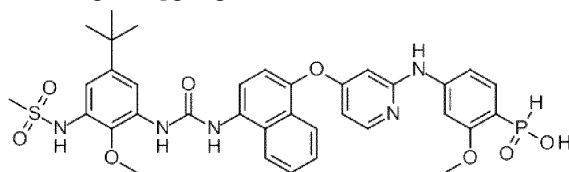
(o) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метокси-N-[(1S)-1-метил-3-морфолинопропил]бензамид



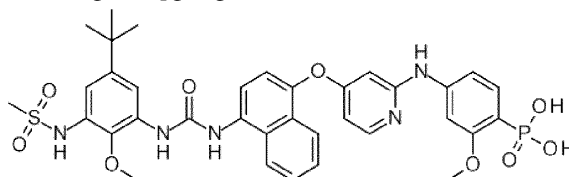
(p) 2-[5-трет-Бутил-2-метокси-3-[[4-[[2-[3-метокси-4-[2-(1-оксо-1,4-тиазиан-4-ил)этилкарбамоил]анилино]-4-пиридил]окси]-1-нафтил]карбамоиламино]-N-метилсульфониланилино]этилдигидрофосфат



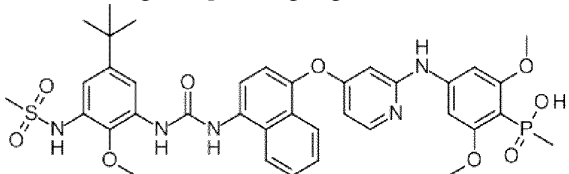
(q) [4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]фосфиновая кислота



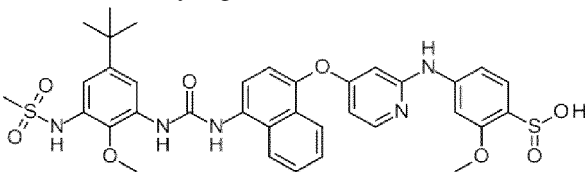
(r) [4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]фосфоновая кислота



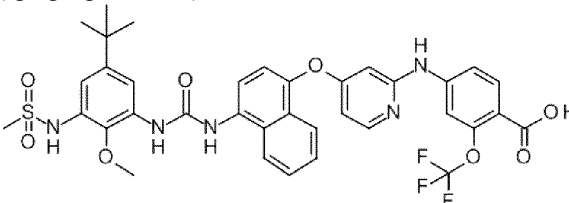
(s) [4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2,6-диметоксифенил]метилфосфиновая кислота



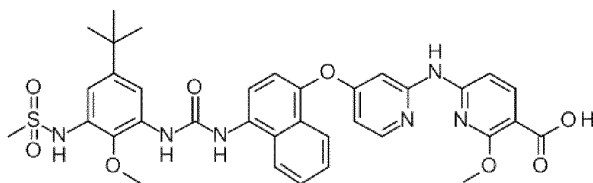
(t) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензолсульфиновая кислота



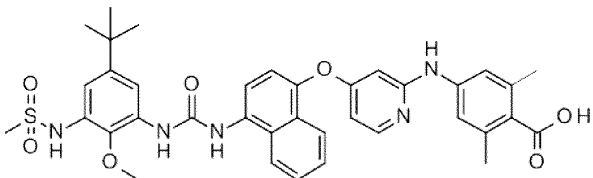
(u) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-(трифторметокси)бензойная кислота



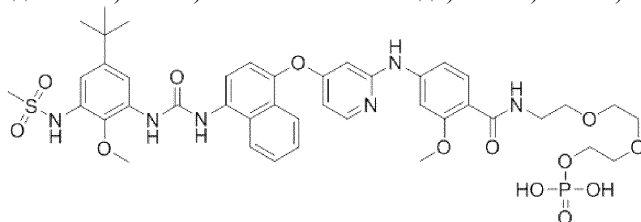
(v) 6-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксипиридин-3-карбоновая кислота



(w) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2,6-диметилбензойная кислота



Пример 19. 2-(2-(2-(4-((4-(3-(5-трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этоксидиэтилдигидрофосфат



(i) Бензил-(2-(2-(2-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)этоксидиэтил)карбамат.

ди-трет-Бутилдигидрофосфамидит (1,6 мл, 5,75 ммоль) добавляли в раствор бензил-(2-(2-(2-гидроксиэтоксидиэтил)карбамата (1,1 г, 3,88 ммоль) и 5-метил-1Н-тетразола (700 мг, 8,33 ммоль) в THF (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли H₂O₂ (1,6 мл, 15,66 ммоль). Через 10 мин охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Добавляли Na₂SO₃ (20 мл 10% мас./мас. раствора в воде) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь разделяли между этилацетатом (25 мл) и водой (20 мл). Органические фракции разделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Compaion (колонка 40 г, 0-100% этилацетат в изогексане) с получением указанного в подзаголовке соединения (1,2 г) в виде прозрачного бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45-7,29 (м, 5H), 5,37 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,12-4,03 (м, 2H), 3,71 (ддд, 2H), 3,68-3,60 (м, 4H), 3,58 (т, 2H), 3,41 (к, 2H), 1,49 (с, 18H).

(ii) 2-(2-(2-Аминоэтоксидиэтил)-ди-трет-бутилфосфат 5% Pd-C, J&M type 39, 50% мас./мас. паста с водой (0,3 г) добавляли в раствор продукта после этапа (i) выше (1,2 г, 2,52 ммоль) в EtOH (10 мл) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (500 кПа) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали (Whatmans GF/F) и фильтрат выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (0,8 г) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,22-3,98 (м, 2H), 3,79-3,60 (м, 6H), 3,60-3,42 (м, 2H), 2,92 (т, 2H), 1,50 (с, 18H).

Масса/заряд при LCMS 342 (M+H)⁺ (ES⁺); без хромофора.

(iii) ди-трет-Бутил-(2-(2-(2-(4-((4-(3-(5-трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этоксидиэтилфосфат.

В раствор гидрохлорида 4-((4-(3-(5-трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (см. пример 1 выше; 600 мг, 0,815 ммоль), продукта после этапа (ii) выше (380 мг, 1,113 ммоль) и основания Хунига (500 мкл, 2,86 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли HATU (450 мг, 1,183 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в воду (100 мл) и повторно разделяли 10% MeOH:DCM (6×100 мл). Органические фракции разделяли, собирали, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали до коричневой камеди. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 г, 2% MeOH:DCM до 10%) с получением указанного в подзаголовке соединения (510 мг) в виде бесцветной пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,24-8,04 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (с, 1H), 3,99-3,89 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,67-3,47 (м, 8H), 3,47-3,38 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 1,39 (с, 18H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 967 (M+H-tBu)⁺ (ES⁺).

(iv) 2-(2-(2-(4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этокси)этил-ди-гидрофосфат.

В раствор продукта после этапа (iii) выше (510 мг, 0,439 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч.

Растворители выпаривали и из остатка формировали азеотропную смесь с толуолом. Неочищенный продукт наносили на колонку SCX (10 г) в MeOH. Колонку промывали MeOH, а затем продукт элюировали 0,7М аммиаком в MeOH. Богатые продуктом фракции концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде аммонийной соли (380 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,66 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,24-8,03 (м, 4H), 7,85 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,72-7,64 (м, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,48-7,34 (м, 2H), 7,26 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,80-3,69 (м, 4H), 3,53 (с, 3H), 3,52-3,46 (м, 6H), 3,46-3,38 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 1,26 (с, 9H);

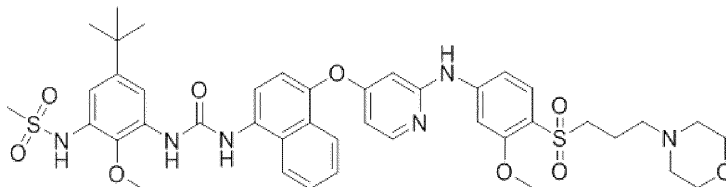
Масса/заряд при LCMS 911 (M+H)⁺ (ES⁺).

Аммонийную соль (260 мг) наносили на колонку с Na⁺ формой Dowex 50WX2 (20 г) в воде (200 мкл). Колонку промывали водой (100 мл) с элюцией натриевой соли. Богатые продуктом фракции лиофилизировали с получением натриевой соли указанного в заголовке соединения (245 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (натриевой соли; 400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,76 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,27-8,01 (м, 4H), 7,85 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,71-7,63 (м, 1H), 7,63-7,53 (м, 1H), 7,48-7,33 (м, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,81-3,73 (м, 5H), 3,57-3,46 (м, 8H), 3,46-3,37 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (натриевой соли) 911 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 20. N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((3-морфолинопропил)сульфонил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид



(i) 3-((2-Метокси-4-нитрофенил)тио)пропан-1-ол.

3-Бромпропан-1-ол (352 мкл, 3,89 ммоль) добавляли в раствор 2-метокси-4-нитробензолтиола (600 мг, 3,24 ммоль) и K₂CO₃ (493 мг, 3,56 ммоль) в ацетоне (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали 5 мас.% водным NaOH (10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 40 г, 0-100% этилацетат в изогексане) с получением указанного в подзаголовке соединения (489 мг) в виде вязкого желто-коричневого масла.

Масса/заряд при LCMS 244 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) 3-((2-Метокси-4-нитрофенил)сульфонил)пропан-1-ол.

К раствору продукта после этапа (i) выше (489 мг, 2,010 ммоль) в AcOH (2 мл) и H₂O (2 мл) в ледяной бане капельно добавляли раствор H₂O₂ (30 мас.% в H₂O, 616 мкл, 6,03 ммоль). Смесь затем кипятили с обратным холодильником в течение 20 мин и охлаждали. Капельно добавляли дополнительную аликвоту раствора H₂O₂ (30 мас.%, в H₂O, 616 мкл, 6,03 ммоль) в ледяной бане. Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 мин и охлаждали. Добавляли NaHCO₃ для нейтрализации раствора с последующим этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 0-100% этилацетат в изогексане) с получением указанного в подзаголовке соединения (259 мг) в виде желтого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 276 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) 3-((2-Метокси-4-нитрофенил)сульфонил)пропил метансульфонат.

Продукт после этапа (ii) выше (259 мг, 0,941 ммоль) растворяли в пиридине (1 мл) и обрабатывали метансульфонилхлоридом (95 мкл, 1,223 ммоль) и DMAP (3,45 мг, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали с получением масла, которое разделяли между DCM (2 мл) и HCl (1M, 2 мл). Фазы разделяли посредством разделителя гидрофобных фаз, органический слой концентрировали с получением указанного в подзаголовке соединения (300 мг) в виде масла. Продукт использовали без дополнительной очистки.

(iv) 4-(3-((2-Метокси-4-нитрофенил)сульфонил)пропил)морфолин.

К раствору неочищенного продукта после этапа (iii) выше (300 мг) в DMF (5 мл) добавляли морфо-

лин (148 мкл, 1,698 ммоль) и K_2CO_3 (106 мг, 0,764 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, затем в течение выходных при комнатной температуре. Добавляли дополнительную аликвоту морфолина (148 мкл, 1,698 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, затем добавляли дополнительную аликвоту K_2CO_3 (106 мг, 0,764 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 0-10% MeOH в DCM) с получением густого желтого масла. Продукт разбавляли в этилацетате (5 мл), промывали водой (5 мл), затем насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили посредством разделителя фаз и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (61 мг) в виде густой желтой пленки.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,17 (д, 1H), 7,96 (дд, 1H), 7,89 (д, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,71-3,69 (м, 4H), 3,53-3,49 (м, 2H), 2,46-2,41 (м, 6H), 1,96-1,88 (м, 2H).

Масса/заряд при LCMS 345 ($M+H$)⁺ (ES^+).

(v) 3-Метокси-4-((3-морфолинопропил)сульфонил)анилин.

Суспензию продукта после этапа (iv) выше (60 мг, 0,174 ммоль) и 5% Pd/C (50% паста с водой, 20 мг) в этаноле (2 мл) перемешивали в атмосфере водорода (500 кПа) в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в этаноле (2 мл) и добавляли свежую 5% Pd/C (50% паста с водой, 20 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (500 кПа) в течение дополнительного часа при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (44 мг) в виде желтого масла.

Масса/заряд при LCMS 315 ($M+H$)⁺ (ES^+); 313 ($M-H$)⁻ (ES^-).

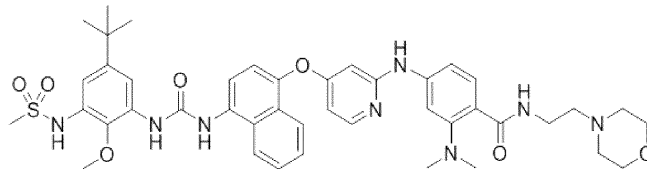
(vi) N-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(3-4-((3-метокси-4-((3-морфолинопропил)сульфонил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид.

Смесь продукта после этапа (v) выше (44 мг, 0,133 ммоль), N-(5-(трет-бутил)-3-(3-4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 76 мг, 0,133 ммоль), K_2CO_3 (37 мг, 0,268 ммоль) и катализатора Brett Phos G3 (3 мг, 3,31 мкмоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли трет-BuOH (2 мл) и суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли DCM. Раствор фильтровали через целит, промывали DCM и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 4 г, 1-8% MeOH в DCM) с получением бледно-оранжевого масла, которое очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,48 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,50 (т, 4H), 3,07 (с, 3H), 2,25 (т, 2H), 2,20-2,18 (м, 4H), 1,61 (к, 2H), 1,26 (с, 9H). (сигнал 2H в воде).

Масса/заряд при LCMS 847 ($M+H$)⁺ (ES^+); 424 ($M+2H$)²⁺ (ES^+).

Пример 21. 4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-(диметиламино)-N-(2-морфолиноэтил)бензамид



(i) 2-(Диметиламино)-N-(2-морфолиноэтил)-4-нитробензамид.

К перемешиваемому раствору 2-(диметиламино)-4-нитробензойной кислоты (244 мг, 1,161 ммоль), 2-морфолиноэтанамина (181 мг, 1,393 ммоль) и основания Хунига (912 мкл, 5,22 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (662 мг, 1,741 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Комбинированную органическую фазу промывали водой (2×5 мл) и при пониженном давлении уменьшали ее исходный объем приблизительно до половины. Полученный раствор наносили на предварительно кондиционированный картридж смолы SCX. Смолу промывали MeOH, затем продукт высвобождали в 1% NH_3 в MeOH. Раствор в аммиаке концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (292 мг) в виде темно-оранжевого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 8,71 (т, 1H), 7,69-7,71 (м, 2H), 7,59-7,61 (м, 1H), 3,57-3,59 (м, 4H), 3,39 (к, 2H), 3,34 (с, 6H), 2,47 (т, 2H), 2,41 (ушир. с, 4H).

(ii) 4-Амино-2-(диметиламино)-N-(2-морфолиноэтил)бензамид.

5% Pd/C (50% паста с водой, 200 мг) добавляли в дегазированный раствор продукта после этапа (i) выше (292 мг, 0,906 ммоль) в MeOH (10 мл). Реакционную смесь дегазировали H_2 и перемешивали в атмосфере H_2 в течение 2 ч. Реакционную смесь дегазировали N_2 , затем фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (250 мг) в виде бесцветного масла, которое отвердевало при стоянии.

Масса/заряд при LCMS 293 (M+H)⁺ (ES⁺).

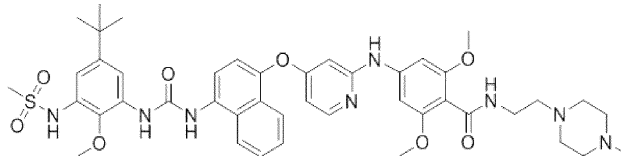
(iii) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-(диметиламино)-N-(2-морфолиноэтил)бензамид.

Суспензию продукта после этапа (ii) выше (100 мг, 0,342 ммоль), N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 195 мг, 0,342 ммоль), K_2CO_3 (120 мг, 0,868 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G1 (10 мг, 0,013 ммоль) в DMF (4 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением темно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением бежевого твердого вещества. Неочищенный продукт повторно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, кислая (0,1% муравьиная кислота), кислая, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество разделяли между 10% MeOH в DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили посредством гидрофобной фритты и концентрировали при пониженном давлении, затем повторно концентрировали из MeCN с получением указанного в заголовке соединения (103 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,48 (т, 1H), 9,39 (с, 1H), 9,14-9,16 (м, 2H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,11-8,16 (м, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,68-7,73 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,03 (д, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,58-3,60 (м, 4H), 3,39 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,63 (с, 6H), 2,46 (т, 2H), 2,41 (ушир. с, 4H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 825 (M+H)⁺ (ES⁺); 413 (M+2H)²⁺ (ES⁺).

Пример 22. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметокси-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензамид



(i) 4-Амино-2,6-диметоксибензоат натрия.

50% мас./мас. раствор NaOH (4 мл, 76 ммоль) добавляли в раствор метил-4-амино-2,6-диметоксибензоата (2 г, 9,47 ммоль) в MeOH (40 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C (температура блока) в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане, фильтровали и промывали ледяным метанолом (1 мл), затем сушили до постоянной массы с получением указанного в подзаголовке соединения (1,75 г) в виде коричневого кристаллического твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 198 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) 4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-2,6-диметоксибензойная кислота.

В раствор продукта после этапа (i) выше (0,68 г, 3,09 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и воде (3 мл) добавляли ТЕА (900 мкл, 6,46 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем одной порцией добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,4 г, 6,41 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Органические фракции выпаривали и водный остаток подкисляли до pH 11H HCl. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (5 мл), изогексаном (5 мл) и сушили до постоянной массы с получением указанного в подзаголовке соединения (550 мг) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,74 (с, 2H), 6,66 (с, 1H), 3,91 (с, 6H), 1,53 (с, 9H).

(iii) трет-Бутил-(3,5-диметокси-4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)карбамоил)фенил)карбамат.

В раствор продукта после этапа (ii) выше (400 мг, 1,345 ммоль), 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанамин (300 мг, 2,095 ммоль) и основания Хунига (700 мкл, 4,01 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли НАТУ (700 мг, 1,841 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разделяли между DCM (15 мл) и водой (15 мл). Органические фракции разделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали с получением желтой камеди, которую предварительно абсорбировали на диоксиде кремния (4 г) и очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, 2% MeOH:DCM до 10%) с получением указанного в подзаголовке соединения (410 мг) в виде бледно-желтого стекла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,37 (с, 1H), 7,72 (т, 1H), 6,83 (с, 2H), 3,66 (с, 6H), 3,28-3,15 (м, 2H), 2,48-2,25 (м, 10H), 2, 17 (с, 3H), 1,48 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 423 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iv) 4-Амино-2,6-диметокси-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензамид.

В раствор продукта после этапа (iii) выше (400 мг, 0,947 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворители выпаривали и остаток наносили на колонку SCX (10 г) в MeOH. Колонку промывали MeOH, а затем продукт элюировали 0,7М аммиаком в MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (295 мг) в виде бледно-желтого кристаллического твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 323 (M+H)⁺ (ES⁺).

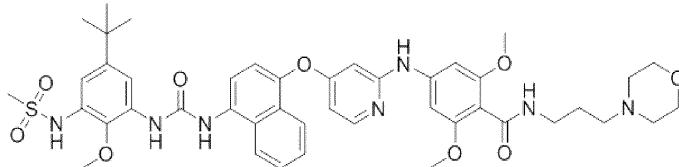
(v) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметокси-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензамид.

Смесь N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)-2-метокси-фенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 150 мг, 0,264 ммоль), продукта после этапа (iv) выше (120 мг, 0,372 ммоль), K₂CO₃ (100 мг, 0,724 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G1 (5 мг, 5,64 мкмоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли DMF (2 мл) и перемешиваемую суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой (25 мл) и 10% MeOH:DCM (2×20 мл). Органические фракции собирали и промывали 20% мас./мас. раствором NaCl, разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали до темного масла. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (115 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 1H), 9,14 (ушир. с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,15-8,05 (м, 2H), 7,87 (дт, 1H), 7,78-7,54 (м, 3H), 7,39 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,93 (с, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (с, 6H), 3,21 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,48-2,17 (м, 10H), 2,14 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 855 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 23. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметокси-N-(3-морфолинопропил)бензамид



(i) трет-Бутил-(3,5-диметокси-4-((3-морфолинопропил)карбамоил)фенил)карбамат.

В раствор 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,6-диметоксибензойной кислоты (см. пример 22 (ii) выше; 200 мг, 0,673 ммоль), 3-морфолинопропан-1-амин (152 мкл, 1,040 ммоль) и основания Хунига (350 мкл, 2,004 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HATU (350 мг, 0,920 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разделяли между DCM (15 мл) и водой (15 мл). Органические фракции разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали с получением желтой камеди, которую очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, от 2% MeOH:DCM до 10%) с получением указанного в подзаголовке соединения (275 мг) в виде бледно-желтого стекла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 1H), 7,68-7,49 (м, 1H), 6,85 (с, 2H), 3,67 (с, 6H), 3,63-3,46 (ушир. м, 2H), 3,26-3,09 (ушир. м, 4H), 2,90 (с, 4H), 2,47-2,18 (ушир. м, 2H), 1,87-1,59 (ушир. м, 2H), 1,48 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 424 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) 4-Амино-2,6-диметокси-N-(3-морфолинопропил)бензамид.

В раствор продукта после этапа (i) выше (295 мг, 0,697 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворители выпаривали и остаток наносили на колонку SCX (5 г) в MeOH. Колонку промывали MeOH, а затем продукт элюировали 0,7М аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (190 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 324 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметокси-N-(3-морфолинопропил)бензамид.

Смесь N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)-2-метокси-фенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 140 мг, 0,246 ммоль), продукта после этапа (ii) выше (100 мг, 0,309 ммоль), K₂CO₃ (150 мг, 1,085 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G1 (5 мг, 5,64 мкмоль) 3

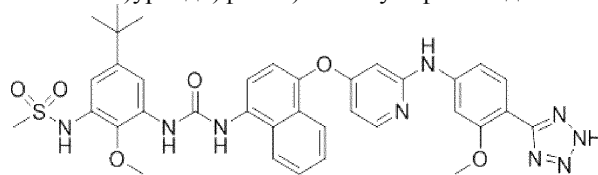
раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом.

Добавляли DMF (2 мл) и перемешиваемую суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой (25 мл) и 10% MeOH:DCM (2×50 мл). Органические фракции собирали и промывали 20% мас./мас. раствором NaCl, разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали до темного масла. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,93 (с, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (с, 6H), 3,54 (т, 4H), 3,14 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,46-2,21 (м, 6H), 1,58 (к, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 856 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 24. N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-(2H-тетразол-5-ил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид



(i) трет-Бутил-4-((2-((4-циано-3-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамат.

трет-Бутил-4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамат (см. пример 1 (i) выше; 2,5 г, 6,74 ммоль), 4-амино-2-метоксибензонитрил (1 г, 6,75 ммоль), предкатализатор BrettPhos G1 (100 мг, 0,125 ммоль), NaOtBu (1,3 г, 13,53 ммоль) дегазировали в течение 3 мин. Добавляли трет-BuOH (20 мл) и смесь дегазировали в течение 3 мин. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 г, 0-5% MeOH/DCM), затем дополнительно очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 г, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением указанного в подзаголовке соединения (1,087 г) в виде пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,53 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,65-7,55 (м, 4H), 7,49 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,26 (дд, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 483 (M+H)⁺ (ES⁺); 481 (M-H)⁻ (ES⁻).

(ii) трет-Бутил-4-((2-((3-метокси-4-(2H-тетразол-5-ил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамат.

Смесь продукта после этапа (i) выше (500 мг, 1,036 ммоль) и азидотрибутилстаннана (1,2 г, 3,61 ммоль) в диметоксиэтаноле (10 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 5 суток (растворитель выпаривали в течение выходных). Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 г, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в подзаголовке соединения (344 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 15,59 (ушир. с, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,66-7,56 (м, 3H), 7,38 (д, 1H), 7,32 (дд, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 526 (M+H)⁺ (ES⁺); 524 (M-H)⁻ (ES⁻).

(iii) 4-((4-Аминонафтален-1-ил)окси)-N-(3-метокси-4-(2H-тетразол-5-ил)фенил)пиридин-2-амин.

В раствор продукта после этапа (ii) выше (339 мг, 0,645 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт наносили на колонку SCX в MeOH. Колонку промывали MeOH, а затем продукт элюировали 0,7M аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 г, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в подзаголовке соединения (196 мг) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 15,58 (ушир. с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,19-8,16 (м, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 2H), 7,31 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,12 (д, 1H), 5,84 (с, 2H), 3,89 (с, 3H).

Масса/заряд при LCMS 426 (M+H)⁺ (ES⁺); 424 (M-H)⁻ (ES⁻).

(iv) N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-(2H-тетразол-5-ил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид.

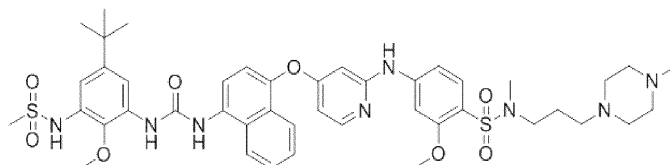
Смесь фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 210 мг, 0,536 ммоль), продукта после этапа (iii) выше (190 мг, 0,447 ммоль) и Et₃N (81 мкл, 0,581

ммоль) в THF (3 мл) нагревали при 60°C в течение 24 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток растирали с MeOH. Твердое вещество отфильтровывали (симметричная мочевины) и фильтрат наносили на колонку SCX. Колонку промывали MeOH, а затем продукт элюировали 0,7М аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 г, 0-10% MeOH/DCM), затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (104 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 15,59 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,20-8,19 (м, 2H), 8,13 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,74-7,70 (м, 2H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 724 (M+H)⁺ (ES⁺); 722 (M-H)⁻ (ES⁻).

Пример 25. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-метил-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)бензолсульфонамид



(i) 2-Метокси-N-метил-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-4-нитробензолсульфонамид.

2-Метокси-4-нитробензол-1-сульфонилхлорид (250 мг, 0,993 ммоль) в MeCN (3 мл) каплями добавляли к ледяному раствору N-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-амин (170 мг, 0,993 ммоль) и Et₃N (415 мкл, 2,98 ммоль) в MeCN (3 мл). Реакционной смеси позволяли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение одного часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли EtOAc (5 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Compaq (колонка 12 г, 0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (227 мг) в виде вязкого желтого масла.

Масса/заряд при LCMS 387 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) 4-Амино-2-метокси-N-метил-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)бензолсульфонамид.

Суспензию продукта после этапа (i) выше (227 мг, 0,587 ммоль) и 5% Pd/C (50% паста с водой, 150 мг) в этаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода (500 кПа) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали метанолом и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (162 мг) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,33 (д, 1H), 6,24 (д, 1H), 6,13 (дд, 1H), 5,96 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,97 (т, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,28-2,18 (м, 10H), 2,12 (с, 3H), 1,54 (к, 2H).

Масса/заряд при LCMS 357 (M+H)⁺ (ES⁺); 355 (M-H)⁻ (ES⁻).

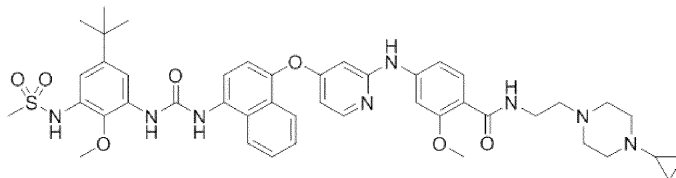
(iii) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-метил-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)бензолсульфонамид.

Суспензию продукта после этапа (ii) выше (68 мг, 0,179 ммоль), N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 102 мг, 0,179 ммоль), K₂CO₃ (74 мг, 0,535 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G3 (5 мг, 5,52 мкмоль) в DMF (7 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и добавляли в воду (20 мл). Органический слой экстрагировали DCM (20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Compaq (колонка 4 г, 0-20% MeOH в DCM), затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 2H), 9,14 (ушир. с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,12-8,10 (м, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,59-7,52 (м, 3H), 7,39 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 3,00 (т, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,25 (ушир. с, 6H), 2,17 (т, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,54 (к, 2H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 889 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 26. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)этил)-2-метоксибензамид.

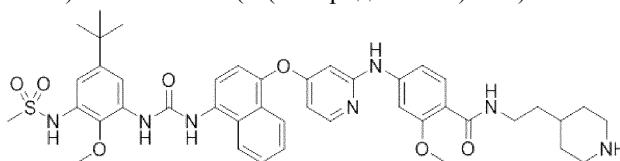


К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (см. пример 1 выше; 100 мг, 0,136 ммоль), 2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)этанамина (33 мг, 0,166 ммоль) и основания Хунига (100 мкл, 0,573 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли NATU (80 мг, 0,210 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем выливали в воду (10 мл) и разделяли EtOAc (10 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO (2 мл) и переносили в 96-луночный планшет. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, кислая (0,1% муравьиная кислота), кислая, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением бледно-желтого твердого вещества. Твердое вещество разделяли между раствором NaHCO_3 и 10% MeOH в DCM. Органическую фазу сушили посредством гидрофобной фритты и концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно концентрировали из MeCN и остаток сушили при пониженном давлении при 45°C с получением указанного в заголовке соединения (48 мг) в виде почти белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,39 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11-8,22 (м, 4H), 7,87 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,36 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,55-2,64 (м, 4H), 2,30-2,45 (м, 6H), 1,58-1,63 (м, 1H), 1,27 (с, 9H), 0,38-0,42 (м, 2H), 0,27-0,30 (м, 2H).

Масса/заряд при LCMS 851 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Пример 27. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)бензамид



(i) трет-Бутил-4-(2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты гидрохлорида (см. пример 1 выше; 150 мг, 0,204 ммоль), трет-бутил-4-(2-аминоэтил) пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,263 ммоль) и основания Хунига (150 мкл, 0,859 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли NATU (120 мг, 0,316 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем выливали в воду (10 мл), что приводило к осаждению белого твердого вещества. Твердое вещество выделяли посредством фильтрования, дополнительно промывали водой, затем твердое вещество сушили при 50°C при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Compaq (колонка 12 г, 1-5% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (135 мг) в виде белого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 910 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

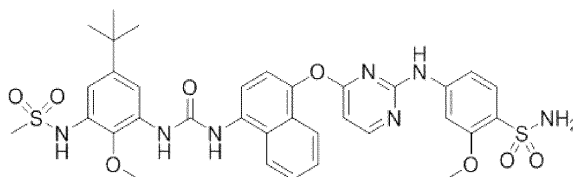
(ii) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)бензамид.

В раствор продукта после этапа (i) выше (135 мг, 0,148 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (229 мкл, 2,97 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла. Масло растворяли в DCM и разделяли раствором NaHCO_3 , что приводило к образованию студенистого осадка. Водную фазу декантировали и органическую фазу промывали водой. Органическую фазу разбавляли MeOH с получением гомогенной смеси, которую концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в DMSO (2 мл) и переносили в 96-луночный планшет. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (68 мг) в виде почти белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,41 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,11-8,17 (м, 3H), 7,92 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,68-7,73 (м, 2H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,29 (к, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,97 (д, 2H), 2H в DMSO, 1,65 (д, 2H), 1,35-1,48 (м, 3H), 1,27 (с, 9H), 1,01-1,11 (м, 2H).

Масса/заряд при LCMS 810 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Пример 28. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метоксибензолсульфонамид

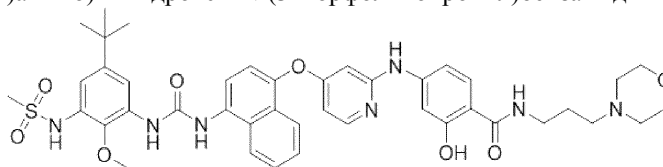


Смесь N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метокси-фенил)метансульфонамида (см., например, Baker, T. et al., WO 2014/162126, 9 октября 2014 г.; 200 мг, 0,351 ммоль), 4-амино-2-метоксибензолсульфонамида (120 мг, 0,593 ммоль) и моногидрата pTsOH (22 мг, 0,116 ммоль) в диоксане (2 мл) нагревали при 65°C в течение 1 ч. Добавляли DMF (0,5 мл) и смесь нагревали в течение дополнительных 24 ч. Смесь разделяли между EtOAc (40 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл), органический слой разделяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 г, 0-60% MeOH/DCM) с получением продукта (180 мг, чистота 95%) в виде твердого вещества. Из этого продукта очищали 75 мг посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (31 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,85 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,07 (ушир. д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 736 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 29. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-гидрокси-N-(3-морфолинопропил)бензамид



(i) Метил-2-(бензилокси)-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)бензоат.

Смесь метил-4-амино-2-(бензилокси)бензоата (149 мг, 0,580 ммоль; Azzarito, V. et al., Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 6469-6472), N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 300 мг, 0,527 ммоль), K₂CO₃ (182 мг, 1,318 ммоль) и катализатора Brett Phos G3 (25 мг, 0,028 ммоль) в DMF (6 мл) дегазировали в атмосфере азота в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали при 85°C (температура блока) в течение 4 ч. Смесь охлаждали, затем разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 г, 0-80% EtOAc/изогексан) с получением указанного в подзаголовке соединения (342 мг) в виде пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,20-8,18 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,78-7,60 (м, 4H), 7,52 (д, 2H), 7,41-7,37 (м, 3H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

(ii) Гидрохлорид 2-(бензилокси)-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)бензойной кислоты.

В раствор продукта после этапа (i) выше (335 мг, 0,424 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (2 мл) добавляли 1M водный NaOH (1,5 мл, 1,500 ммоль) и перемешивали в течение 48 ч. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в воде (5 мл), затем подкисляли до pH 1 водной 1M HCl (10 мл). Осадок фильтровали, промывали водой, затем простым эфиром и сушили при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (288 мг) в виде почти белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,90 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,13 (д, 2H), 7,86 (д, 1H), 7,73-7,61 (м, 3H), 7,52-7,29 (м, 7H), 7,06 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 776 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) 2-(Бензилокси)-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-N-(3-морфолинопропил)бензамид.

В смесь продукта после этапа (ii) выше (184 мг, 0,227 ммоль), основания Хунига (100 мкл, 0,573

ммоль) и 3-морфолинопропан-1-амин (40 мг, 0,277 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (103 мг, 0,272 ммоль) и перемешивали в течение 6 ч. Смесь разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (20 мл), органический слой разделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 24 г, 0-8% MeOH/DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (154 мг) в виде пены.

Масса/заряд при LCMS 902 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 900 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-).

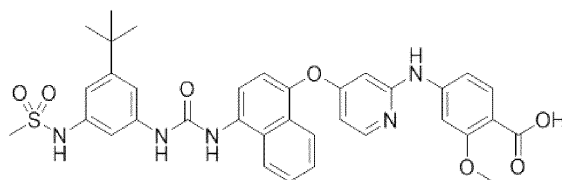
(iv) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-гидрокси-N-(3-морфолинопропил)бензамид.

Смесь продукта после этапа (iii) выше (152 мг, 0,169 ммоль) и 5% Pd/C (30 мг) в EtOH (2 мл) и THF (3 мл) гидрогенизировали в баллоне водорода в течение 24 ч, затем фильтровали через целит. Растворитель выпаривали и остаток растирали с простым эфиром, фильтровали и сушили с получением твердого вещества, которое наносили на колонку SCX в MeOH. Колонку промывали MeOH, а затем продукт элюировали 0,7M аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 24 г, 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (77 мг) в виде белой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,88 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,53 (ушир. с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,73-7,69 (м, 1H), 7,64-7,59 (м, 2H), 7,45 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,92 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,57-3,55 (м, 4H), 3,30-3,26 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,35-2,30 (м, 6H), 1,71-1,64 (м, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 812 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 810 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-).

Пример 30. 4-((4-((4-(3-(3-(трет-Бутил)-5-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойная кислота



(i) Метил-4-((4-((4-(3-(3-(трет-бутил)-5-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензоат.

В раствор фенил-(3-(трет-бутил)-5-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см., например, Baker, T. et al., WO 2014/162126, 9 октября 2014 г.; 319 мг, 0,880 ммоль) и метил-4-((4-((4-аминонафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензоата (см. пример 1 (iii) выше; 332 мг, 0,800 ммоль) в iPrOAc (15 мл) при 65°C (температура блока) добавляли триэтиламин (25 мкл, 0,179 ммоль) и смесь перемешивали в течение 24 ч. Добавляли дополнительный триэтиламин (25 мкл, 0,179 ммоль) и температуру увеличивали до 75°C, перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 40 г, 1-5% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (332 мг) в виде бледно-розового клейкого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,66 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,69-7,72 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 2H), 7,53 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,29 (т, 1H), 7,23 (дд, 1H), 6,89 (т, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,28 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 684 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

(ii) 4-((4-((4-(3-(3-(трет-Бутил)-5-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойная кислота.

К перемешиваемому раствору продукта после этапа (i) выше (332 мг, 0,486 ммоль) в THF (15 мл) добавляли NaOH (2M водным) (5,0 мл, 10,00 ммоль). Добавляли MeOH (5 мл) и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-розового твердого вещества. Материал подкисляли 1M HCl, что приводило к осаждению белого твердого вещества. Твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывая водой. Полученное твердое вещество сушили при 40°C при пониженном давлении с получением гидрохлорида 4-((4-((4-(3-(3-(трет-бутил)-5-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (314 мг) в виде белого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 670 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

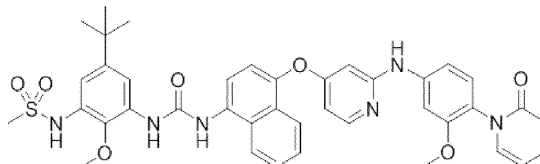
100 мг гидрохлорида очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (36 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,50 (ушир. с, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,24 (д,

1H), 8,17 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,67-7,71 (м, 1H), 7,59-7,62 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,21 (дд, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,28 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 670 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 31. N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид



(i) 1-(2-Метокси-4-нитрофенил)пиридин-2(1H)-он.

К перемешиваемому раствору 1-фтор-2-метокси-4-нитробензола (250 мг, 1,461 ммоль) и 2-гидроксипиридина (140 мг, 1,472 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли карбонат цезия (625 мг, 1,918 ммоль). Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (15 мл). При стоянии из смеси медленно осаждалось твердое вещество, и его удаляли посредством фильтрования, дополнительно промывая водой. Фильтрат экстрагировали DCM и органическую фазу сушили посредством гидрофобной фритты и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 24 г, 0,5-3% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (92 мг) в виде желтого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 247 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) 1-(4-Амино-2-метоксифенил)пиридин-2(1H)-он.

Продукт после этапа (i) выше (120 мг, 0,487 ммоль) растворяли в этаноле (4 мл) и добавляли порошок Fe (250 мг, 4,48 ммоль) с последующим раствором NH₄Cl (30 мг, 0,561 ммоль) в воде (1 мл). Полученную суспензию нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении зеленого твердого вещества. Материал обрабатывали ультразвуком в EtOAc (5 мл) и DCM (20 мл) в течение 5 мин, затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (110 мг) в виде желтого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 217 (M+H)⁺ (ES⁺).

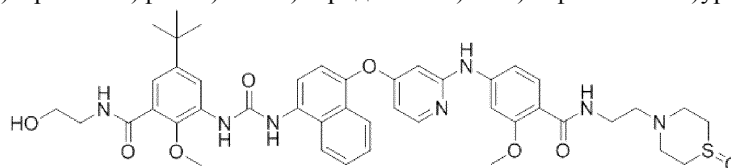
(iii) N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид.

Суспензию продукта после этапа (ii) выше (36 мг, 0,166 ммоль), N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 100 мг, 0,162 ммоль), K₂CO₃ (70 мг, 0,506 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G3 (5 мг, 5,52 мкмоль) в DMF (3 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл). Комбинированную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением темно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 1-6% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (94 мг) в виде бледно-бежевой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,14 (с, 2H), 8,91 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,11-8,14 (м, 2H), 7,89 (д, 1H), 7,70-7,73 (м, 1H), 7,61-7,64 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40-7,47 (м, 3H), 7,27 (дд, 1H), 7,03-7,06 (м, 2H), 6,62 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,21 (т, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 749 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 32. 5-(трет-Бутил)-N-(2-гидроксиэтил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((1-оксидиоморфолино)этил)карбамоил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)бензамид



(i) Гидрохлорид 4-((4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты.

К перемешиваемому раствору метил-4-((4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензоата (см. пример 1 (ii) выше; 1 г, 1,940 ммоль) в THF (5 мл) и MeOH (2 мл) добавляли LiOH (0,065 г, 2,72 ммоль) и воду (2 мл), и реакционную смесь оставляли пе-

ремешиваться в течение ночи при 40°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-коричневой пены. Пену суспендировали в воде (5 мл) и подкисляли 1М HCl (6 мл), что приводило к формированию белесоватой суспензии. Твердое вещество восстанавливали посредством фильтрующей промывки водой до достижения фильтратом pH 2. Осадок промывали изогексаном с удалением избытка воды и сушили с получением указанного в подзаголовке соединения (1 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,71 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,38-8,04 (м, 2H), 7,91-7,75 (м, 1H), 7,73-7,54 (м, 4H), 7,45-7,31 (м, 2H), 7,11 (дд, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,74 (с, 3H), 1,52 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 502 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) трет-Бутил-4-((2-((3-метокси-4-((2-(1-оксидотиоморфолино)этил)карбамоил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаген-1-ил)карбамат.

В раствор продукта после этапа (i) выше (1 г, 1,859 ммоль), гидрохлорида 4-(2-аминоэтил)тиоморфолин-1-оксида, (500 мг, 2,52 ммоль) и основания Хунига (1,5 мл, 8,59 ммоль) в DMF (7,5 мл) добавляли HATU (1 г, 2,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в воду (100 мл) и разделяли DCM 2× (50 мл). Органические фракции разделяли, собирали, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали до коричневой камеди. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, 2% MeOH:DCM до 10%) с получением указанного в подзаголовке соединения (800 мг) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,37 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,34-8,01 (м, 3H), 7,84 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,70-7,53 (м, 4H), 7,37 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,39 (к, 2H), 3,05-2,82 (м, 4H), 2,82-2,65 (м, 4H), 2,55 (т, 2H), 1,53 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 646 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) 4-((4-((4-Аминонафтаген-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(1-оксидотиоморфолино)этил)бензамид.

В раствор продукта после этапа (ii) выше (800 мг, 1,239 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворители выпаривали и остаток наносили на колонку SCX (10 г) в MeOH. Колонку промывали MeOH, а затем продукт элюировали 0,7М аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (650 мг) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,19 (с, 1H), 8,35-7,98 (м, 3H), 7,75 (д, 1H), 7,68-7,59 (м, 1H), 7,59-7,50 (м, 1H), 7,50-7,36 (м, 2H), 7,20 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,60 (дд, 1H), 6,08 (д, 1H), 5,84 (с, 2H), 3,84 (д, 3H), 3,39 (к, 2H), 3,04-2,82 (м, 4H), 2,78-2,62 (м, 4H), 2,55 (т, 2H).

Масса/заряд при LCMS 546 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iv) Метил-5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((2-(1-оксидотиоморфолино)этил)карбамоил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаген-1-ил)уреидо)бензоат.

Раствор метил-5-(трет-бутил)-2-метокси-3-((феноксикарбонил)амино)бензоата (см., например, Baker, T. et al., WO 2014/162126, 9 октября 2014 г.; 500 мг, 1,399 ммоль) и продукта после этапа (iii) выше (650 мг, 1,191 ммоль) и TEA (40 мкл, 0,287 ммоль) в THF (10 мл) нагревали при 60°C (температура блока) в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 г, 2% MeOH:DCM до 10%) с получением указанного в подзаголовке соединения (625 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,50 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,20-8,06 (м, 3H), 7,88 (д, 1H), 7,78-7,68 (м, 2H), 7,62 (т, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,39 (к, 2H), 3,03-2,81 (м, 4H), 2,80-2,64 (м, 4H), 2,55 (т, 2H), 1,29 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 809 (M+H)⁺ (ES⁺).

(v) Гидрохлорид 5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((2-(1-оксидотиоморфолино)этил)карбамоил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаген-1-ил)уреидо)бензойной кислоты.

К перемешиваемому раствору продукта после этапа (iv) выше (620 мг, 0,766 ммоль) в THF (5 мл) и MeOH (2 мл) добавляли LiOH (25 мг, 1,044 ммоль) и воду (2 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при 40°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-коричневой пены. Пену суспендировали в воде (5 мл) и подкисляли HCl (100 мкл, 1,170 ммоль), pH полученного раствора составлял 1-2. Желаемое соединение восстанавливали посредством лиофилизации с получением указанного в подзаголовке соединения (650 мг).

Масса/заряд при LCMS 795 (M+H)⁺ (ES⁺).

(vi) 5-(трет-Бутил)-N-(2-гидроксиэтил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((2-(1-оксидотиоморфолино)этил)карбамоил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаген-1-ил)уреидо)бензамид.

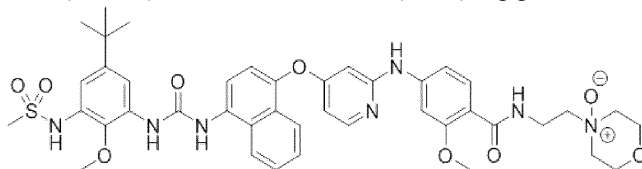
В раствор продукта после этапа (v) выше (110 мг, 0,119 ммоль), 2-аминоэтанол (20 мкл, 0,331 ммоль) и основания Хунига (80 мкл, 0,458 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (75 мг, 0,197 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в воду (10 мл) и повторно разделяли 10% MeOH:DCM (6×10 мл). Органические фракции разделяли, собирали, су-

шили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали до коричневой камеди. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, 2% $\text{MeOH}:\text{DCM}$ to 20%) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,51 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,26 (т, 1H), 8,21-8,04 (м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,30-7,15 (м, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,80 (т, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,57 (к, 2H), 3,39 (к, 4H), 3,04-2,81 (м, 4H), 2,80-2,63 (м, 4H), 2,55 (с, 2H), 1,29 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 838 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Пример 33. 4-(2-(4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этил)морфолин-4-оксид

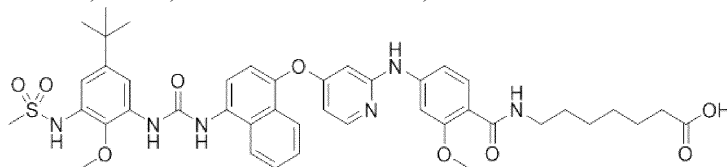


К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (см. пример 1 выше; 150 мг, 0,204 ммоль), 4-(2-аминоэтил)морфолин-4-оксида (John, V. и Maillard, M., WO 2003/103653; 40 мг, 0,246 ммоль) и основания Хунига (150 мкл, 0,859 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (120 мг, 0,316 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. 100 мг неочищенного материала очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,62 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,09-8,18 (м, 3H), 7,86 (д, 1H), 7,74-7,68 (м, 2H), 7,59-7,68 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,37-7,40 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,63-6,64 (м, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,15 (т, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,65-3,74 (м, 4H), 4H в H_2O , 3,09 (с, 3H), 3,01 (д, 2H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 828 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Пример 34. 7-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)гептановая кислота



(i) Метил-7-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)гептаноат.

К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (см. пример 1 выше; 150 мг, 0,204 ммоль), гидрохлорида метил-7-аминогептаноата (50 мг, 0,256 ммоль) и основания Хунига (150 мкл, 0,859 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (120 мг, 0,316 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в воду (10 мл), что приводило к осаждению белого твердого вещества. Твердое вещество выделяли посредством фильтрования, дополнительно промывали водой, затем твердое вещество сушили при 50°C. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 1-5% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (120 мг) в виде белого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 841 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(ii) Гидрохлорид 7-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)гептановой кислоты.

К перемешиваемому раствору продукта после этапа (i) выше (120 мг, 0,143 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaOH (2М водный) (1,5 мл, 3,00 ммоль). Добавляли MeOH (1 мл) и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества.

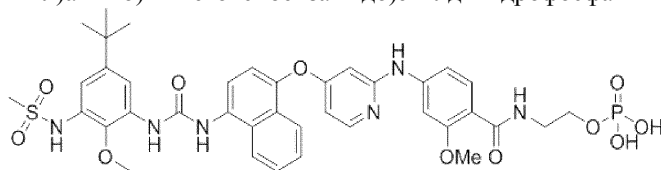
Материал подкисляли 1М HCl , что вызывало осаждение розового твердого вещества. Твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывая водой. Полученное твердое вещество сушили при 40°C при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (115 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,74 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,11-8,18 (м, 3H), 8,00 (т, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,70-7,74 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,10 (д,

1H), 7,03 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,24 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,24 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,20 (с, 2H), 1,42-1,56 (м, 4H), 1,27 (с, 9H), 1,22-1,36 (м, 4H).

Масса/заряд при LCMS 827 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 35. 2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этилдигидрофосфат



(i) ди-трет-Бутил-(2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этил)фосфат.

В раствор гидрохлорида 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (см. пример 1 выше; 150 мг, 0,204 ммоль), 2-аминоэтил-ди-трет-бутилфосфата (100 мг, 0,395 ммоль) и основания Хунига (107 мкл, 0,611 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (108 мг, 0,285 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли HATU (20 мг) и смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Смесь выливали в воду (20 мл) и повторно разделяли 10% MeOH:DCM (5×10 мл). Органические фракции разделяли, собирали, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали до желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Compañon (колонка 4 г, 0-10% MeOH в изогексане) с получением указанного в подзаголовке соединения (205 мг) в виде густого коричневого масла.

Масса/заряд при LCMS 935 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) 2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этилдигидрофосфат.

В раствор продукта после этапа (i) выше (200 мг, 0,214 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,2 мл, 2,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт наносили на колонку SCX (3 г) в MeOH. Колонку промывали MeOH, а затем продукт элюировали 0,7M аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали ацетонитрилом (2 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением аммонийной соли указанного в заголовке соединения (77 мг) в виде почти белого твердого вещества.

¹H ЯМР (аммонийной соли; 400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,63 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,24 (т, 1H), 8,16-8,14 (м, 2H), 8,08 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,81-3,76 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,41 (к, 2H), 3,08 (с, 3H), 1,26 (с, 9H).

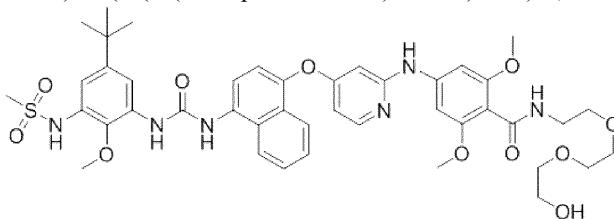
Масса/заряд при LCMS (аммонийной соли) 823 (M+H)⁺ (ES⁺); 821 (M-H)⁻ (ES⁻).

Аммонийную соль (77 мг, 0,092 ммоль) наносили на колонку с Na⁺ формой Dowex 50WX2 (4 г) в воде (2 мл). Колонку элюировали водой (10 мл) с получением натриевой соли. Богатые продуктом фракции лиофилизировали с получением натриевой соли указанного в заголовке соединения (40 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (натриевой соли; 400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,70 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 9,08 (ушир. с, 2H), 8,34 (д, 1H), 8,24 (т, 1H), 8,16-8,15 (м, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,38-7,36 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,82-3,80 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,44-3,41 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (натриевой соли) 823 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 36. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)-2,6-диметоксибензамид



(i) трет-Бутил-(4-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)карбамоил)-3,5-диметоксифенил)карбамат.

В раствор 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,6-диметоксибензойной кислоты (см. пример 22 (ii) выше; 200 мг, 0,673 ммоль), 2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этанола (150 мг, 1,005 ммоль) и основания Хунига (400 мкл, 2,290 ммоль) в DCM (5 мл) и DMF (1 мл) добавляли HATU (300 мг, 0,789 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разделяли между DCM (15 мл) и водой (15 мл). Органические фракции разделяли, сушили (MgSO₄) фильтровали и выпаривали с

получением желтой камеди, которую предварительно абсорбировали на диоксиде кремния (4 г) и очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, 2% MeOH:DCM до 10%) с получением указанного в подзаголовке соединения (190 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,37 (с, 1H), 7,87 (т, 1H), 6,83 (с, 2H), 4,58 (т, 1H), 3,66 (с, 6H), 3,59-3,37 (м, 10H), 3,27 (к, 2H), 1,48 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 429 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) 4-Амино-N-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)-2,6-диметоксибензамид.

В раствор продукта после этапа (i) выше (180 мг, 0,420 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (350 мкл, 4,54 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 72 ч. Выявлено, что реакционная смесь содержит смесь исходного вещества и сложного эфира трифторуксусной кислоты. Смесь перерастворяли в DCM (2 мл) и добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и растворители выпаривали. Остаток кипятили с обратным холодильником в MeOH и K₂CO₃ (200 мг, 1,447 ммоль) в течение 1 ч, охлаждали и фильтровали. Фильтрат выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (150 мг) в виде желтой камеди.

Масса/заряд при LCMS 329 (M+H)⁺ (ES⁺); чистота 85% при 254 нм.

(iii) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)-2,6-диметоксибензамид.

Способ 1.

Смесь N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 150 мг, 0,264 ммоль), продукта после этапа (ii) выше (150 мг, 0,388 ммоль), K₂CO₃ (100 мг, 0,724 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G1 (5 мг, 5,64 мкмоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли DMF (2 мл) и перемешиваемую суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,40 (с, 1H), 9,07 (ушир. с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,14-8,05 (м, 2H), 7,92-7,85 (м, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,76-7,66 (м, 1H), 7,66-7,57 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,94 (с, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 4,57 (т, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (с, 6H), 3,56-3,36 (м, 10H), 3,26 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

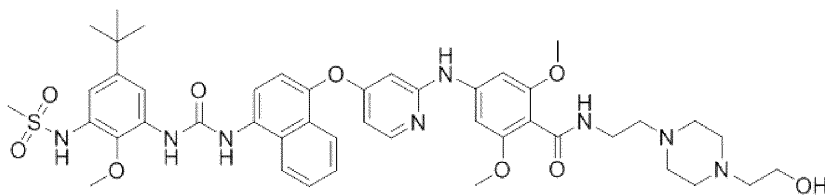
Масса/заряд при LCMS 861 (M+H)⁺ (ES⁺).

Способ 2.

Раствор 4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2,6-диметоксибензойной кислоты (см. пример 46 ниже; 15 г, 18,91 ммоль), основания Хунига (14 мл, 80 ммоль) и NATU (7,2 г, 18,94 ммоль) в NMP (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли дополнительный NATU (3,0 г) и перемешивание продолжали в течение 10 мин. Добавляли 2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этанол (3,7 г, 24,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (300 мл) и водой (400 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (100 мл) и комбинированные органические фазы промывали водой (2×300 мл), затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтой пены. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 220 г, 1-10% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде почти белой пены. При стоянии большое количество из комбинированного водного слоя осаждалось темное масло. Анализ LCMS продемонстрировал, что оно преимущественно представляло собой продукт. Большинство водного материала декантировали и масло разбавляли EtOAc. При таком добавлении MeOH (≈1/10 объема EtOAc) растворялась только часть масла. Полученный раствор промывали водой (10 мл). Комбинированную водную фазу повторно экстрагировали 10% MeOH в EtOAc, и органические фазы комбинировали, промывали водой (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бежевой пены. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 220 г, 1-10% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде почти белой пены. Два партии комбинировали в DCM и повторно концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (11,46 г) в виде почти белой пены.

Масса/заряд при LCMS 861 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 37. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этил)-2,6-диметоксибензамид



(i) трет-Бутил-(4-((2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этил)карбамоил)-3,5-диметоксифенил)карбамат.

В раствор 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,6-диметоксибензойной кислоты (см. пример 22 (ii) выше; 200 мг, 0,673 ммоль), 2-(4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил)этанола (150 мг, 0,866 ммоль) и основания Хунига (400 мкл, 2,290 ммоль) в DCM (5 мл) и DMF (1 мл) добавляли HATU (300 мг, 0,789 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разделяли между DCM (15 мл) и водой (15 мл). Органические фракции разделяли, сушили (MgSO_4) фильтровали и выпаривали с получением желтой камеди, которую предварительно абсорбировали на диоксиде кремния (4 г) и очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, 2% MeOH:DCM до 10%, затем 10% 7N NH_3 MeOH:DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (110 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,37 (с, 1H), 7,74 (т, 1H), 6,83 (с, 2H), 4,48 (с, 1H), 3,66 (с, 6H), 3,60-3,45 (м, 2H), 3,24 (к, 2H), 2,49-2,34 (м, 12H), 1,48 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(ii) 4-Амино-N-(2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этил)-2,6-диметоксибензамид, 2TFA.

В раствор продукта после этапа (i) выше (110 мг, 0,243 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (200 мкл, 2,60 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 72 ч. Растворители выпаривали и из остатка формировали азеотропную смесь с толуолом с получением указанного в подзаголовке соединения (120 мг) в виде бледно-коричневой камеди.

Масса/заряд при LCMS 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); чистота 85% @ 254 нм.

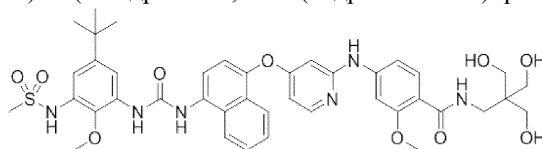
(iii) 4-(((4-((3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этил)-2,6-диметоксибензамид.

Смесь N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)-2-метокси-фенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 110 мг, 0,193 ммоль), продукта после этапа (ii) выше (110 мг, 0,190 ммоль), K_2CO_3 (150 мг, 1,085 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G1 (5 мг, 5,64 мкмоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом, добавляли DMF (2 мл) и перемешиваемую суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19x50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,12 (т, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,77-7,53 (м, 3H), 7,39 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,94 (с, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 4,40 (ушир. с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (с, 6H), 3,55-3,42 (м, 2H), 3,22 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,48-2,21 (м, 8H), 1,27 (с, 9H). Пик 4H в воде при 3,32 м.д.

Масса/заряд при LCMS 885 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Пример 38. 4-(((4-((3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил)-2-метоксибензамид



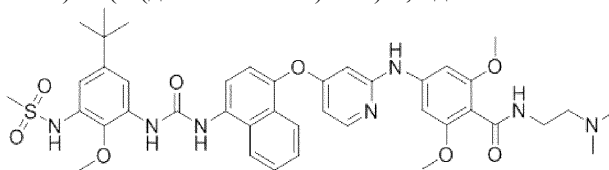
К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-(((4-((3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (см. пример 1 выше; 100 мг, 0,136 ммоль), 2-(аминометил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (22 мг, 0,163 ммоль) и основания Хунига (120 мкл, 0,687 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (80 мг, 0,210 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем выливали в воду (10 мл) и разделяли EtOAc (10 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19x50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,7 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,48 (т, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,16-8,18 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,60-7,63 (м, 2H), 7,40 (д,

1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,49 (т, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 8H в H₂O, 3,08 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 817 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 39. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(диметиламино)этил)-2,6-диметоксибензамид



(i) трет-Бутил-(4-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)-3,5-диметоксифенил)карбамат.

В раствор 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,6-диметоксибензойной кислоты (см. пример 22 (ii) выше; 300 мг, 1,009 ммоль), N1,N1-диметилэтан-1,2-диамина (400 мкл, 3,66 ммоль) и основания Хунига (500 мкл, 2,86 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (1 г, 2,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разделяли между DCM (15 мл) и водой (15 мл). Органические фракции разделяли, сушили (MgSO₄) фильтровали и выпаривали с получением желтой камеди, которую предварительно абсорбировали на диоксиде кремния (4 г) и очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, 2% MeOH:DCM to 20%) с получением желтой камеди. Этот материал перерастворяли в EtOAc (20 мл) и промывали водой (20 мл). Органические фракции разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель, выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (220 мг) в виде коричневого стекла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 1H), 7,98 (т, 1H), 6,85 (с, 2H), 3,67 (с, 6H), 3,03-2,83 (м, 2H), 2,83-2,66 (м, 2H), 1,48 (с, 9H). -N(CH₃)₂ затенен пиком воды 3,32 м.д.

Масса/заряд при LCMS 368 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) бис(Трифторацетат) 4-амино-N-(2-(диметиламино)этил)-2,6-диметоксибензамида.

В раствор продукта после этапа (i) выше (220 мг, 0,599 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Растворители выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (200 мг).

Масса/заряд при LCMS 268 (M+H)⁺ (ES⁺).

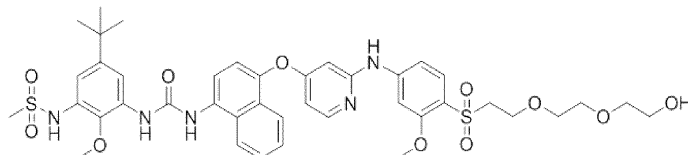
(iii) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(диметиламино)этил)-2,6-диметоксибензамид.

Смесь N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 150 мг, 0,264 ммоль), продукта после этапа (ii) выше (200 мг, 0,404 ммоль), K₂CO₃ (200 мг, 1,447 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G1 (10 мг, 0,011 ммоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли DMF (2 мл) и перемешиваемую суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 16 ч. Добавляли предкатализатор BrettPhos G1 (100 мг, 0,113 ммоль) и перемешивание продолжали при 80°C в течение дополнительных 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,25-8,00 (м, 3H), 7,96-7,79 (м, 1H), 7,78-7,51 (м, 3H), 7,39 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,93 (с, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (с, 6H), 3,19 (к, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,31 (т, 2H), 2,15 (с, 6H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 800 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 40. N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-((2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)сульфонил)-3-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамид



(i) (2-(2-(2-(Бензилокси)этокси)этокси)этил)(2-метокси-4-нитрофенил)сульфан.

((2-(2-(2-Бромэтокси)этокси)этокси)метил)бензол (1310 мг, 3,89 ммоль) добавляли в раствор 2-метокси-4-нитробензолтиола (600 мг, 3,24 ммоль) и K₂CO₃ (493 мг, 3,56 ммоль) в ацетоне (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли EtOAc (10 мл), промывали 5 мас.% водным NaOH (10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройст-

ве Companion (колонка 40 г, 0-100% этилацетат в изогексане) с получением указанного в подзаголовке соединения (1,055 г) в виде вязкого желто-коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,83 (дд, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,35-7,25 (м, 5H), 4,47 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,68 (т, 2H), 3,58-3,52 (м, 8H), 3,23 (т, 2H).

(ii) 1-((2-(2-(Бензилокси)этокси)этокси)этил)сульфонил)-2-метокси-4-нитробензол.

К ледяному раствору продукта после этапа (i) выше (500 мг, 1,227 ммоль) в DCM (5 мл) медленно добавляли mCPBA (616 мг, 2,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат сразу же разделяли раствором бисульфита натрия 20% мас./мас. (5 мл). Органический слой разделяли, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (5 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали до желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, 0-70% EtOAc в изогексане) с получением указанного в подзаголовке соединения (456 мг) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,03-7,94 (м, 3H), 7,37-7,28 (м, 5H), 4,45 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,76-3,73 (м, 2H), 3,70-3,67 (м, 2H), 3,47-3,45 (м, 2H), 3,38-3,36 (м, 2H), 3,28-3,26 (м, 2H), 3,18-3,16 (м, 2H).

Масса/заряд при LCMS 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(iii) 2-(2-((4-Амино-2-метоксифенил)сульфонил)этокси)этокси)этанол.

Суспензию продукта после этапа (ii) выше (456 мг, 1,038 ммоль) и 5% Pd/C (50% паста с водой, 120 мг) в этаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода (500 кПа) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали (Whatmans GF/F) и фильтрат выпаривали с получением частично восстановленного продукта. Суспензию неочищенного продукта и 5% Pd/C (50% паста с водой, 120 мг) в этаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода (500 кПа) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали (Whatmans GF/F) и фильтрат выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (312 мг) в виде густого оранжевого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,36 (д, 1H), 6,27 (с, 1H), 6,19 (д, 1H), 6,11 (ушир. с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,59 (т, 2H), 3,47-3,43 (м, 6H), 3,38-3,34 (м, 4H).

Масса/заряд при LCMS 320 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

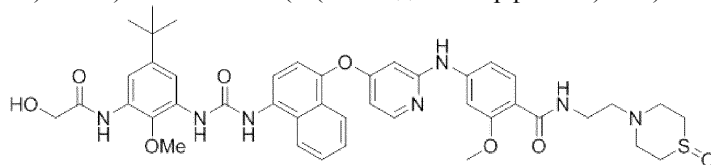
(iv) N-(5-(трет-Бутил)-3-(3-(4-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)сульфонил)-3-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамид.

Суспензию продукта после этапа (iii) выше (67,3 мг, 0,211 ммоль), N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 100 мг, 0,176 ммоль), K_2CO_3 (68,0 мг, 0,492 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G3 (5 мг, 5,52 мкмоль) в DMF (7 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19x50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (44 мг) в виде почти белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,49 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,20-8,18 (м, 2H), 8,13 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 4,54 (т, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,62-3,59 (м, 2H), 3,54-3,51 (м, 2H), 3,42-3,38 (м, 2H), 3,32-3,27 (м, 6H), 3,09 (с, 3H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 852 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 850 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-).

Пример 41. 4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-N-(2-(1-оксидотиоморфолино)этил)бензамид



(i) 2-(Бензилокси)-N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-нитрофенил)ацетамид.

В смесь 5-(трет-бутил)-2-метокси-3-нитроанилина (1,5 г, 6,69 ммоль), 2-(бензилокси)уксусной кислоты (1,3 г, 7,82 ммоль) и основания Хунига (3,50 мл, 20,07 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NaHCO_3 (2,80 г, 7,36 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Смесь разделяли между простым эфиром (100 мл) и водой (100 мл), органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 г, 0-20% EtOAc/изогексан) с получением указанного в подзаголовке соединения (1,99 г) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,14 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45-7,36 (м, 5H), 4,72 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,36 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 373 (M+H)⁺ (ES⁺); 371 (M-H)⁻ (ES⁻).

(ii) N-(3-амино-5-(трет-бутил)-2-метоксифенил)-2-(бензилокси)ацетамид.

Смесь продукта после этапа (i) выше (1,9 г, 5,10 ммоль), порошка Fe (2,5 г, 44,8 ммоль) и NH₄Cl (0,082 г, 1,531 ммоль) в EtOH (25 мл) и воде (7 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит и выпаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc (80 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл), органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (1,75 г) в виде масла.

Масса/заряд при LCMS 343 (M+H)⁺ (ES⁺); 341 (M-H)⁻ (ES⁻).

(iii) Фенил-(3-(2-(бензилокси)ацетамидо)-5-(трет-бутил)-2-метоксифенил)карбамат.

В смесь продукта после этапа (ii) выше (500 мг, 1,460 ммоль) и NaHCO₃ (370 мг, 4,40 ммоль) в DCM (6 мл) и THF (3 мл) добавляли фенилхлорформиат (200 мкл, 1,594 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч, затем разделяли между DCM (50 мл) и водой (40 мл), органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество использовали на следующем этапе.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,44-7,34 (м, 8H), 7,29-7,20 (м, 3H), 4,71 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 1,31 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 463 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iv) Фенил-(5-(трет-бутил)-3-(2-гидроксиацетамидо)-2-метоксифенил)карбамат.

Смесь продукта после этапа (iii) выше (430 мг, 0,930 ммоль) и 5% Pd-C (100 мг) в THF (8 мл) гидрогенизировали при 400 кПа в течение 3 ч. Раствор фильтровали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде раствора в THF (8 мл), который неочищенным использовали на следующем этапе.

Масса/заряд при LCMS 373 (M+H)⁺ (ES⁺); 371 (M-H)⁻ (ES⁻).

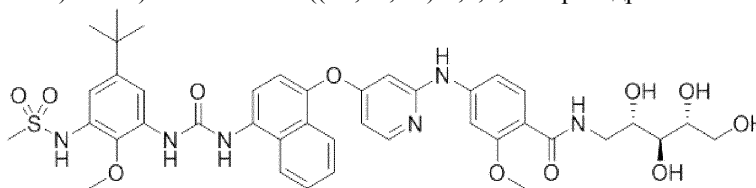
(v) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-3-(2-гидроксиацетамидо)-2-метоксифенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(1-оксидиоморфолино)этил)бензамид.

В раствор продукта после этапа (iv) выше (0,465 ммоль) в THF (4 мл) добавляли Et₃N (25 мкл, 0,179 ммоль) и 4-((4-((4-аминонафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(1-оксидиоморфолино)этил)бензамид (см. пример 32 (iii) выше; 254 мг, 0,465 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 24 ч, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 г, 0-15% MeOH/DCM) с получением твердого вещества, которое растирали с MeCN, фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (50 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,45 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,18-8,11 (м, 4H), 7,96 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,20-6,15 (м, 2H), 4,04 (д, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,41-3,36 (м, 2H), 2,96-2,84 (м, 4H), 2,75-2,68 (м, 4H), 2,55 (т, 2H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 824 (M+H)⁺ (ES⁺); 822 (M-H)⁻ (ES⁻).

Пример 42. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-((2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидроксипентил)бензамид

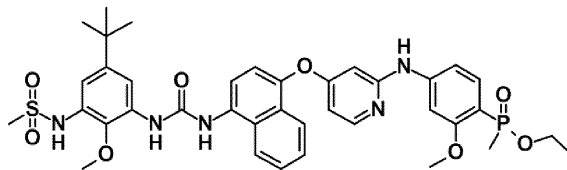


К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (см. пример 1 выше; 100 мг, 0,136 ммоль), (2R,3S,4S)-5-аминопентан-1,2,3,4-тетраола (30 мг, 0,198 ммоль) и основания Хунига (120 мкл, 0,687 ммоль) в NMP (2 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (80 мг, 0,210 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию повторяли в масштабе 50 мг, комбинировали и разбавляли MeOH (2 мл). Смесь наносили на предварительно кондиционированный картридж смолы SCX. Смолу промывали MeOH, затем продукт высвобождали в 1% NH₃ в MeOH. Раствор в аммиаке концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (42 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,41 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,26-8,32 (м, 2H), 8,16-8,19 (м, 2H), 8,13 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,57-7,64 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,96 (д, 1H), 4,86 (д, 1H), 4,70 (д, 1H), 4,40 (т, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,65-3,70 (м, 1H), 3,51-3,62 (м, 3H), 3,37-3,43 (м, 2H), 3,26-3,32 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 833 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 43. Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат



(i) Этил-(2-метокси-4-нитрофенил)(метил)фосфинат.

Способ 1.

Смесь 1-йод-2-метокси-4-нитробензола (1 г, 3,58 ммоль), Et₃N (1 мл, 7,17 ммоль), Pd(Ph₃P)₄ (0,166 г, 0,143 ммоль) и этилметилфосфината (см., например, Chebib, M. et al., 1, 5 января 2006 г.; 450 мкл, 4,38 ммоль) в толуоле (15 мл) дегазировали N₂ в течение 5 мин, нагревали при 100°C в течение 6 ч. Смесь разделяли между EtOAc (60 мл) и водным 1M HCl (60 мл), органический слой промывали водой (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 г, 50-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в подзаголовке соединения (224 мг) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (дд, 1H), 7,94 (дт, 1H), 7,80 (дд, 1H), 4,14-4,05 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,89-3,79 (м, 1H), 1,80 (д, 3H), 1,29 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 260 (M+H)⁺ (ES⁺).

Способ 2.

Раствор 1-йод-2-метокси-4-нитробензола (15 г, 53,8 ммоль), DIPEA (30 мл, 172 ммоль) и этилметилфосфината (9,51 мл, 64,8 ммоль) в толуоле (100 мл) три раза дегазировали при пониженном давлении и заполняли N₂. Реакционную смесь нагревали до 50°C. Добавляли предкатализатор XantPhos G3 (1 г, 1,056 ммоль) и реакционную смесь нагревали в атмосфере N₂ при 85°C (внутренняя температура, температура блока 100°C) в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, предварительно абсорбировали на диоксиде кремния (9,9 г) и очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 г, от 50% EtOAc:изогексан до 100%) с получением указанного в подзаголовке соединения (10 г) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (дд, 1H), 7,94 (дт, 1H), 7,88 (дд, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,98-3,85 (м, 1H), 3,81-3,68 (м, 1H), 1,71 (д, 3H), 1,16 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 260 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) Этил-(4-амино-2-метоксифенил)(метил)фосфинат.

Смесь продукта после этапа (i) выше (2,6 г, 10,03 ммоль) и 5% Pd-C (50 мг) в EtOH (20 мл) гидрогенизировали при 500 кПа в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-желтой камеди (2,2 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,35 (дд, 1H), 6,23-6,18 (м, 2H), 5,79 (с, 2H), 3,81-3,56 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 1,51 (д, 3H), 1,11 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 230 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) трет-Бутил-(4-((2-((4-(этоксифосфорил)-3-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамат.

Смесь трет-бутил-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамата (см. пример 1 (i) выше; 5 г, 13,48 ммоль), продукта после этапа (ii) выше (2,6 г, 11,34 ммоль), карбоната калия (6 г, 43,4 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G3 (0,3 г, 0,331 ммоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя N₂.

Добавляли DMF (50 мл) и перемешиваемую суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя N₂. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере N₂ при 85°C (внутренняя температура) в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, и растворитель выпаривали с получением темного масла. Неочищенный продукт предварительно абсорбировали на диоксиде кремния (20 г) и очищали посредством хроматографии на силикагеле 120 г колонка, от 2% MeOH:DCM до 5%) с получением указанного в подзаголовке соединения (6,35 г) в виде бледно-коричневого стекла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,27-8,11 (м, 2H), 7,84 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,63-7,49 (м, 4H), 7,38 (д, 1H), 7,27 (дт, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,87-3,72 (м, 4H), 3,71-3,57 (м, 1H), 1,57 (д, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,12 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 564 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iv) Этил-(4-((4-((4-аминонафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат.

Продукт после этапа (iii) выше (6,35 г, 10,93 ммоль) растворяли в DCM (50 мл) и добавляли TFA (5 мл, 64,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители выпаривали и из остатка формировали азеотропную смесь с толуолом. Неочищенный продукт

наносили на колонку SCX (60 г) в MeOH. Колонку промывали MeOH, а затем продукт элюировали 0,7M аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (5 г) в виде темно-коричневого стекла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,23 (с, 1H), 8,24-8,13 (м, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,71-7,60 (м, 1H), 7,57-7,39 (м, 4H), 7,26 (дт, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,10 (д, 1H), 5,85 (с, 2H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,70-3,56 (м, 1H), 1,56 (д, 3H), 1,11 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(v) Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат.

Способ 1.

Суспензию продукта после этапа (ii) выше (97 мг, 0,422 ммоль), N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 200 мг, 0,351 ммоль), K_2CO_3 (136 мг, 0,984 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G3 (10 мг, 0,011 ммоль) в DMF (7 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли в воду (10 мл). Органический слой экстрагировали DCM (10 мл), сушили посредством разделителя гидрофобных фаз и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 4 г, 1-8% MeOH в DCM) с получением тонкой коричневой пленки (54 мг). Водный слой дополнительно экстрагировали 10% MeOH в DCM (10 мл), сушили посредством разделителя гидрофобных фаз и концентрировали при пониженном давлении. Обе фракции (колоночную и после второй экстракции) комбинировали с получением указанного в заголовке соединения (94 мг) в виде тонкой коричневой пленки.

Масса/заряд при LCMS 762 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); чистота 76% @ 254 нм.

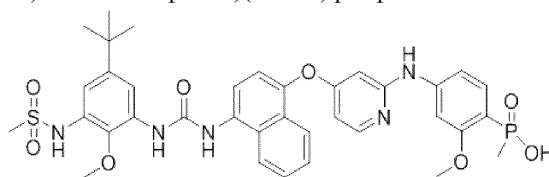
Способ 2.

К теплomu раствору фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 5 г, 12,74 ммоль) и продукта после этапа (iv) выше (5 г, 10,25 ммоль) в THF (50 мл) при 75°C (температура блока) добавляли триэтиламин (300 мкл, 2,152 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Растворители выпаривали и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 120 г, 2% MeOH:DCM to 5%) с получением бледно-коричневого стекла. Этот материал перемешивали в THF (100 мл) в течение 16 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали ледяным THF (5 мл) с получением указанного в заголовке соединения (4,88 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,40 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,24-8,03 (м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,57-7,45 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,27 (дт, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,90-3,71 (м, 7H), 3,71-3,56 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 1,56 (д, 3H), 1,27 (с, 9H), 1,11 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 762 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Пример 44. (4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфиновая кислота



Способ 1.

Раствор этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфината (см. пример 43 выше; 94 мг, 0,091 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) перемешивали с водным 1M NaOH (913 мкл, 0,091 ммоль) при комнатной температуре. Через 4 ч добавляли дополнительную аликвоту NaOH (250 мкл, 1M) и перемешивали в течение ночи (18 ч) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 48 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг) в виде бесцветного порошка.

^1H ЯМР (аммонийной соли; 400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,78 (ушир. с, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,16-8,08 (м, 3H), 7,82 (д, 1H), 7,63-7,47 (м, 3H), 7,37 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,60 (дд, 1H), 6,08 (д, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 1,33 (д, 3H), 1,25 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (аммонийной соли) 734 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 732 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-).

Способ 2.

Суспензию этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфината (4,88 г, 6,28 ммоль) в 1,4-

диоксане (75 мл) и воде (8 мл) перемешивали с гидроксидом натрия 50% мас./мас. (0,5 мл, 9,47 ммоль) при 45°C в течение 16 ч. Анализ LCMS продемонстрировал 30% преобразование. Добавляли еще гидроксида натрия 50% мас./мас. (0,25 мл, 4,74 ммоль) и нагревание продолжали до 48 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли уксусную кислоту (0,75 мл, 13,10 ммоль). Растворители выпаривали и остаток очищали посредством хроматографии на C18 с обращенной фазой (колонка 88 г, 15-75% MeCN:раствор бикарбоната аммония 10 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде свободной кислоты (4 г).

¹H ЯМР (свободной кислоты; 400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,44 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,13 (с, 2H), 8,94 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,76-7,65 (м, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,45-7,33 (м, 2H), 7,23 (дт, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,47 (д, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (свободной кислоты) 734 (M+H)⁺ (ES⁺).

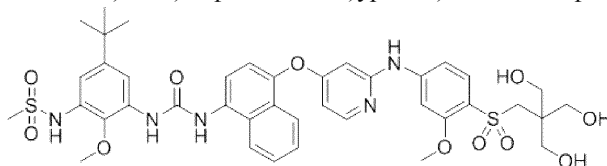
Указанное в заголовке соединение (505 мг, 0,688 ммоль) суспендировали в воде (5 мл). Добавляли гидроксид натрия 0,1N (6 мл, 0,614 ммоль), но гомогенного раствора не получали. Добавляли 0,7N NH₃ в MeOH (10 мл) и полученный раствор выпаривали до объема приблизительно 5 мл. Этот раствор наносили на колонку с Na⁺ формой Dowex 50WX2 (50 г) и колонку промывали водой (100 мл) с элюцией указанного в заголовке соединения в виде натриевой соли.

¹H ЯМР (натриевой соли; 400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,20-7,97 (м, 3H), 7,75 (д, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,52-7,38 (м, 2H), 7,33 (д, 1H), 7,16-6,87 (м, 3H), 6,59 (дд, 1H), 5,99 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,44 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 1,45-1,03 (м, 12H).

Масса/заряд при LCMS (натриевой соли) 734 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 45.

N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-((4-((3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил)сульфонил)-3-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамид



(i) 2-(Гидроксиметил)-2-(((2-метокси-4-нитрофенил)тио)метил)пропан-1,3-диол.

Смесь 2-метокси-4-нитробензолтиола (950 мг, 5,13 ммоль), K₂CO₃ (850 мг, 6,15 ммоль) и 2-(бромметил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (1225 мг, 6,16 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали при 90°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали и разделяли между EtOAc (80 мл) и водой (80 мл), органический слой разделяли, сушили (MgSO₄) и фильтровали. Осадок на MgSO₄ промывали DCM (100 мл) и комбинированный фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с простым эфиром (40 мл) и фильтровали с получением указанного в подзаголовке соединения (810 мг) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (дд, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 4,57 (т, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,44 (д, 6H), 2,99 (с, 2H).

Масса/заряд при LCMS 326 (M+Na)⁺ (ES⁺).

(ii) 2-(Гидроксиметил)-2-(((2-метокси-4-нитрофенил)сульфонил)метил)пропан-1,3-диол.

В суспензию продукта после этапа (i) выше (800 мг, 2,64 ммоль) в DCM (20 мл) порционно добавляли mCPBA (1625 мг, 6,59 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, выпаривали до ≈10 мл, затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 г, 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (638 мг) в виде белого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 336 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) 2-(((4-Амино-2-метоксифенил)сульфонил)метил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол.

Смесь продукта после этапа (ii) выше (630 мг, 1,879 ммоль) и 5% Pd-C (100 мг) в THF (4 мл) и EtOH (4 мл) гидрогенизировали при 200 кПа в течение 3 суток. Смесь фильтровали и растворитель выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (540 мг) в виде вязкого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 306 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iv) N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-((4-((3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил)сульфонил)-3-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамид.

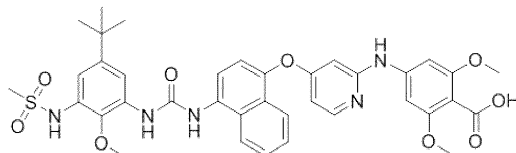
Суспензию продукта после этапа (iii) выше (107 мг, 0,351 ммоль), N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 200 мг, 0,351 ммоль), K₂CO₃ (136 мг, 0,984 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G3 (10 мг, 0,011 ммоль) в DMF (7 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-

50% MeCN в воде) с получением бледно-коричневой пены. Продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Compaion (колонка 4 г, 1-10% MeOH в DCM, продукт элюирует при 8%) с получением указанного в заголовке соединения (103 мг) в виде бесцветного порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,47 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,20-8,18 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,64-7,59 (м, 2H), 7,56 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,34 (т, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,44-3,43 (м, 8H), 3,09 (с, 3H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 838 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 836 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-).

Пример 46. 4-[[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2,6-диметоксибензойная кислота



(i) Бензил-3-бром-2,6-диметоксибензоат.

В густую суспензию 3-бром-2,6-диметоксибензойной кислоты (9,4 г, 36,0 ммоль) и K_2CO_3 (20 г, 145 ммоль) в DMF (300 мл) добавляли бензилбромид (5 мл, 42,0 ммоль). Смесь нагревали при 70°C (температура блока, внутренняя температура 55°C) в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении приблизительно до 20 мл, затем разделяли между простым диэтиловым эфиром (500 мл) и 20% мас./мас. раствором NaCl (250 мл). Органические фракции разделяли и последовательно промывали 10% об./об. раствором аммиака 880 в воде (250 мл) 1N HCl (250 мл) и насыщенным NaHCO_3 (250 мл). Органические фракции разделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (12 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,68 (д, 1H), 7,52-7,28 (м, 5H), 6,90 (д, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,70 (с, 3H).

Масса/заряд при LCMS 351/353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); BP 373/375 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ES^+).

(ii) Бензил-4-амино-2,6-диметоксибензоат.

К раствору хлорида железа(III) (50 мг, 0,308 ммоль) в жидком аммиаке (150 мл) в течение приблизительно 20 мин порционно добавляли натрий (4,5 г, 196 ммоль). Темно-серую суспензию перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 10 мин, затем охлаждали до -70°C с последующим капельным добавлением продукта после этапа (i) выше (16 г, 45,6 ммоль) в THF (50 мл) в течение 5 мин. Затем реакционной смеси позволяли кипеть с обратным холодильником (приблизительно -30°C) в течение 90 мин с последующим охлаждением до -50°C и добавлением NH_4Cl (12 г, 224 ммоль). Конденсатор удаляли и реакционной смеси позволяли выпариваться в течение ночи. Остаток разделяли между 1N HCl (200 мл) и Et_2O (250 мл). Желаемый продукт в виде гидрохлорида находился в обоих слоях. Водный слой разделяли и подщелачивали NaOH (10 мл, 189 ммоль) до pH 8, затем разделяли Et_2O (300 мл). Органические фракции разделяли и объединяли с первым экстрактом Et_2O и промывали насыщенным NaHCO_3 . Органические фракции разделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали до коричневого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 120 г, от 10% EtOAc:изогексан до 50%) с получением указанного в подзаголовке соединения (8 г) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,44-7,28 (м, 5H), 5,86 (с, 2H), 5,55 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 3,65 (с, 6H).

Масса/заряд при LCMS 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(iii) Бензил-4-((4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметоксибензоат.

К дегазированной смеси трет-бутил-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)карбамата (см. пример 1 (i) выше; 11,82 г, 31,9 ммоль), продукта после этапа (ii) выше (9,16 г, 31,9 ммоль) и K_2CO_3 (8,81 г, 63,8 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли предкатализатор BrettPhos G3 (1,5 г, 1,655 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между EtOAc (400 мл) и водой (400 мл). Органический слой промывали водой (2×400 мл) и насыщенным соевым раствором (400 мл), затем сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневой пены. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 220 г, 20-50% EtOAc:изогексан) с получением указанного в подзаголовке соединения (17,7 г) в виде оранжевой пены.

Масса/заряд при LCMS 622 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

(iv) Бензил-4-((4-((4-аминонафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметоксибензоат.

В раствор продукта после этапа (iv) выше (17,7 г, 28,5 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли TFA (22 мл, 286 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением темно-красного масла. Масло растворяли в DCM (300 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водную фазу экстрагировали DCM (100 мл) и

комбинированные органические фазы сушили посредством гидрофобной фритты и концентрировали при пониженном давлении, с получением указанного в подзаголовке соединения (14,5 г) в виде коричневой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,10 (с, 1H), 8,15-8,17 (м, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,62-7,64 (м, 1H), 7,44-7,46 (м, 2H), 7,36-7,40 (м, 4H), 7,31-7,33 (м, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,00 (с, 2H), 6,72 (д, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,07 (д, 1H), 5,87 (с, 2H), 5,23 (с, 2H), 3,65 (с, 6H).

Масса/заряд при LCMS 522 (M+H) $^+$ (ES $^+$).

(v) Бензил-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметоксибензоат.

Способ 1.

К дегазированной смеси N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамида (см. пример 8 (i) выше; 2,15 г, 3,78 ммоль), продукта после этапа (ii) выше (1,3 г, 4,52 ммоль) и K₂CO₃ (1,05 г, 7,60 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли предкатализатор BrettPhos G3 (200 мг, 0,221 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч, затем разделяли между EtOAc (300 мл) и 10% насыщенным соевым раствором (300 мл). Органический слой разделяли, промывали водой (200 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 120 г, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в подзаголовке соединения (1,495 г) в виде пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,40 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,73-7,69 (м, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,41-7,29 (м, 6H), 7,03-7,01 (м, 3H), 6,64 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,67 (с, 6H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 820 (M+H) $^+$ (ES $^+$).

Способ 2.

В раствор фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 11,2 г, 28,5 ммоль) и продукта после этапа (iv) выше (14,5 г, 26,7 ммоль) в 2-Ме-THF (300 мл) при 80°C добавляли триэтиламин (1 мл, 7,17 ммоль) и смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 220 г, 30-80% EtOAc in гексан) с получением указанного в подзаголовке соединения (18,9 г) в виде розовой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,12-8,16 (м, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,36-7,41 (м, 5H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,02-7,03 (м, 3H), 6,64 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,67 (с, 6H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 820 (M+H) $^+$ (ES $^+$).

(vii) 4-[[4-[[5-(трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2,6-диметоксибензойная кислота.

Способ 1.

Смесь продукта после этапа (iii) выше (1,485 г, 1,811 ммоль) и 5% Pd/C (200 мг) в THF (10 мл) и EtOH (10 мл) гидрогенизировали при 400 кПа в течение 20 ч. Добавляли дополнительную порцию 5% Pd/C (200 мг) и смесь гидрогенизировали при 500 кПа в течение дополнительных 8 ч, затем при 200 кПа в течение 72 ч. Смесь разбавляли 1% NH₃/MeOH (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и твердое вещество растирали с простым эфиром, фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (1,27 г) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,42 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,10-8,18 (м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,38-7,41 (м, 1H), 6,97-7,03 (м, 3H), 6,61-6,62 (м, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,65 (с, 6H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

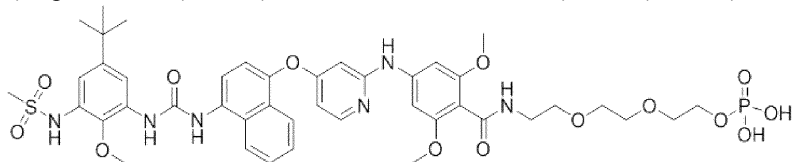
Масса/заряд при LCMS 730 (M+H) $^+$ (ES $^+$).

Способ 2.

Смесь продукта после этапа (vi) выше (18,9 г, 21,21 ммоль) и Pd/C (5 мас.%, 5,0 г, 2,349 ммоль) в THF (100 мл) и EtOH (100 мл) гидрогенизировали при 500 кПа в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывая MeOH, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (15 г) в виде серого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 730 (M+H) $^+$ (ES $^+$).

Пример 47. 2-(2-(2-(4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметоксибензамидо)этоксидиэтоксидиэтилдигидрофосфат



Путь 1.

(i) ди-трет-Бутил-(2-(2-(2-(4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметоксибензамидо)этоксид)этоксид)этил)фосфат.

К перемешиваемому раствору 4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2,6-диметоксибензойной кислоты (см. пример 46 выше; 1,26 г, 1,727 ммоль), 2-(2-(2-аминоэтоксид)этоксид)этил-ди-трет-бутилфосфата (см. пример 19 (ii) выше; 2,68 ммоль) и основания Хунига (0,8 мл, 4,58 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли НАТУ (0,788 г, 2,072 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч, затем добавляли дополнительную порцию основания Хунига (0,8 мл, 4,58 ммоль) и НАТУ (0,788 г, 2,072 ммоль), перемешивали в течение 2 ч, затем разделяли между EtOAc (200 мл) и водой (150 мл). Органический слой разделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 г, 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (240 мг) в виде пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,40 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,94 (с, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,10 (д, 1H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (с, 6H), 3,60-3,57 (м, 2H), 3,54 (с, 4H), 3,44 (т, 2H), 3,28-3,23 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 1,40 (с, 18H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 1053 (M+H)⁺ (ES⁺); чистота 75% @ 254 нм.

(ii) 2-(2-(2-(4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметоксибензамидо)этоксид)этоксид)этилдигидрофосфат.

В раствор продукта после этапа (i) выше (230 мг, 0,164 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (500 мкл, 6,49 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток наносили на колонку SCX в MeCN. Колонку промывали MeOH, а затем продукт элюировали 0,7М аммиаком в MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением пены, которую растирали MeCN, фильтровали и сушили с получением твердого вещества. Твердое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде аммонийной соли (72 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (аммонийной соли; 400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,58 (с, 1H), 9,05 (с, 2H), 8,36 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,16-8,10 (м, 2H), 7,91-7,82 (м, 2H), 7,73-7,65 (м, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,86 (с, 2H), 6,62 (дд, 1H), 6,12 (д, 1H), 3,87-3,73 (м, 5H), 3,57 (с, 6H), 3,55-3,49 (м, 6H), 3,44 (т, 2H), 3,25 (к, 2H), 3,09 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (аммонийной соли) 941 (M+H)⁺ (ES⁺).

Путь 2.

(А) Дибензил-(2-(2-(2-(4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметоксибензамидо)этоксид)этоксид)этил)фосфат.

К раствору 4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(2-(2-гидроксиэтоксид)этоксид)этил)-2,6-диметоксибензамида (см. пример 36 выше; 5,44 г, 5,94 ммоль) и 5-метил-1H-тетразола (1,75 г, 20,81 ммоль) в смеси THF (15 мл) и DMF (45 мл) капельно добавляли дибензилдиизопропилфосфоамидит (4,00 мл, 11,93 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли H₂O₂ (3,00 мл, 26,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (300 мл) и водой (300 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором бисульфита натрия (150 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (150 мл) и насыщенным соевым раствором (150 мл), затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением бледно-желтой пены. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 220 г, 1-8% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (5,69 г) в виде почти белой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,11-8,14 (м, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,81 (т, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,33-7,40 (м, 11H), 7,03 (д, 1H), 6,94 (с, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,12 (д, 1H), 5,04 (д, 4H), 4,05-4,09 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,57-3,63 (м, 8H), 3,52 (с, 4H), 3,42 (т, 2H), 3,24 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 1121 (M+H)⁺ (ES⁺); 561 (M+2H)²⁺ (ES⁺).

(В) 2-(2-(2-(4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметоксибензамидо)этоксид)этоксид)этилдигидрофосфат.

Способ 1.

В смесь продукта после этапа (А) выше (5,69 г, 4,97 ммоль) и Pd/C (5 мас.%, 2,3 г, 1,081 ммоль) в MeOH (150 мл) и THF (50 мл) добавляли раствор бикарбоната натрия (837 мг, 9,96 ммоль) в воде (30 мл). Смесь гидрогенизировали при 500 кПа в течение выходных. Добавляли дополнительный Pd/C (500 мг) и перемешивание продолжали в атмосфере H₂ в течение ночи. Добавляли дополнительный Pd/C (700 мг) и перемешивание продолжали в атмосфере H₂ в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали через це-

лит, промывая MeOH, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Когда большинство органического растворителя удаляли, из оставшегося водного раствора формировали азеотропную смесь с MeCN. Полученное твердое вещество дополнительно сушили при 50°C в эксикаторе в течение ночи, с получением динатриевой соли указанного в заголовке соединения (4,65 г) в виде бежевого твердого вещества.

^1H ЯМР (динатриевой соли; 400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,69 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,13 (д, 2H), 7,88 (т, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,64-7,70 (м, 2H), 7,56-7,60 (м, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,82 (с, 2H), 6,63 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,73 (м, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,42-3,50 (м, 8H), 3,25 (к, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,23 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (динатриевой соли) 941 (M+H) $^+$ (ES $^+$).

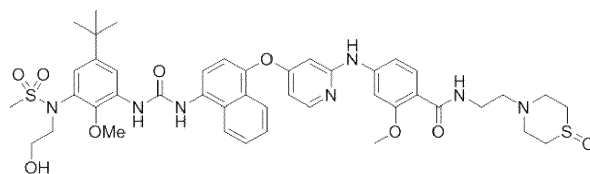
Способ 2.

К смеси продукта после этапа (A) выше (410 мг, 0,366 ммоль) и Pd/C (5 мас.%, 50 мг, 0,023 ммоль) в EtOH (6 мл) и THF (3 мл) добавляли NaOH (30 мг, 0,750 ммоль) в воде (3 мл) и полученную смесь гидрогенизировали при 500 кПа в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывая MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением почти белой пены. Твердое вещество растворяли в воде (1 мл) и наносили на колонку смолы Dowex (Na $^+$ форма, 15 г). Продукт элюировали водой (25 мл) и водный материал лиофилизировали с получением моноватриевой соли указанного в заголовке соединения (300 мг) в виде белого твердого вещества низкой плотности.

^1H ЯМР (моноватриевой соли; 400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,44 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,11-8,14 (м, 2H), 7,84-7,87 (м, 2H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,92 (с, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,12 (д, 1H), 3,87 (к, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,60 (с, 6H), 3,53-3,57 (м, 6H), 3,45 (т, 2H), 3,26 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS (моноватриевой соли) 941 (M+H) $^+$ (ES $^+$).

Пример 48. 4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-3-(N-(2-гидроксиэтил)метилсульфонамидо)-2-метокси-фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(1-оксидотиоморфолино)этил)бензамид



(i) N-(2-(бензилокси)этил)-N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-нитрофенил)метансульфонамид.

Смесь N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-нитрофенил)метансульфонамида (0,5 г, 1,654 ммоль), ((2-бромэтокс)метил)бензола (400 мг, 1,860 ммоль) и K $_2$ CO $_3$ (0,457 г, 3,31 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем нагревали при 50°C в течение 48 ч. Смесь разделяли между простым эфиром (70 мл) и водой (60 мл), органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO $_4$), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 г, 0-30% EtOAc/изогексан) с получением указанного в подзаголовке соединения (618 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 7,82 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,38-7,26 (м, 5H), 4,48 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,93 (ушир. с, 2H), 3,52 (т, 2H), 3,14 (с, 3H), 1,32 (с, 9H).

(ii) N-(3-амино-5-(трет-бутил)-2-метоксифенил)-N-(2-(бензилокси)этил)метансульфонамид.

Смесь продукта после этапа (i) выше (600 мг, 1,375 ммоль), порошка Fe (800 мг, 14,33 ммоль) и NH $_4$ Cl (30 мг, 0,561 ммоль) в THF (15 мл) и воде (5 мл) нагревали при 70°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит и остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO $_3$ (40 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили (MgSO $_4$), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 г, 0-35% EtOAc/изогексан) с получением указанного в подзаголовке соединения (425 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 7,38-7,29 (м, 5H), 7,03 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,98-3,87 (ушир. м, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,16 (с, 3H), 1,28 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 407 (M+H) $^+$ (ES $^+$).

(iii) Фенил-(3-(N-(2-(бензилокси)этил)метилсульфонамидо)-5-(трет-бутил)-2-метоксифенил)карбамат.

В смесь продукта после этапа (ii) выше (415 мг, 1,021 ммоль) и NaHCO $_3$ (257 мг, 3,06 ммоль) в DCM (10 мл) и THF (5 мл) добавляли фенилхлорформат (141 мкл, 1,123 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч, затем разделяли между DCM (50 мл) и водой (50 мл), органический слой сушили (MgSO $_4$) и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения, которое неочищенным использовали на следующем этапе.

(iv) Фенил-(5-(трет-бутил)-3-(N-(2-гидроксиэтил)метилсульфонамидо)-2-метоксифенил)карбамат.

Смесь продукта после этапа (iii) выше (537 мг, 1,02 ммоль) и 5% Pd-C (60 мг) в THF (10 мл) гидрогенизировали при 200 кПа в течение 3 суток. Смесь фильтровали и фильтрат неочищенным в виде раствора использовали на следующем этапе.

Масса/заряд при LCMS 437 (M+H)⁺ (ES⁺); 435 (M-H)⁻ (ES⁻).

(v) 4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-3-(N-(2-гидроксиэтил)метилсульфонамидо)-2-метоксифенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(1-оксидотиоморфолино)этил)бензамид.

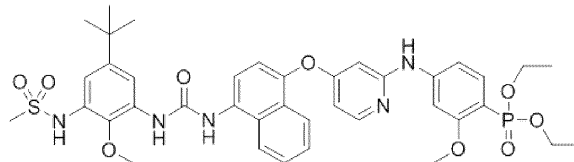
К перемешиваемому раствору продукта после этапа (iv) выше (218 мг, 0,499 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 4-((4-((4-аминонафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-(1-оксидотиоморфолино)этил)бензамид (см. пример 32 (iii) выше; 273 мг, 0,499 ммоль) и триэтиламин (25 мкл, 0,179 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Смесь нагревали при 60°C в течение 24 ч, затем выпаривали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Varian, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 20-50% MeCN в воде) с получением бежевого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 1-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (61 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,40 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,29-8,32 (м, 2H), 8,12-8,17 (м, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,90 (т, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,68 (ушир. с, 2H), 3,47 (к, 2H), 3,39 (к, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,84-2,97 (м, 4H), 2,68-2,75 (м, 4H), 2,55 (т, 2H), 1,29 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 888 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 49. Диэтил-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)фосфонат



(i) Диэтил-(2-метокси-4-нитрофенил)фосфонат.

1-Йод-2-метокси-4-нитробензол (1,00 г, 3,58 ммоль) смешивали в азеотропную смесь с толуолом (12 мл), затем растворяли в свежем толуоле (12 мл) с последующим добавлением DIPEA (1,878 мл, 10,75 ммоль) и диэтилфосфоната (0,600 мл, 4,66 ммоль). Смесь три раза дегазировали при пониженном давлении и заполняли азотом. Добавляли предкатализатор XantPhos G3 (0,102 г, 0,108 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C (температура блока), 90°C (внутренняя температура), в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель выпаривали с получением коричневой камеди. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, сухой ввод, 50-100% EtOAc/изогексан, продукт элюировал при 70%) с получением указанного в подзаголовке соединения (549 мг) в виде воскообразного коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,02 (дд, 1H), 7,88 (ддд, 1H), 7,79 (дд, 1H), 4,23 (м, 4H), 4,04 (с, 3H), 1,38 (тд, 6H).

Масса/заряд при LCMS 290 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) Диэтил-(4-амино-2-метоксифенил)фосфонат.

Смесь продукта после этапа (i) выше (0,55 г, 1,902 ммоль) и 5% Pd/C (50 мг) в EtOH (5 мл) гидрогенизировали при 500 кПа в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали EtOH (2×2 мл) и фильтрат выпаривали при пониженном давлении зеленого твердого вещества. Смесь перерастворили в EtOH (10 мл) и добавляли 5% Pd/C (50 мг) с последующей концентрированной HCl (1 капля) и смесь гидрогенизировали при 500 кПа в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали EtOH (2×2 мл) и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением бледно-коричневой камеди. Смесь перерастворили в EtOH (10 мл) и добавляли 5% Pd/C (50 мг) с последующей концентрированной HCl (1 капля) и смесь гидрогенизировали при 500 кПа в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали EtOH (2×2 мл) и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением бледно-коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (загружали в DCM, EtOAc/MeOH, 0-20%) с получением указанного в подзаголовке соединения (397 мг) в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,27 (дд, 1H), 6,21 (дд, 1H), 6,16 (ддд, 1H), 5,84 (с, 2H), 3,89 (дкт, 4H), 3,71 (с, 3H), 1,19 (т, 6H).

Масса/заряд при LCMS 260 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) трет-Бутил-(4-((2-((4-(диэтоксифосфорил)-3-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафта-лен-1-ил)карбамат.

Смесь трет-бутил-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафта-лен-1-ил)карбамата (см. пример 1 (i) выше; 298 мг, 0,804 ммоль), продукта после этапа (ii) выше (250 мг, 0,964 ммоль), карбоната калия (222 мг,

1,607 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G3 (7 мг, 7,89 мкмоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли DMF (3 мл) и перемешиваемую суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали DCM (2 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния (колонка 12 г, сухой ввод, DCM/MeOH 0-10%, продукт элюировал при 6%) с получением указанного в подзаголовке соединения (340 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,35 (д, 2H), 8,17 (д, 1H), 8,14 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,61 (м, 3H), 7,51 (дд, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,23 (ддд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,94 (м, 4H), 3,75 (с, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,20 (т, 6H).

(iv) Диэтил-(4-((4-((4-аминонафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)фосфонат.

В раствор продукта после этапа (iii) выше (340 мг, 0,573 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли TFA (221 мкл, 2,86 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительную TFA (221 мкл, 2,86 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 18 ч. Смесь разбавляли DCM (30 мл) и добавляли 2M NaOH (20 мл). Фазы разделяли на картридже для разделения фаз и органические фазы концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (330 мг) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,24 (с, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,46 (м, 4H), 7,23 (м, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,09 (д, 1H), 5,84 (с, 2H), 3,94 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 1,19 (т, 6H).

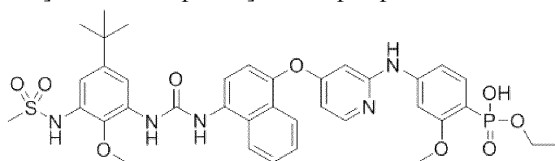
(v) Диэтил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)фосфонат.

В раствор фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 0,262 г, 0,669 ммоль) и продукт после этапа (iv) выше (0,33 г, 0,669 ммоль) в THF (10 мл) при 65°C (температура блока) добавляли триэтиламин (0,02 мл, 0,143 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, сухой ввод, 0-10% MeOH/DCM, продукт элюировал при 5%) с получением коричневого твердого вещества. Продукт дополнительно очищали посредством хроматографии на колонке C18 (колонка 24 г, загружали в DMSO, 25-100% MeCN:раствор бикарбоната аммония 10 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,40 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,92-7,79 (м, 1H), 7,76-7,67 (м, 1H), 7,62 (ддд, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,25 (дт, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,94 (дкд, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,27 (с, 9H), 1,20 (т, 6H).

Масса/заряд при LCMS 793 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 50. [4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]этоксифосфиновая кислота

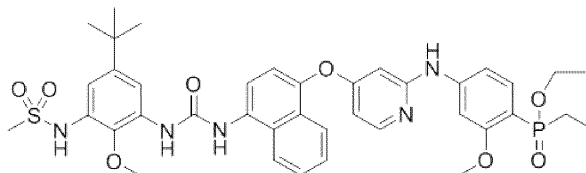


К раствору диэтил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)фосфоната (см. пример 49 выше; 75 мг, 0,095 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) добавляли гидроксид натрия 50 мас.% (15 мкл, 0,284 ммоль) и раствор перемешивали при 50°C (температура блока) в течение 24 ч. Добавляли дополнительный гидроксид натрия 50 мас.% (15 мкл, 0,284 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 суток. Добавляли еще гидроксида натрия 50 мас.% (54 мкл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч. Добавляли EtOH (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 суток. Добавляли уксусную кислоту (27 мкл, 0,472 ммоль) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,57 (с, 1H), 9,03 (д, 2H), 8,32 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,11 (дд, 2H), 7,91-7,78 (м, 1H), 7,63 (дт, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,65-6,54 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,69 (м, 5H), 3,09 (с, 3H), 1,27 (с, 9H), 1,06 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 765 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 51. Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(этил)фосфинат



(i) Этилэтил-(2-метокси-4-нитрофенил)фосфинат.

1-Йод-2-метокси-4-нитробензол (1 г, 3,58 ммоль) смешивали в азеотропную смесь с толуолом (12 мл), затем растворяли в свежем толуоле (12 мл) с последующим добавлением DIPEA (1,878 мл, 10,75 ммоль) и этилэтилфосфината (см., например, Petnehazy, I. et al., Synth. Commun. 2003, 33, 1665-1674; 0,569 г, 4,66 ммоль). Смесь три раза дегазировали при пониженном давлении и заполняли азотом. Добавляли предкатализатор XantPhos G3 (0,102 г, 0,108 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C (температура блока), 90°C (внутренняя температура) в атмосфере азота в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель выпаривали с получением коричневой камеди. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, сухой ввод, 50-100% EtOAc/изогексан, продукт элюировал при 98%) с получением указанного в подзаголовке соединения (0,92 г) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,17 (дд, 1H), 7,94 (дт, 1H), 7,79 (дд, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,96 (ддк, 2H), 2,09 (м, 2H), 1,29 (т, 3H), 1,12 (дт, 3H).

Масса/заряд при LCMS 274 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) Этил-(4-амино-2-метоксифенил)(этил)фосфинат.

Смесь продукта после этапа (i) выше (0,92 г, 3,37 ммоль) и 5% Pd/C (50 мг) в EtOH (10 мл) гидрогенизировали при 500 кПа в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали EtOH (2×2 мл) и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением бледно-коричневой камеди. Смесь перерастворяли в EtOH (10 мл) и добавляли 5% Pd/C (50 мг) с последующей концентрированной HCl (1 капля) и смесь гидрогенизировали при 500 кПа в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали EtOH (2×2 мл) и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением бледно-коричневой камеди. Смесь перерастворяли в EtOH (10 мл) и добавляли 5% Pd/C (50 мг) с последующей концентрированной HCl (1 капля) и смесь гидрогенизировали при 500 кПа в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали EtOH (2×2 мл) и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением бледно-коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (загружали в DCM, EtOAc/MeOH, 0-20%) с получением указанного в подзаголовке соединения (459 мг) в виде кремового твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 244 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) трет-Бутил-(4-((2-((4-(этокси(этил)фосфорил)-3-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамат.

Смесь трет-бутил-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамата (см. пример 1 (i) выше; 368 мг, 0,994 ммоль), продукта после этапа (ii) выше (290 мг, 1,192 ммоль), карбоната калия (275 мг, 1,987 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G3 (8,8 мг, 9,92 мкмоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли DMF (3 мл) и перемешиваемую суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом.

Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM (20 мл), затем добавляли воду (20 мл) и фазы разделяли на картридже для разделения фаз. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния (колонка 24 г, сухой ввод, DCM/MeOH, 0-10%) с получением белого твердого вещества. Продукт дополнительно очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния (колонка 24 г, сухой ввод, PhMe/iPrOH 0-30%, продукт элюировал при 15%) с получением указанного в подзаголовке соединения (304 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,35 (д, 2H), 8,27-8,06 (м, 2H), 7,90-7,78 (м, 1H), 7,68-7,49 (м, 5H), 7,37 (д, 1H), 7,26 (дт, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,87-3,72 (м, 4H), 3,65 (ддк, 1H), 1,94-1,78 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,12 (т, 3H), 0,91 (дт, 3H).

Масса/заряд при LCMS 578 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iv) Этил-(4-((4-((4-аминонафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(этил)фосфинат.

В раствор продукта после этапа (iii) выше (305 мг, 0,528 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (203 мкл, 2,64 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительную TFA (203 мкл, 2,64 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и из остатка формировали азеотропную смесь с толуолом (5 мл) с получением коричневого масла. Остаток растворяли в DCM (20 мл) и промывали 1M NaOH (20 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (20 мл) и комбинированные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с

получением указанного в подзаголовке соединения (310 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,13 (с, 1H), 8,11-8,04 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,41-7,33 (м, 3H), 7,21-7,13 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 6,51 (дд, 1H), 6,01 (д, 1H), 3,76-3,67 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,60-3,50 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,02 (тд, 3H), 0,81 (дтд, 3H).

Масса/заряд при LCMS 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

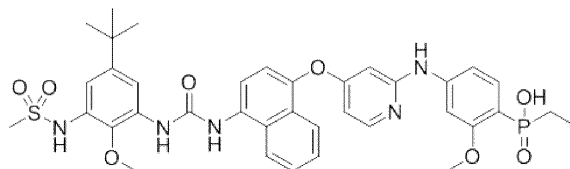
(v) Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(этил)фосфинат.

В раствор фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 0,255 г, 0,649 ммоль) и продукта после этапа (iv) выше (0,31 г, 0,649 ммоль) в THF (10 мл) при 65°C (температура блока) добавляли триэтиламин (0,018 мл, 0,130 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, сухой ввод, 0-10% MeOH/DCM, продукт элюировал при 5%) с получением бежевого твердого вещества. Продукт дополнительно очищали посредством хроматографии на колонке C18 (колонка 24 г, загружали в DMSO, 25%-100% MeCN:раствор бикарбоната аммония 10 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (233 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,44 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,31 (м, 2H), 8,20-8,09 (м, 3H), 7,86 (д, 1H), 7,71 (ддд, 1H), 7,61 (ддд, 1H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,27 (дт, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,85-3,76 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,65 (ддд, 1H), 3,10 (с, 3H), 1,92-1,79 (м, 2H), 1,27 (с, 9H), 1,11 (т, 3H), 0,90 (дт, 3H).

Масса/заряд при LCMS 777 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Пример 52. [4-[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]этилфосфиновая кислота

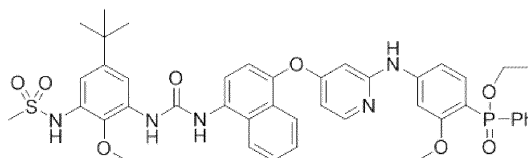


К раствору этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(этил)фосфината (см. пример 51 выше; 100 мг, 0,129 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) и воде (0,1 мл) добавляли гидроксид натрия 50 мас.% (10 мкл, 0,189 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C (температура нагревательной плитки) в течение 24 ч. Добавляли дополнительный гидроксид натрия 50 мас.% (9,61 мкл, 0,182 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч с последующим дополнительным гидроксидом натрия 50 мас.% (74 мкл). После дополнительных 24 ч добавляли EtOH (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 суток. Добавляли уксусную кислоту (37 мкл, 0,646 ммоль) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,53 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,23-8,06 (м, 3H), 7,90-7,81 (м, 1H), 7,74-7,56 (м, 2H), 7,50 (дд, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 1,72 (дк, 2H), 1,27 (с, 9H), 0,86 (дт, 3H).

Масса/заряд при LCMS 749 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Пример 53. Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(фенил)фосфинат



(i) Этил-(2-метокси-4-нитрофенил)(фенил)фосфинат 1-йод-2-метокси-4-нитробензол (1,00 г, 3,58 ммоль) смешивали в азеотропную смесь с толуолом (12 мл), затем растворяли в свежем толуоле (12 мл) с последующим добавлением DIPEA (1,9 мл, 10,88 ммоль) и этилфенилфосфината (0,79 г, 4,64 ммоль). Смесь три раза дегазировали при пониженном давлении и заполняли азотом. Добавляли предкатализатор XantPhos G3 (0,10 г, 0,106 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C (температура блока), 90°C (внутренняя температура), в атмосфере азота в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель выпаривали с получением коричневой камеди. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, сухой ввод, 50-100% EtOAc/изогексан, продукт элюировал при 70%) с получением указанного в подзаголовке соединения (0,95 г) в виде коричневого воскообразного

твёрдого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,19 (дд, 1H), 7,91 (дт, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,69 (дд, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,46 (м, 2H), 4,14 (дк, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,39 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 322 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) Этил-(4-амино-2-метоксифенил)(фенил)фосфинат.

Смесь продукта после этапа (i) выше (0,95 г, 2,96 ммоль) и 5% Pd/C (50 мг) в EtOH (10 мл) гидрогенизировали при 500 кПа в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали EtOH (2×2 мл) и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением бледно-коричневой камеди. Смесь перерастворяли в EtOH (10 мл) и 5% Pd/C (50 мг) добавляли с последующей концентрированной HCl (1 капля) и смесь гидрогенизировали при 500 кПа в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали EtOH (2×2 мл) и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением бледно-коричневой камеди. Смесь перерастворяли в EtOH (10 мл) и добавляли 5% Pd/C (50 мг) с последующей концентрированной HCl (1 капля) и смесь гидрогенизировали при 500 кПа в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали EtOH (2×2 мл) и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением бледно-коричневого твёрдого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (загружали в DCM, EtOAc/MeOH, 0-20%) с получением указанного в подзаголовке соединения (446 мг) в виде оранжевого твёрдого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,70 (м, 2H), 7,52-7,41 (м, 4H), 6,22 (дт, 1H), 6,15 (дд, 1H), 5,85 (с, 2H), 3,86 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 1,22 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 292 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) трет-Бутил-(4-((2-((4-этоксифенил)фосфорил)-3-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)карбамат.

Смесь трет-бутил-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)карбамата (см. пример 1 (i) выше; 279 мг, 0,752 ммоль), продукта после этапа (ii) выше (263 мг, 0,903 ммоль), карбоната калия (208 мг, 1,505 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G3 (6,7 мг, 7,55 мкмоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли DMF (3 мл) и перемешиваемую суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали DCM (2 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния (колонка 12 г, сухой ввод, DCM/MeOH 0-10%, продукт элюировал при 6%) с получением бежевого твёрдого вещества. Продукт дополнительно очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния (колонка 24 г, сухой ввод, PhMe/iPrOH 0-30%, продукт элюировал при 11%) с получением указанного в подзаголовке соединения (324 мг) в виде белого твёрдого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,36 (д, 2H), 8,23-8,02 (м, 2H), 7,91-7,78 (м, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,67-7,61 (м, 3H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 3H), 7,37 (д, 1H), 7,27 (дт, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,97-3,81 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,23 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 627 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iv) Этил-(4-((4-((4-аминонафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(фенил)фосфинат.

В раствор продукта после этапа (iii) выше (325 мг, 0,519 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (200 мкл, 2,60 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительную TFA (200 мкл, 2,60 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 16 ч. Смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали 1M NaOH (20 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (20 мл) и комбинированные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (270 мг) в виде белого твёрдого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,15 (с, 1H), 8,13-8,03 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,70-7,57 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,47-7,40 (м, 1H), 7,40-7,26 (м, 5H), 7,17 (дт, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,51 (дд, 1H), 6,00 (д, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,92-3,70 (м, 2H), 3,51 (с, 3H), 1,14 (т, 3H).

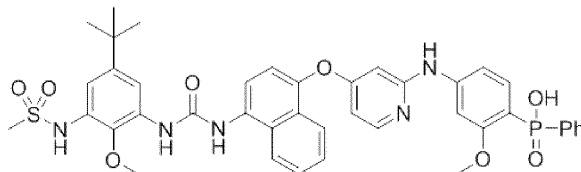
Масса/заряд при LCMS 526 (M+H)⁺ (ES⁺).

(v) Этил-(4-((4-((3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(фенил)фосфинат.

В раствор фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 0,202 г, 0,514 ммоль) и продукта после этапа (iv) выше (0,27 г, 0,514 ммоль) в THF (10 мл) при 65°C (температура блока) добавляли триэтиламин (0,014 мл, 0,103 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, сухой ввод, 0-10% MeOH/DCM, продукт элюировал при 5%) с получением бежевого твёрдого вещества. Продукт дополнительно очищали посредством хроматографии на колонке C18 (колонка 24 г, загружали в DMSO, 25%-100% MeCN:раствор бикарбоната аммония 10 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (181 мг) в виде белого твёрдого вещества.

Масса/заряд при LCMS 825 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 54. [4-[[4-[[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]фенилфосфиновая кислота

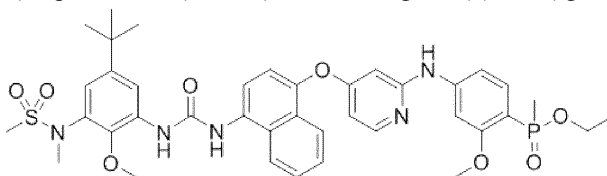


К раствору этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(фенил)фосфината (см. пример 53 выше; 100 мг, 0,121 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) и воде (0,1 мл) добавляли гидроксид натрия 50 мас.% (10 мкл, 0,189 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C (температура нагревательной плитки) в течение 24 ч. Добавляли дополнительный гидроксид натрия 50 мас.% (10 мкл, 0,189 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч с последующим дополнительным гидроксидом натрия 50 мас.% (74 мкл) добавляли. После дополнительных 24 ч добавляли EtOH (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 суток. Добавляли уксусную кислоту (100 мкл, 1,747 ммоль) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (31 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,70 (с, 1H), 9,09 (д, 2H), 8,37-8,27 (м, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,72-7,53 (м, 5H), 7,36 (д, 1H), 7,29 (д, 3H), 7,22-7,08 (м, 2H), 7,02 (д, 1H), 6,58 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,44 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 797 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 55. Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат



(i) N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-нитрофенил)-N-метилметансульфонамид.

К раствору N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-нитрофенил)метансульфонамида (см., например, Cirillo, P.F. et al., WO 2002/083628, 24 октября 2002 г.; 1,51 г, 4,99 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (1,035 г, 7,49 ммоль) с последующим йодометаном (0,468 мл, 7,49 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали Et₂O (2×50 мл). Комбинированные органические фазы промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния (колонка 24 г, сухой ввод, изогексан/EtOAc 0-100%) с получением указанного в подзаголовке соединения (1,51 г) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,83 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 1,31 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 317 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) N-(3-амино-5-(трет-бутил)-2-метоксифенил)-N-метилметансульфонамид.

Смесь продукта после этапа (i) выше (1,5 г, 4,74 ммоль) и 5% Pd/C (5 г, Type 39, 58% мас./мас. паста с водой) в EtOAc (10 мл) и EtOH (5 мл) гидрогенизировали при 500 кПа в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит, промывая EtOAc (3×25 мл), затем выпаривали при пониженном давлении с получением бежевого твердого вещества. Остаток суспендировали в простом эфире/изогексане (1:1, 300 мл), фильтровали и промывали изогексаном (50 мл) с получением указанного в подзаголовке соединения (1,25 г) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 6,73 (д, 1H), 6,51 (д, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 1,22 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 287 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) Фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)карбамат.

К перемешиваемому раствору продукта после этапа (ii) выше (1,25 г, 4,36 ммоль) и NaHCO₃ (0,733 г, 8,73 ммоль) в THF (5 мл) и DCM (15 мл) при комнатной температуре капельно добавляли фенилхлорформиат (0,55 мл, 4,38 ммоль) в течение 10 мин. Смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавляли DCM (50 мл), промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), затем сушили (MgSO₄) и выпаривали с получением твердого вещества. Продукт суспендировали в циклогексане/простом эфире (1:1, 10 мл), фильтровали, промывали изогексаном (3×5 мл) и сушили при 40°C при

пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (1,65 г) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,51 (с, 1H), 7,83-7,61 (м, 1H), 7,44 (дд, 2H), 7,31-7,20 (м, 3H), 7,17 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

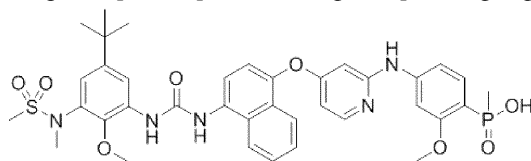
Масса/заряд при LCMS 429 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ES^+).

(iv) Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат.

В раствор продукта после этапа (iii) выше (152 мг, 0,373 ммоль) и этил-(4-((4-((4-аминонафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфината (см. пример 43(iv) выше; 160 мг, 0,345 ммоль) в THF (10 мл) при 65°C (температура блока) добавляли триэтиламин (10 мкл, 0,072 ммоль) и смесь перемешивали в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и продукт очищали посредством хроматографии на колонке C18 (колонка 40 г, загружали в DMSO, 25-100% MeCN:раствор бикарбоната аммония 10 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (107 мг) в виде белого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 777 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Пример 56. [4-[[4-[[[5-трет-Бутил-2-метокси-3-[метил(метилсульфонил)амино]фенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]метилфосфиновая кислота

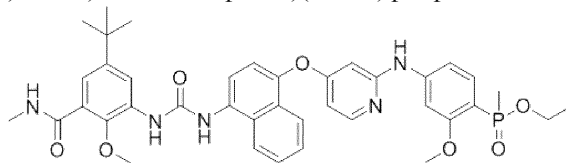


К раствору этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфината (см. пример 55 выше; 85 мг, 0,110 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) и воде (0,1 мл) добавляли гидроксид натрия 50 мас.% (10 мкл, 0,193 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C (температура нагревательной плитки) в течение 24 ч. Добавляли дополнительный гидроксид натрия 50 мас.% (10 мкл, 0,189 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 суток. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли уксусную кислоту (18 мкл, 0,314 ммоль), растворитель удаляли при пониженном давлении и из остатка формировали азеотропную смесь с толуолом (2 мл). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,81 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11 (дд, 2H), 7,83 (дд, 1H), 7,66-7,55 (м, 2H), 7,51 (т, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,10 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 1,34 (д, 3H), 1,28 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 749 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Пример 57. Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилкарбамоил)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат

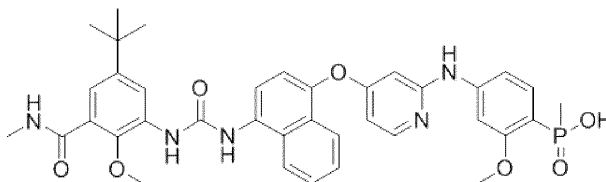


К теплomu раствору фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилкарбамоил)фенил)карбамата (см., например, Fyfe, M.C.T. et al., WO 2014/162126, 9 октября 2014 г.; 60 мг, 0,168 ммоль) и этил-(4-((4-((4-аминонафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфината (см. пример 43 (iv) выше; 82 мг, 0,168 ммоль) в THF (2 мл) при 75°C (температура блока, внутренняя температура 60-65°C) добавляли триэтиламин (5 мкл, 0,036 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, 2-8% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,48 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,24-8,13 (м, 2H), 8,10 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,77-7,67 (м, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 7,58-7,47 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,27 (дт, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,88-3,72 (м, 7H), 3,72-3,55 (м, 1H), 2,82 (д, 3H), 1,56 (д, 3H), 1,28 (с, 9H), 1,12 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 726 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Пример 58. [4-[[4-[[[5-трет-бутил-2-метокси-3-(метилкарбамоил)фенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]метилфосфиновая кислота

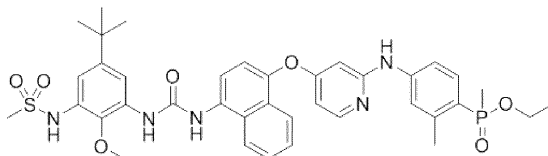


К раствору этил-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилкарбамоил)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил(метил)фосфината (см. пример 57 выше; 90 мг, 0,124 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл), вода (0,1 мл) и EtOH (0,1 мл) добавляли гидроксид натрия 50 мас.% (19,64 мкл, 0,372 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли EtOH (0,5 мл) и перемешивали в течение дополнительных 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли уксусную кислоту (35,5 мкл, 0,620 ммоль), затем смесь концентрировали при пониженном давлении и формировали азеотропную смесь с толуолом (2 мл). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (53 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,84 (с, 1H), 9,11 (с, 2H), 8,42 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,14-8,03 (м, 2H), 7,71-7,55 (м, 2H), 7,50 (дд, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,17-7,06 (м, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,12 (д, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 2,81 (д, 3H), 1,35 (д, 3H), 1,28 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 699 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 59. Этил-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метилфенил(метил)фосфинат



(i) Этилметил-(2-метил-4-нитрофенил)фосфинат.

К раствору этилметилфосфината (см., например, Chebib, M. et al., WO 2006/000043, 5 января 2006 г.; 504 мг, 4,66 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли 1-йод-2-метил-4-нитробензол (944 мг, 3,59 ммоль) и DIPEA (1,9 мл, 10,88 ммоль). Смесь три раза дегазировали при пониженном давлении и заполняли азотом. Добавляли предкатализатор XantPhos G3 (102 мг, 0,108 ммоль) и смесь дегазировали еще три раза, затем нагревали при 100°C (температура блока) в атмосфере азота в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали и растворитель выпаривали с получением коричневой каемды. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, сухой ввод, 50-100% EtOAc/изогексан, продукт элюировал при 98%) с получением бледно-коричневого твердого вещества. Остаток вносили в DCM (10 мл), промывали 1M HCl (10 мл) и концентрировали с получением коричневого масла. Неочищенный материал повторно очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, сухой ввод, 0-10% DCM/MeOH) с получением указанного в подзаголовке соединения (578 мг) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,19 (м, 2H), 8,05 (дд, 1H), 4,01 (ддк, 1H), 3,87 (ддк, 1H), 2,68 (м, 3H), 1,75 (д, 3H), 1,25 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 244 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) Этил-(4-амино-2-метилфенил)(метил)фосфинат.

Смесь продукта после этапа (i) выше (575 мг, 2,364 ммоль) и Pd/C (252 мг, 0,118 ммоль) (Type 87 л) в EtOH (6 мл, 103 ммоль) и HCl (1 капля) гидрогенизировали при 500 кПа в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали EtOH (2×5 мл) и водой (5 мл), затем растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (490 мг) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,62-7,28 (м, 1H), 6,56-6,39 (м, 2H), 3,86 (д, 1H), 3,79-3,65 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,54 (д, 3H), 1,20 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 214 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) трет-Бутил-(4-((2-((4-(этокси(метил)фосфорил)-3-метилфенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафта-лен-1-ил)карбамат.

Смесь трет-бутил-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафта-лен-1-ил)карбамата (см. пример 1 (i) выше; 937 мг, 2,53 ммоль), продукта после этапа (ii) выше (490 мг, 2,298 ммоль), карбоната калия (635 мг, 4,60 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G3 (20 мг, 0,023 ммоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли DMF (5 мл) и перемешиваемую суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом.

Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 20 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM/IPA (10:1, 2×25 мл). Комбинированные орга-

нические фазы промывали водой (2×50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния (колонка 24 г, сухой ввод, PhMe/IPA 0-30%, продукт элюировал при 12%) с получением указанного в подзаголовке соединения (0,79 г) в виде бледно-розового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,38 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,23-8,05 (м, 2H), 7,84 (дд, 1H), 7,68-7,54 (м, 3H), 7,52-7,43 (м, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,31-7,10 (м, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,95-3,69 (м, 2H), 2,43 (д, 3H), 1,58 (д, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,20 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 548 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iv) Этил-(4-((4-((4-аминонафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метилфенил)(метил)фосфинат.

В раствор продукта после этапа (iii) выше (790 мг, 1,443 ммоль) в DCM (3,6 мл) добавляли TFA (550 мкл, 7,14 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополнительную TFA (550 мкл, 7,14 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали 2M NaOH (10 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (20 мл) и комбинированные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (603 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,22 (с, 1H), 8,11-8,03 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,61-7,46 (м, 2H), 7,46-7,37 (м, 3H), 7,35 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,55 (дд, 1H), 6,04 (д, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,73-3,60 (м, 1H), 2,34 (д, 3H), 1,50 (д, 3H), 1,12 (т, 3H).

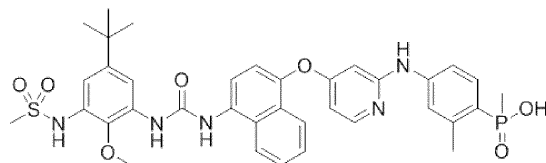
Масса/заряд при LCMS 448 (M+H)⁺ (ES⁺).

(v) Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метилфенил)(метил)фосфинат.

В раствор фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 144 мг, 0,367 ммоль) и продукта после этапа (iv) выше (150 мг, 0,335 ммоль) в 2-Ме-THF (2,5 мл) при 75°C добавляли триэтиламин (11 мкл, 0,079 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли дополнительный триэтиламин (11 мкл, 0,079 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 1-6% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (187 мг) в виде бледно-розового твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 746 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 60. [4-[[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метилфенил]метилфосфиновая кислота

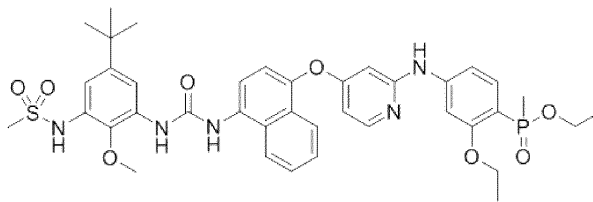


К раствору этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метилфенил)(метил)фосфината (см. пример 59 выше; 187 мг, 0,251 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), воде (0,2 мл) и EtOH (0,2 мл) добавляли гидроксид натрия 50 мас.% (40 мкл, 0,758 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли EtOH (1 мл), охлаждали до комнатной температуры и добавляли уксусную кислоту (72 мкл, 1,258 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении и формировали азеотропную смесь с толуолом (2 мл) с получением белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением почти белого твердого вещества. Полученное твердое вещество суспендировали в горячем MeCN (2 мл) и декантировали с получением указанного в заголовке соединения (5 мг) в виде бледно-розового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,40 (с, 1H), 9,13 (д, 2H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,16-8,09 (м, 2H), 7,87 (дд, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,64-7,50 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,46 (д, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 719 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 61. Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-этоксифенил)(метил)фосфинат



(i) 2-Этоксид-1-йод-4-нитробензол.

К смеси 2-йод-5-нитрофенола (500 мг, 1,887 ммоль) и карбоната калия (1,3 г, 9,41 ммоль) в DMF (6 мл) и воде (0,6 мл) добавляли йодоэтан (0,23 мл, 2,86 ммоль) и смесь нагревали при 65°C (температура блока) в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Комбинированные органические фазы промывали водой (3×25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества (0,54 г). Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, загружали в DCM, изогексан/EtOAc, градиент 0-50%, продукт элюировал при 12%) с получением указанного в подзаголовке соединения (0,54 г) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,96 (дд, 1H), 7,58 (м, 2H), 4,20 (к, 2H), 1,55 (т, 3H).

(ii) Этил-(2-этоксид-4-нитрофенил)(метил)фосфинат.

К раствору этилметилфосфината (см., например, Chebib, M. et al., WO 2006/000043, 5 января 2006 г.; 257 мг, 2,378 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли продукт после этапа (i) выше (540 мг, 1,843 ммоль) и DIPEA (0,96 мл, 5,50 ммоль). Смесь три раза дегазировали при пониженном давлении и заполняли азотом. Добавляли предкатализатор XantPhos G3 (52 мг, 0,055 ммоль) и смесь дегазировали еще три раза. Реакционную смесь нагревали при 100°C (температура блока) в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель выпаривали с получением коричневой камеди. Полученную камедь растворяли в DCM (30 мл), добавляли 1M HCl (20 мл) и фазы разделяли. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, сухой ввод, 50-100% EtOAc/изогексан, продукт элюировал при 98%) с получением указанного в подзаголовке соединения (363 мг) в виде желтой камеди.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,02 (дд, 1H), 7,92 (дт, 1H), 7,84 (дд, 1H), 4,29 (кд, 2H), 3,92 (ддк, 1H), 3,72 (ддк, 1H), 1,73 (д, 3H), 1,40 (т, 3H), 1,17 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 274 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) Этил-(4-амино-2-этоксидфенил)(метил)фосфинат.

Смесь продукта после этапа (ii) выше (0,36 г, 1,318 ммоль) и Pd/C (0,140 г, 0,066 ммоль) (Type 87L) в EtOH (6 мл, 103 ммоль) гидрогенизировали при 500 кПа в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали EtOH (2×5 мл) и водой (5 мл), затем растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (326 мг) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,45-7,31 (м, 1H), 6,32-6,17 (м, 2H), 3,98 (дддд, 2H), 3,81-3,70 (м, 1H), 3,61 (ддк, 1H), 1,54 (д, 3H), 1,33 (т, 3H), 1,12 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 244 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iv) трет-Бутил-(4-((2-((3-этоксид-4-((этоксид(метил)фосфорил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамат.

Смесь трет-бутил-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамата (см. пример 1 (i) выше; 545 мг, 1,470 ммоль), продукта после этапа (iii) выше (325 мг, 1,336 ммоль), карбоната калия (369 мг, 2,67 ммоль) и предкатализатора BrettPhos G3 (12 мг, 0,014 ммоль) 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли DMF (4 мл) и перемешиваемую суспензию 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом.

Затем реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85°C (температура блока) в течение 20 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM/IPA (10:1, 2×25 мл). Комбинированные органические фазы промывали водой (2×50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния (колонка 12 г, сухой ввод, DCM/MeOH 0-10%, продукт элюировал при 6%) с получением указанного в подзаголовке соединения (0,54 г) в виде красного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,39 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,21-8,09 (м, 1H), 7,89-7,78 (м, 1H), 7,69-7,45 (м, 5H), 7,37 (д, 1H), 7,29-7,11 (м, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,09-3,92 (м, 2H), 3,90-3,50 (м, 2H), 1,58 (д, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,35 (т, 3H), 1,12 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 578 (M+H)⁺ (ES⁺).

(v) Этил-(4-((4-((4-аминонафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-этоксидфенил)(метил)фосфинат.

В раствор продукта после этапа (iv) выше (540 мг, 0,935 ммоль) в DCM (2,3 мл) добавляли TFA (360 мкл, 4,67 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополни-

тельную TFA (360 мкл, 4,67 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали 2M NaOH (10 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (20 мл) и комбинированные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (346 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,11 (с, 1H), 8,12-8,04 (м, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,54 (дт, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,40-7,33 (м, 3H), 7,12 (дт, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,51 (дд, 1H), 6,00 (д, 1H), 3,91 (кд, 2H), 3,69 (ддт, 1H), 3,53 (ддк, 1H), 1,49 (д, 3H), 1,25 (т, 3H), 1,03 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 478 (M+H)⁺ (ES⁺).

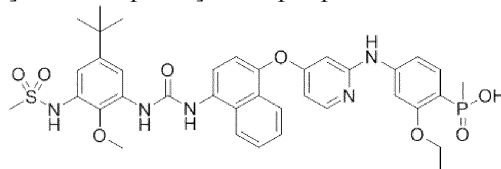
(vi) Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-этоксифенил)(метил)фосфинат.

В раствор фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 126 мг, 0,321 ммоль) и продукта после этапа (v) выше (140 мг, 0,293 ммоль) в 2-Ме-THF (2,5 мл) при 75°C добавляли триэтиламин (10 мкл, 0,072 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 1-7% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (158 мг) в виде розового твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 776 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 62. [4-[[4-[[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-этоксифенил]метилфосфиновая кислота

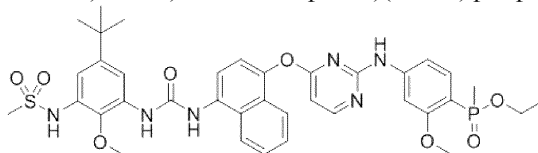


К раствору этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-этоксифенил)(метил)фосфината (см. пример 61 выше; 158 мг, 0,204 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), воде (0,2 мл) и EtOH (0,2 мл) добавляли гидроксид натрия 50 мас.% (32,3 мкл, 0,611 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли EtOH (0,5 мл), охлаждали до комнатной температуры и добавляли уксусную кислоту (58,3 мкл, 1,018 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении и формировали азеотропную смесь с толуолом (2 мл) с получением почти белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением бледно-розового твердого вещества. Полученное твердое вещество суспендировали в горячем MeCN (2 мл) и декантировали с получением указанного в заголовке соединения (5 мг) в виде бледно-розового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,49 (с, 1H), 9,17 (с, 2H), 8,97 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,16-8,07 (м, 2H), 7,69 (т, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,97 (к, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,47 (д, 3H), 1,34 (т, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 749 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 63. Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат



(i) трет-Бутил-(4-((2-((4-(этокси (метил) фосфорил)-3-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамат.

Смесь трет-бутил-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамата (см., например, Ito, K. et al, WO 2010/067130, 17 июня 2010 г.; 372 мг, 1,000 ммоль), этил-(4-амино-2-метоксифенил)(метил)фосфината (см. пример 43(ii) выше; 275 мг, 1,201 ммоль) и моногидрата p-TSA (38,1 мг, 0,200 ммоль) в THF (5 мл) нагревали при 50°C (температура блока, 45°C внутренняя температура) в течение 2 суток. Через 46 ч добавляли дополнительный моногидрат p-TSA (38,1 мг, 0,200 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 5 суток. Смесь охлаждали, затем разделяли между EtOAc (50 мл) и 1M HCl (50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением бледно-коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, сухой ввод PhMe/IPA 0-30%) с получением бледно-коричневого твердого вещества.

Продукт дополнительно очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 24 г, сухой ввод DCM/MeOH 0-10%, продукт элюировал при 5%) с получением указанного в подзаголовке соединения (382 мг) в виде бежевого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 565 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) Этил-(4-((4-((4-аминонафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат.

В раствор продукта после этапа (i) выше (380 мг, 0,673 ммоль) в DCM (1,65 мл) добавляли TFA (259 мкл, 3,37 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительную TFA (259 мкл, 3,37 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 16 ч. Добавляли еще TFA (259 мкл, 3,37 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали 2М NaOH (10 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (20 мл) и комбинированные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (254 мг) в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,71 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,16-7,97 (м, 1H), 7,62-7,47 (м, 1H), 7,41-7,19 (м, 4H), 7,08 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,44 (д, 1H), 5,72 (с, 2H), 3,68 (ддк, 1H), 3,51 (ддк, 1H), 3,24 (с, 3H), 1,44 (д, 3H), 1,01 (т, 3H).

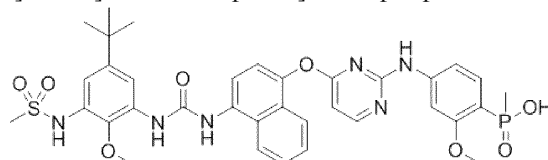
Масса/заряд при LCMS 465 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат.

В раствор фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 93 мг, 0,237 ммоль) и продукта после этапа (ii) выше (100 мг, 0,215 ммоль) в 2-Ме-THF (2,5 мл) при 75°C добавляли триэтиламин (7 мкл, 0,050 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли дополнительный фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамат (25 мг) и нагревание продолжали в течение 24 ч. Добавляли дополнительный фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамат (40 мг) и нагревание продолжали в течение ночи. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали 2-Ме-THF (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 1-5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (97 мг) с получением розового стекла.

Масса/заряд при LCMS 763 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 64. [4-[[4-[[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]пиримидин-2-ил]амино]-2-метоксифенил]метилфосфиновая кислота

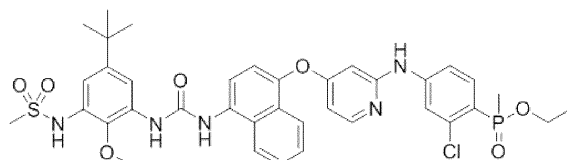


К раствору этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфината (см. пример 63 выше; 97 мг, 0,127 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл), воде (0,1 мл) и EtOH (0,1 мл) добавляли гидроксид натрия 50 мас.% (20 мкл, 0,379 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли EtOH (0,5 мл), охлаждали до комнатной температуры и добавляли уксусную кислоту (36 мкл, 0,629 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении и формировали азеотропную смесь с толуолом (2 мл) с получением белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением белого твердого вещества. Полученное твердое вещество суспендировали в горячем MeCN (2 мл) и декантировали с получением бледно-желтого твердого вещества. Супернатант концентрировали с получением белого твердого вещества. Посредством LCMS выявлено, что оба твердых вещества обладают чистотой 94%, поэтому их рекомбинировали и очищали посредством хроматографии посредством флэш-хроматографии на колонке C18 с обращенной фазой (колонка 12 г, 25-100% MeCN/вода 0,1% муравьиная кислота) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,73 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,02 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 1,42 (д, 3H), 1,26 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 736 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 65. Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-2-хлорфенил)(метил)фосфинат



(i) Этил-(2-хлор-4-нитрофенил)(метил)фосфинат.

К раствору этилметилфосфината (см., например, Chebib, M. et al., WO 2006/000043, 5 января 2006 г.; 530 мг, 4,90 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли 2-хлор-1-йод-4-нитробензол (835 мг, 2,95 ммоль) и DIPEA (1,5 мл, 8,59 ммоль). Смесь три раза дегазировали при пониженном давлении и заполняли азотом. Добавляли предкатализатор XantPhos G3 (84 мг, 0,088 ммоль) и смесь дегазировали еще три раза. Реакционную смесь нагревали при 100°C (температура блока) в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель выпаривали с получением коричневой камеди. Полученную камедь растворяли в DCM (30 мл), добавляли 1M HCL (20 мл) и фазы разделяли. Органическую фазу сушили (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, сухой ввод, 50-100% EtOAc/изогексан, продукт элюировал при 98%) с получением указанного в подзаголовке соединения (519 мг) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,40 (дд, 1H), 8,35 (ддд, 1H), 8,23 (дд, 1H), 4,00 (ддк, 1H), 3,83 (ддк, 1H), 1,85 (д, 3H), 1,23 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 264 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

(ii) Этил-(4-амино-2-хлорфенил)(метил)фосфинат.

Продукт после этапа (i) выше (200 мг, 0,759 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл) и добавляли порошок железа (425 мг, 7,61 ммоль) с последующим раствором NH_4Cl (61 мг, 1,140 ммоль) в воде (1 мл). Полученную суспензию нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением темно-коричневого твердого вещества. Материал разделяли между водой (5 мл) и EtOAc (5 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 мл) и комбинированные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (148 мг) в виде бледно-коричневого масла.

^1H ЯМР (400 Гц, DMSO-d_6) δ : 7,57 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,57 (дт, 1H), 6,08 (с, 2H), 3,79-3,89 (м, 1H), 3,63-3,73 (м, 1H), 1,64 (д, 3H), 1,18 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 234 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

(iii) трет-Бутил-(4-((2-((3-хлор-4-(этоксифосфорил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафта-лен-1-ил)карбамат.

Смесь трет-бутил-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафта-лен-1-ил)карбамата (см. пример 1 (i) выше; 140 мг, 0,377 ммоль) и продукта после этапа (ii) выше (80 мг, 0,342 ммоль) перемешивали в DMF (2 мл) при 45°C до получения гомогенного раствора. Добавляли свежеполученный карбонат калия (142 мг, 1,027 ммоль) и смесь 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли предкатализатор BrettPhos G3 (10 мг, 0,011 ммоль) и перемешиваемую суспензию нагревали в атмосфере азота при 75°C (внутренняя температура) в течение 1 ч. Добавляли дополнительный предкатализатор BrettPhos G3 (5 мг) и нагревание продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 1-5% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (194 мг) в виде бежевого стекла.

Масса/заряд при LCMS 568 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

(iv) Этил-(4-((4-((4-аминонафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-хлорфенил)(метил)фосфинат.

В раствор продукта после этапа (iii) выше (194 мг, 0,342 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (250 мкл, 3,24 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Масло перерастворяли в DCM (5 мл) и разделяли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (2x1 мл) и комбинированные органические фазы сушили посредством гидрофобной фритты, затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (158 мг) в виде бледно-бежевой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,42 (с, 1H), 8,14-8,18 (м, 2H), 8,09 (дд, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,62-7,64 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,43-7,48 (м, 2H), 7,12 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,09 (д, 1H), 5,86 (с, 2H), 3,83-3,92 (м, 1H), 3,66-3,76 (м, 1H), 1,69 (д, 3H), 1,19 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 468 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

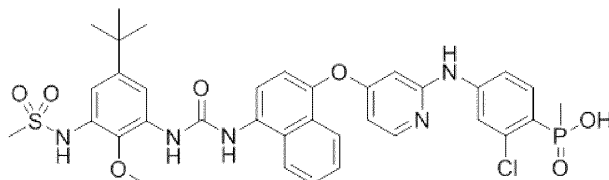
(v) Этил-(4-((4-((4-((3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-хлорфенил)(метил)фосфинат.

В раствор фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 128 мг, 0,326 ммоль) и продукта после этапа (iv) выше (140 мг, 0,299 ммоль) в 2-Ме-THF (2,5

мл) при 75°C добавляли триэтиламин (10 мкл, 0,072 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 1-7% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (176 мг) в виде розового твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 766 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 66. [[4-[[[4-[[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-хлорфенил]метилфосфиновая кислота

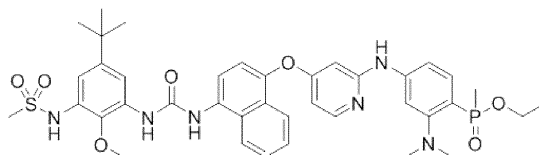


К раствору этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-хлорфенил)(метил)фосфината (см. пример 65 выше; 176 мг, 0,230 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), воде (0,2 мл) и EtOH (0,2 мл) добавляли гидроксид натрия 50 мас.% (36 мкл, 0,682 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли EtOH (1 мл), охлаждали до комнатной температуры и добавляли уксусную кислоту (66 мкл, 1,153 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении и формировали азеотропную смесь с толуолом (2 мл) с получением белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная, 0,1% бикарбонат аммония, основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (66 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,73 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,20-8,07 (м, 3H), 7,90 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,65-7,54 (м, 2H), 7,37 (т, 2H), 7,02 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,09 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 1,37 (д, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 739 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 67. Этил-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-(диметиламино)фенил)(метил)фосфинат



(i) Этил-(2-фтор-4-нитрофенил)(метил)фосфинат.

К раствору этилметилфосфината (см., например, Chebib, M. et al., WO 2006/000043, 5 января 2006 г.; 356 мг, 3,30 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли 2-фтор-1-йод-4-нитробензол (880 мг, 3,30 ммоль) и DIPEA (1,7 мл, 9,73 ммоль). Смесь три раза дегазировали при пониженном давлении и заполняли азотом. Добавляли предкатализатор XantPhos G3 (94 мг, 0,099 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C (температура блока) в атмосфере азота в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали и растворитель выпаривали с получением коричневой камеди. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, сухой ввод, 50-100% EtOAc/изогексан, продукт элюировал при 98%) с получением бледно-коричневого твердого вещества. Остаток вносили в DCM (10 мл), промывали 1M HCl (10 мл) и концентрировали с получением коричневого масла. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г, сухой ввод, 0-10% DCM/MeOH) с получением указанного в подзаголовке соединения (514 мг) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,25 (м, 2H), 8,08 (м, 1H), 4,02 (ддк, 1H), 3,85 (ддк, 1H), 1,80 (дд, 3H), 1,21 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 248 (M+H)⁺ (ES⁺).

(ii) Этил-(2-(диметиламино)-4-нитрофенил)(метил)фосфинат.

К перемешиваемому раствору продукта после этапа (i) выше (200 мг, 0,809 ммоль) и гидрохлорида диметиламина (132 мг, 1,618 ммоль) в DMF (1 мл) в закрытой пробирке добавляли триэтиламин (280 мкл, 2,009 ммоль) и смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли MeOH (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток перерастворяли в MeOH и наносили на предварительно кондиционированный картридж смолы SCX. Смолу промывали MeOH, затем продукт высвобождали в 1% NH₃ в MeOH. Раствор в аммиаке концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (147 мг) в виде желтого масла.

Масса/заряд при LCMS 273 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) Этил-(4-амино-2-(диметиламино)фенил)(метил)фосфинат.

В раствор продукта после этапа (ii) выше (147 мг, 0,491 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 5% Pd/C (50 мг, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывали и растворитель выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (117 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,42 (дд, 1H), 6,52 (дд, 1H), 6,37 (д, 1H), 5,69 (ушир. с, 2H), 3,86-3,96 (м, 1H), 3,72-3,81 (м, 1H), 2,58 (с, 6H), 1,61 (д, 3H), 1,21 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 243 (M+H) $^+$ (ES $^+$).

(iv) трет-Бутил-(4-((2-((3-(диметиламино)-4-(этоксифосфорил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамат.

Смесь трет-бутил-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафтален-1-ил)карбамата (см. пример 1 (i) выше; 140 мг, 0,377 ммоль) и продукта после этапа (iii) выше (100 мг, 0,343 ммоль) перемешивали в DMF (2 мл) при 45°C до получения гомогенного раствора. Добавляли свежеполученный карбонат калия (142 мг, 1,028 ммоль) и смесь 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли предкатализатор BrettPhos G3 (10 мг, 0,011 ммоль) и перемешиваемую суспензию нагревали в атмосфере азота при 75°C (внутренняя температура) в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и растворитель выпаривали с получением темного масла. Остаток растворяли в DCM и предва- рительно абсорбировали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 1-5% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (196 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,39 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,13-8,187 (м, 2H), 7,83 (д, 1H), 7,55-7,66 (м, 5H), 7,50 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,88-3,99 (м, 1H), 3,74-3,85 (м, 1H), 2,58 (с, 6H), 1,66 (д, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,22 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 577 (M+H) $^+$ (ES $^+$).

(v) Этил-(4-((4-((4-аминонафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-(диметиламино)фенил)(метил)фосфинат.

В раствор продукта после этапа (iv) выше (95 мг, 0,135 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (250 мкл, 3,24 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Масло перерастворяли в DCM (5 мл) и разделяли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (2x1 мл) и комбинированные органические фазы сушили посредством гидрофобной фритты, затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (74 мг) в виде бледно-бежевой пены.

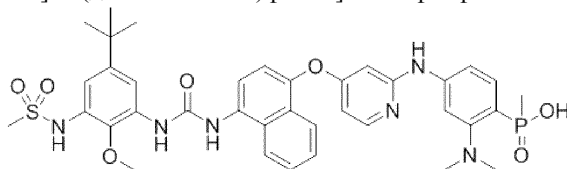
Масса/заряд при LCMS 477 (M+H) $^+$ (ES $^+$).

(vi) Этил-(4-((4-((4-3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-(диметиламино)фенил)(метил)фосфинат.

В раствор фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 67 мг, 0,171 ммоль) и продукта после этапа (v) выше (74 мг, 0,155 ммоль) в 2-Ме-THF (1,5 мл) при 75°C добавляли триэтиламин (5 мкл, 0,036 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 1-7% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 775 (M+H) $^+$ (ES $^+$).

Пример 68. [4-[[4-[[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-(диметиламино)фенил]метилфосфиновая кислота



К раствору этил-(4-((4-((4-3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-(диметиламино)фенил)(метил)фосфината (см. пример 67 выше; 90 мг, 0,116 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл), вода (0,1 мл) и EtOH (0,1 мл) добавляли гидроксид натрия 50 мас.% (18 мкл, 0,341 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли EtOH (0,5 мл), охлаждали до комнатной температуры и добавляли уксусную кислоту (33 мкл, 0,576 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении и формировали азеотропную смесь с толуолом (2 мл) с получением белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная, 0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19x50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (43 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,46 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,21-8,14 (м, 2H),

8,12 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,69 (ддд, 1H), 7,64-7,45 (м, 3H), 7,40 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,76 (с, 6H), 1,40 (д, 3H), 1,27 (с, 9H).

Масса/заряд при LCMS 748 (M+H)⁺ (ES⁺).

¹H ЯМР (натриевой соли; 400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,53 (с, 1H),

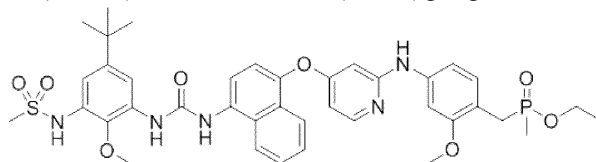
8,82 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,15-7,98 (м, 2H),

7,83 (дд, 1H), 7,74-7,47 (м, 4H), 7,35 (д, 1H), 7,19 (д, 1H),

7,13 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,54 (дд, 1H), 6,07 (д, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,68 (с, 6H), 2,60 (с, 3H), 1,22 (с, 9H), 1,18 (д, 3H).

Масса/заряд при LCMS (натриевой соли) 747 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 69. Этил-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензил(метил)фосфинат



(i) Этил-2-метокси-4-нитробензил(метил)фосфинат.

1-(Бромметил)-2-метокси-4-нитробензол (240 мг, 0,975 ммоль) и диэтилметилфосфонит (200 мг, 1,469 ммоль) нагревали при 140°C в потоке азота в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 50°C и разбавляли CHCl₃ (2 мл), затем дополнительно охлаждали до 0°C с последующим добавлением 5N HCl (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали CHCl₃ (3×20 мл). Органические фракции собирали и разделяли 2N NaOH (10 мл). Органические фракции разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (270 мг) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,90 (ддд, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,58 (дд, 1H), 4,09-3,93 (м, 5H), 3,36 (д, 2H), 1,41 (д, 3H), 1,25 (т, 3H).

(ii) Этил-4-амино-2-метоксибензил(метил)фосфинат.

Смесь продукта после этапа (i) выше (270 мг, 0,988 ммоль) и 5% Pd/C J&M type 87L 50% мас./мас. H₂O (100 мг, 0,023 ммоль) в EtOH (2 мл) гидрогенизировали при 500 кПа в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Неочищенный продукт наносили на колонку SCX (10 г) в MeOH. Колонку промывали MeOH, а затем продукт элюировали 0,7M аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (190 мг) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 6,83 (дд, 1H), 6,22 (дд, 1H), 6,11 (ддд, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,91 (кд, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,91 (дк, 2H), 1,25-1,15 (м, 6H).

Масса/заряд при LCMS 244 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) трет-Бутил-(4-((2-((4-((этоксид(метил)фосфорил)метил)-3-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафта-лен-1-ил)карбамат.

Смесь трет-бутил-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)нафта-лен-1-ил)карбамата (см. пример 1 (i) выше; 168 мг, 0,452 ммоль) и продукта после этапа (ii) выше (100 мг, 0,411 ммоль), перемешивали в DMF (2 мл) при 45°C до получения гомогенного раствора. Добавляли свежеполученный карбонат калия (170 мг, 1,233 ммоль) и смесь 3 раза дегазировали при пониженном давлении, заполняя азотом. Добавляли катализатор BrettPhos G3 (10 мг, 0,011 ммоль) и перемешиваемую суспензию нагревали в атмосфере азота при 75°C (внутренняя температура) в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали и растворитель выпаривали с получением темного масла. Остаток растворяли в DCM и предварительно абсорбировали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 1-5% MeOH в DCM) с получением указанного в подзаголовке соединения (229 мг) в виде желтого масла.

Масса/заряд при LCMS 578 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iv) Этил-4-((4-((4-аминонафта-лен-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензил(метил)фосфинат.

В раствор продукта после этапа (iii) выше (229 мг, 0,396 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (500 мкл, 6,49 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Масло перерастворяли в DCM (5 мл) и разделяли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (2×1 мл) и комбинированные органические фазы сушили посредством гидрофобной фритты, затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (172 мг) в виде бледно-коричневой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,31 (ушир. с, 1H), 8,16-8,18 (м, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,62-7,65 (м, 1H), 7,45-7,50 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,08 (с, 1H),

3,92 (к, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,96-3,10 (м, 2H), 1,24 (д, 3H), 1,18 (т, 3H).

Масса/заряд при LCMS 478 (M+H)⁺ (ES⁺).

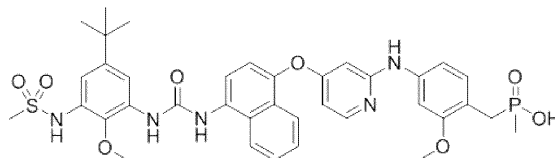
(v) Этил-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензил(метил)фосфинат.

В раствор фенил-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см. пример 1 (iv) выше; 90 мг, 0,229 ммоль) и продукта после этапа (iv) выше (100 мг, 0,209 ммоль) в 2-Ме-THF (2 мл) при 75°C добавляли триэтиламин (7 мкл, 0,050 ммоль) и смесь перемешивали в течение 24 ч. Добавляли дополнительный триэтиламин (7 мкл, 0,050 ммоль) и нагревание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на устройстве Companion (колонка 12 г, 1-5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг) в виде бледно-бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,38 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (с, 2H), 8,30 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,09-8,12 (м, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,69-7,72 (м, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,00-7,03 (м, 2H), 6,57 (дд, 1H), 6,09 (д, 1H), 3,91 (к, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,00 (дд, 2H), 1,27 (с, 9H), 1,23 (д, 3H), 1,17 (с, 3H).

Масса/заряд при LCMS 776 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 70. (4-((4-((4-(3-(5-(трет-Бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензил)(метил)фосфиновая кислота



К раствору этил-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензил(метил)фосфината (см. пример 69 выше; 85 мг, 0,110 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл), воде (0,1 мл) и EtOH (0,2 мл) добавляли гидроксид натрия 50 мас.% (18 мкл, 0,341 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли EtOH (0,5 мл), охлаждали до комнатной температуры и добавляли уксусную кислоту (32 мкл, 0,559 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении и формировали азеотропную смесь с толуолом (2 мл) с получением бледно-оранжевого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (56 мг) в виде коричневого твердого вещества.

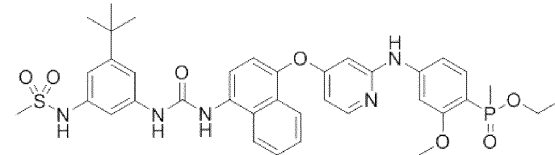
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,78 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,05-8,07 (м, 2H), 7,83 (д, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,56-7,59 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,99-7,07 (м, 2H), 6,87 (д, 1H), 6,55 (дд, 1H), 5,99 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 2,77 (д, 2H), 1,26 (с, 9H), 0,97 (д, 3H).

Масса/заряд при LCMS 748 (M+H)⁺ (ES⁺).

¹H ЯМР (натриевой соли; 400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,99 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,64-7,48 (м, 2H), 7,32 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,06 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,52 (дд, 1H), 5,95 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,58 (д, 2H), 1,23 (с, 9H), 0,76 (д, 3H).

Масса/заряд при LCMS (натриевой соли) 748 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 71. Этил-4-((4-((4-(3-(3-(трет-бутил)-5-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат



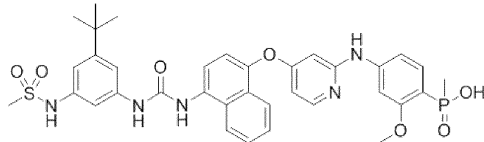
(i) Этил-4-((4-((4-(3-(3-(трет-бутил)-5-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфинат.

К раствору фенил-(3-(трет-бутил)-5-(метилсульфонамидо)фенил)карбамата (см., например, Fyfe, M.C.T. et al., WO 2014/162126, 9 октября 2014 г.; 118 мг, 0,326 ммоль) и этил-4-((4-((4-аминонафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил)(метил)фосфината (см. пример 43 (iv) выше; 150 мг, 0,324 ммоль) в THF (10 мл) добавляли триэтиламин (9 мкл, 0,065 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C (температура блока) в течение 40 ч. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение дополнительных 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 г,

сухой ввод, 0-10% MeOH/DCM, продукт элюировал при 6%) с получением бежевого твердого вещества. Продукт дополнительно очищали посредством хроматографии на колонке C18 (колонка 24 г, загружали в DMSO, 25-100% MeCN:раствор бикарбоната аммония 10 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (43 мг) в виде белого твердого вещества.

Масса/заряд при LCMS 733 (M+H)⁺ (ES⁺).

Пример 72. [4-[[4-[[4-[[3-трет-Бутил-5-(метансульфонамидо)фенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]метилфосфиновая кислота

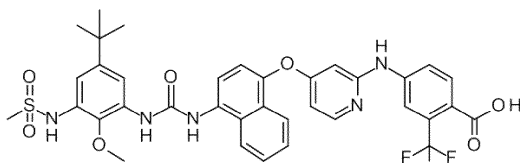


К раствору этил-4-((4-((4-((3-трет-бутил)-5-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафта-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксифенил(метил)фосфината (см. пример 71 выше; 43,4 мг, 0,059 ммоль) в 1,4-диоксане (0,7 мл), EtOH (0,2 мл) и воде (0,1 мл) добавляли гидроксид натрия 50 мас.% (9,4 мкл, 0,178 ммоль) и раствор нагревали при 50°C (температура блока) в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли уксусную кислоту (23,78 мкл, 0,415 ммоль), растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное белое твердое вещество смешивали в азеотропную смесь с толуолом (2 мл). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters, основная (0,1% бикарбонат аммония), основная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 35-65% MeCN в воде) с получением белого твердого вещества. Полученное твердое вещество суспендировали в горячем MeCN (2 мл) и декантировали с получением указанного в заголовке соединения (8 мг) в виде белого твердого вещества.

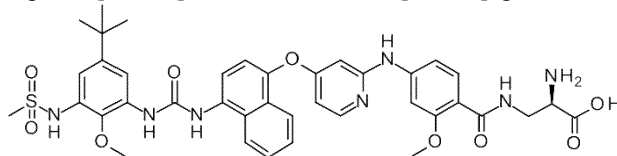
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,63 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,69-7,46 (м, 3H), 7,45-7,28 (м, 4H), 7,13 (с, 1H), 6,87 (т, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,06 (с, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 1,45 (д, 3H), 1,26 (с, 9H).

Пример 73. Приводимые ниже соединения получают способами, аналогичными способам, описанным выше.

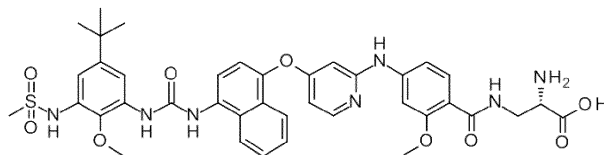
(а) 4-[[4-[[4-[[5-трет-Бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-(трифторметил)бензойная кислота



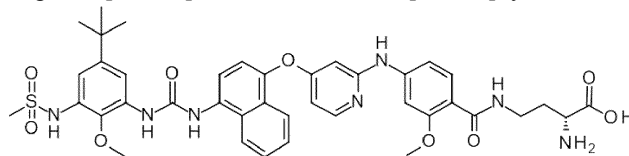
(b) (2R)-2-амино-3-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]пропионовая кислота



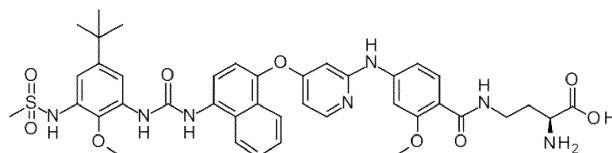
(с) (2S)-2-амино-3-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]пропионовая кислота



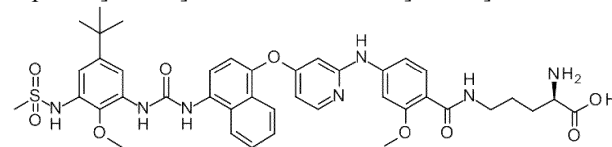
(d) (2R)-2-амино-4-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]бутановая кислота



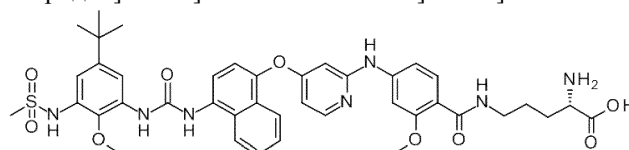
(е) (2S)-2-амино-4-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]бутановая кислота



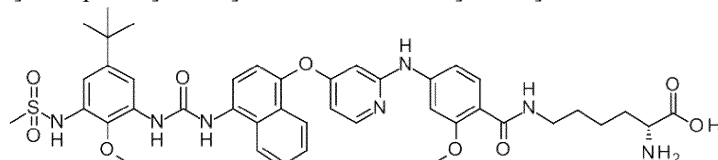
(f) (2R)-2-амино-5-[[4-[[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоил-амино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]пентановая кислота



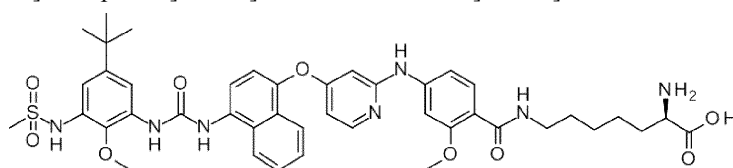
(g) (2S)-2-амино-5-[[4-[[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоил-амино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]пентановая кислота



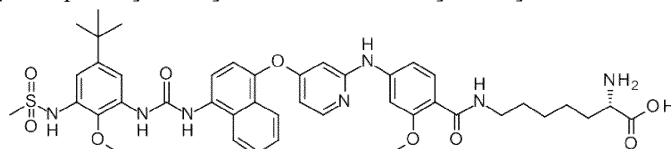
(h) (2R)-2-амино-6-[[4-[[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоил-амино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]гексановая кислота



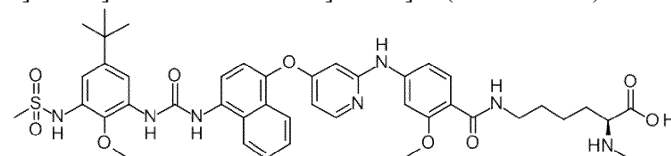
(i) (2R)-2-амино-7-[[4-[[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоил-амино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]гептановая кислота



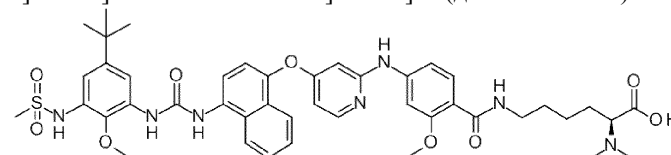
(j) (2S)-2-амино-7-[[4-[[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоил-амино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]гептановая кислота



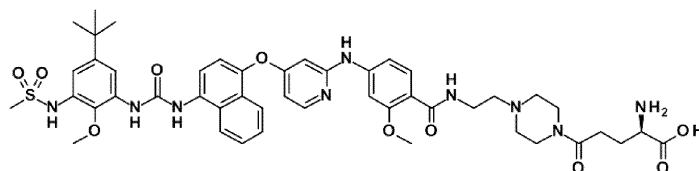
(k) (2S)-6-[[4-[[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]-2-(метиламино)гексановая кислота



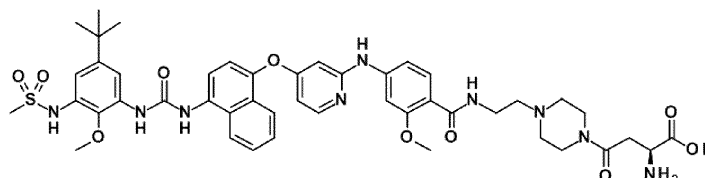
(l) (2S)-6-[[4-[[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]-2-(диметиламино)гексановая кислота



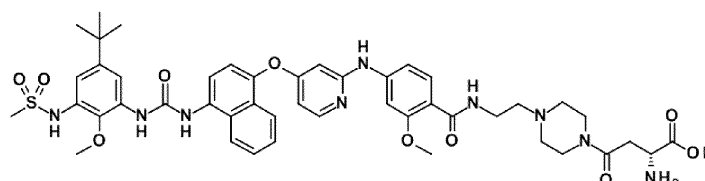
(m) (2R)-2-амино-5-[4-[2-[[4-[[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-5-оксопентановая кислота



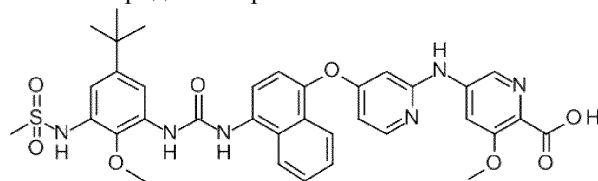
(n) (2S)-2-амино-4-[4-[2-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-4-оксобутановая кислота



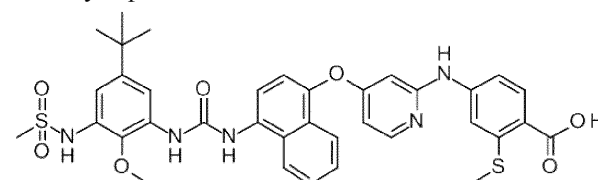
(o) (2R)-2-амино-4-[4-[2-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-4-оксобутановая кислота



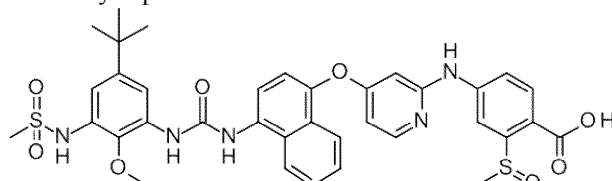
(p) 5-[4-[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



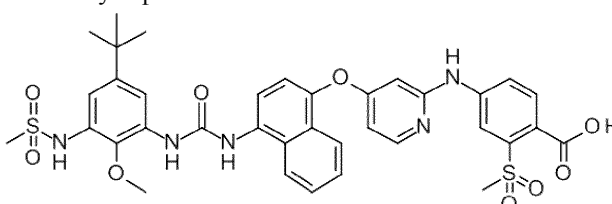
(q) 4-[4-[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метилсульфанилбензойная кислота



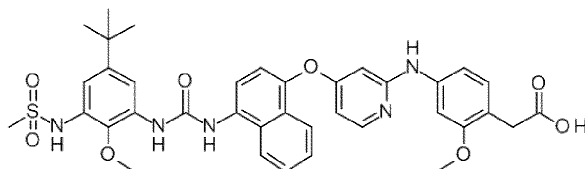
(r) 4-[4-[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метилсульфинилбензойная кислота



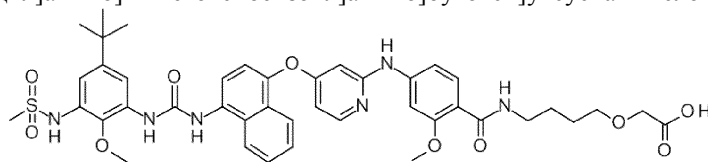
(s) 4-[4-[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метилсульфонилбензойная кислота



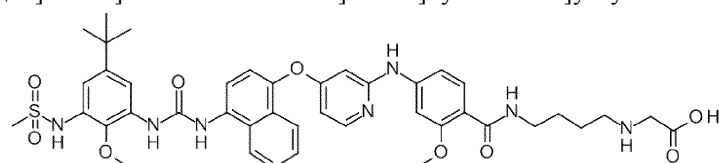
(t) 2-[4-[4-[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксифенил]уксусная кислота



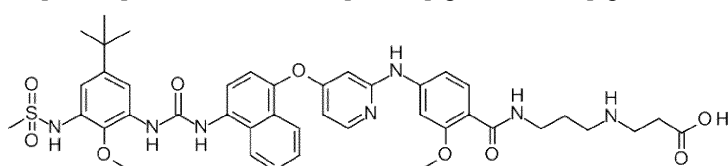
(u) 2-[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]бутоксизуксусная кислота



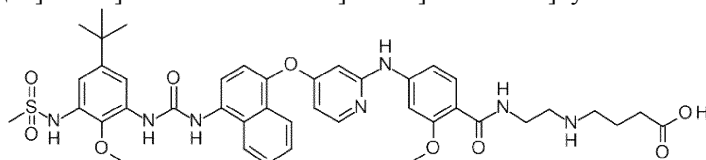
(v) 2-[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]бутиламинизуксусная кислота



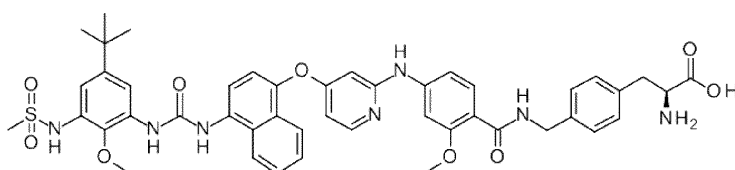
(w) 3-[3-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]пропиламино]пропионовая кислота



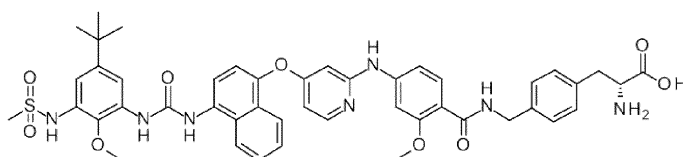
(x) 4-[2-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этиламино]бутановая кислота



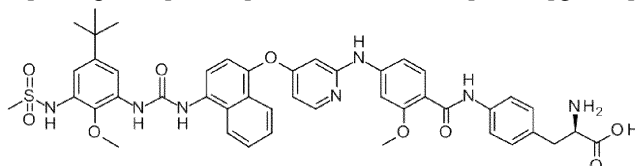
(y) (2S)-2-амино-3-[4-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]метил]фенил]пропионовая кислота



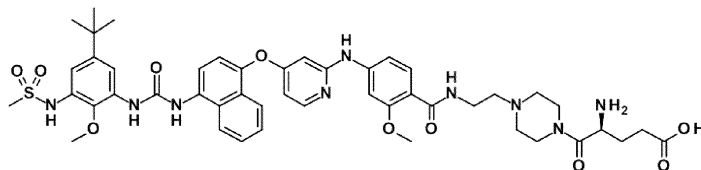
(z) (2R)-2-амино-3-[4-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]метил]фенил]пропионовая кислота



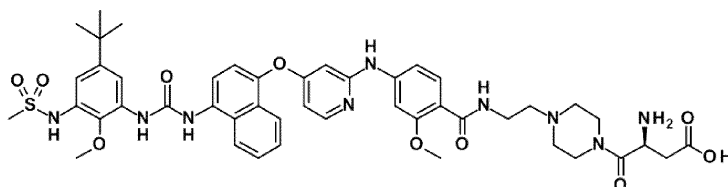
(aa) (2R)-2-амино-3-[4-[[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]фенил]пропионовая кислота



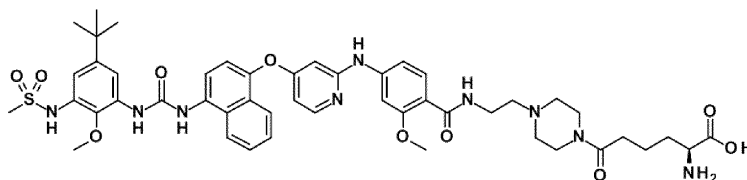
(ab) (4S)-4-амино-5-[4-[2-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-5-оксопентановая кислота



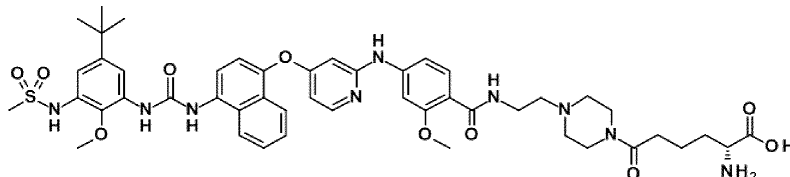
(ac) (3S)-3-амино-4-[4-[2-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-4-оксобутановая кислота



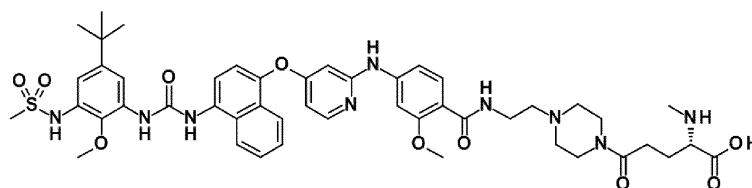
(ad) (2S)-2-амино-6-[4-[2-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-6-оксогексановая кислота



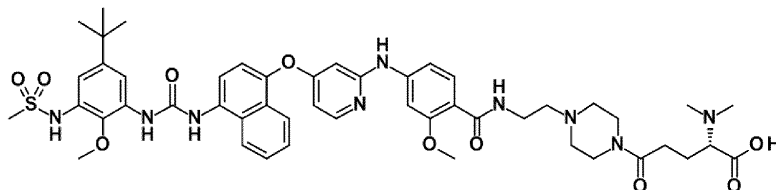
(ae) (2R)-2-амино-6-[4-[2-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-6-оксогексановая кислота



(af) (2S)-5-[4-[2-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-2-(метиламино)-5-оксопентановая кислота



(ag) (2S)-5-[4-[2-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]этил]пиперазин-1-ил]-2-(диметиламино)-5-оксопентановая кислота



Биологическое тестирование: экспериментальные способы

Анализы связывания ферментов (KINOMEScan).

Активность связывания киназных ферментов соединениями, описываемыми в настоящем документе, можно определять с использованием патентованного анализа, в котором определяют определяемое активным центром конкурентное связывание с иммобилизованным лигандом (Fabian, M.A. et al., Nature Biotechnol., 2005, 23:329-336). Эти анализы можно проводить посредством устройств DiscoverX (ранее

Ambit; San Diego, CA). Процент ингибирования, получаемый при инкубации с тестируемым соединением, можно рассчитывать относительно неингибируемого контроля.

Анализ ингибирования ферментов.

Активность ингибирования ферментов соединениями, описываемыми в настоящем документе, определяют посредством FRET с использованием синтетических пептидов, меченных донорными и акцепторными флуорофорами (Z-LYTE, Invitrogen Ltd., Paisley, UK).

Ингибирование фермента MAPK p38 α .

Для определения ингибирования MAPK p38 α можно использовать указанные ниже два варианта анализа.

Способ 1.

Активность ингибирования изоформы MAPK p38 α (MAPK14: Invitrogen) тестируемыми соединениями оценивают непрямым способом посредством определения уровня активации/фосфорилирования расположенной ниже в каскаде молекулы, MAPKAP-K2. Белок MAPK p38 α (80 нг/мл, 2,5 мкл) смешивают с тестируемым соединением (2,5 мкл с концентрацией 4 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,04 мкг/мл или 0,004 мкг/мл) в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляют смешанный раствор (2,5 мкл) неактивной мишени p38 α , MAPKAP-K2 (Invitrogen, 600 нг/мл) и пептида FRET (8 мкМ; мишень фосфорилирования MAPKAP-K2), затем инициируют киназную реакцию, добавляя АТФ (40 мкМ, 2,5 мкл). Смесь инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре. В течение 1 ч добавляют реагент для формирования детектируемого вещества (протеаза, 5 мкл) с последующей детекцией в микропланшетном флуоресцентном спектрофотометре (Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific).

Способ 2.

В этом способе используют те же этапы, что и в способе 1 выше, но для смешивания с тестируемым соединением (тестируемым при 1 мкг/мл, 0,1 мкг/мл, 0,01 мкг/мл или 0,001 мкг/мл) используют более высокую концентрацию белка MAPK p38 α (2,5 мкл с концентрацией белка 200 нг/мл вместо 2,5 мкл с концентрацией белка 80 нг/мл).

Ингибирование фермента MAPK p38 γ .

Активность ингибирования MAPK p38 γ (MAPK12: Invitrogen) соединениями по изобретению оценивают сходным с описываемым в настоящем документе выше способом. Фермент (800 нг/мл, 2,5 мкл) инкубируют с тестируемым соединением (2,5 мкл с концентрацией 4 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,04 мкг/мл или 0,004 мкг/мл) в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем к смесям ферментов/соединения добавляют пептиды FRET (8 мкМ, 2,5 мкл) и соответствующий раствор АТФ (2,5 мкл, 400 мкМ) и весь раствор инкубируют в течение 1 ч. В течение 1 ч добавляют реагент для формирования детектируемого вещества (протеаза, 5 мкл) с последующей детекцией в микропланшетном флуоресцентном спектрофотометре (Varioskan® Flash, Thermo Scientific).

Ингибирование ферментов c-Src и Syk.

Активность ингибирования ферментов c-Src и Syk (Invitrogen) соединениями по изобретению оценивают сходным с описываемым в настоящем документе выше способом. Соответствующий фермент (3000 нг/мл или 2000 нг/мл, соответственно, 2,5 мкл) инкубируют с тестируемым соединением (1 мкг/мл, 0,1 мкг/мл, 0,01 мкг/мл или 0,001 мкг/мл, 2,5 мкл каждого) в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем к смесям ферментов/соединения добавляют пептиды FRET (8 мкМ, 2,5 мкл) и соответствующий раствор АТФ (2,5 мкл, 800 мкМ АТФ для c-Src и 60 мкМ АТФ для Syk) и весь раствор инкубируют в течение 1 ч. В течение 1 ч добавляют реагент для формирования детектируемого вещества (протеаза, 5 мкл) с последующей детекцией в микропланшетном флуоресцентном спектрофотометре (Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific).

Ингибирование фермента GSK3 α .

Для определения ингибирования GSK3 α можно использовать два приводимых ниже варианта анализа.

Способ 1.

Активность ингибирования изоформы фермента GSK3 α (Invitrogen) соединениями по изобретению оценивают посредством определения уровня активации/фосфорилирования пептида-мишени. Белок GSK3 α (500 нг/мл, 2,5 мкл) смешивают с тестируемым соединением (2,5 мкл при концентрациях 4 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,04 мкг/мл или 0,004 мкг/мл) в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем к смеси фермента/соединения добавляют пептид FRET (8 мкМ, 2,5 мкл), который является мишенью фосфорилирования GSK3 α , и АТФ (40 мкМ, 2,5 мкл) и полученную смесь инкубируют в течение 1 ч. В течение 1 ч добавляют реагент для формирования детектируемого вещества (протеаза, 5 мкл) с последующей детекцией в микропланшетном флуоресцентном спектрофотометре (Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific).

Во всех случаях сайт-специфическая протеаза расщепляет только нефосфорилированный пептид и удаляет сигнал FRET. Уровни фосфорилирования в каждой реакции рассчитывают с использованием отношения испускания кумарина (донора) по отношению к испусканию флуоресцеина (акцептора), где высокие отношения указывают на высокие уровни фосфорилирования, а низкие отношения указывают

на низкие уровни фосфорилирования. Рассчитывают процент ингибирования в каждой реакции относительно неингибированного контроля, а затем на основе кривой концентрация-ответ рассчитывают концентрацию 50% ингибирования (значение IC_{50}).

Способ 2.

В этом способе используют те же этапы, что и в способе 1 выше, но используют более короткий период смешивания тестируемого соединения с белком GSK3 α (105 мин вместо 2 ч). Кроме того, используемые концентрации тестируемого соединения составляют 10 мкг/мл, 1 мкг/мл, 0,1 мкг/мл или 0,01 мкг/мл.

Клеточные анализы.

Соединения по изобретению исследовали с использованием одного или нескольких из приводимых ниже анализов.

(а) Ингибирование MAPK p38 α и Lck в клетках Jurkat.

Т-клетки Jurkat до эксперимента культивировали в обедненной среде (RPMI 1640+5% FBS) в течение 24 ч. Клетки собирали и ресуспендировали при 10×10^6 клеток/мл в обедненной среде, а затем вносили в круглодонные 96-луночные планшеты при 1×10^6 клеток/луночку. В течение 2 ч перед стимуляцией добавляли серийные разведения тестируемого соединения (конечная концентрация DMSO 1%). После прединкубации с соединением клетки стимулировали H₂O₂ (конечная концентрация 0,05%) в течение 5 мин. Реакцию останавливали посредством центрифугирования при 2000 об/мин (3 мин, 4°C), затем удаляли супернатант и добавляли 100 мкл холодного фиксирующего/увеличивающего проницаемость реактива (набор BD Fix/Perm № 554714). Планшеты инкубировали в течение 20 мин при 4°C с последующим центрифугированием и отмывкой с поставляемой $1 \times$ отмывочной средой (набор BD Fix/Perm набор № 554714). Клетки окрашивали на любую из фосфо-p38 α (T180/182), поставка Cell Signalling Technology (9211s) или фосфо-Lck (Y394), поставка R&D (MAB7500). Антитела разбавляли до 5 мкг/мл (R&D) или 1:200 (Cell Signalling Technology) в отмывочной среде с последующей инкубацией 1 ч при 4°C в темноте. После 3 повторений отмывки ледяным отмывочным буфером добавляли вторичные антитела (антитела к антителам кролика-FITC № F1362 или антитела к антителам мыши-FITC № F2883, Sigma) с разведением 1:1000 и инкубировали в течение 1 ч при 4°C в темноте. Клетки 3 раза промывали в холодном отмывочном буфере, затем после финальной отмывки в холодном PBS ресуспендировали в 150 мкл холодного PBS. Клетки анализировали посредством проточной цитометрии с использованием BD Accuri C6.

(aa) Индуцированное LPS высвобождение TNF α /IL-8 в клетках d-U937.

Клетки U937, линию моноцитарных клеток человека, подвергали дифференцировке в клетки макрофагального типа посредством инкубации с фоболмиристатацетатом (PMA; 100 нг/мл) в течение периода от 48 до 72 ч. Клетки прединкубируют с конечными концентрациями тестируемого соединения в течение 2 ч и затем стимулируют 0,1 мкг/мл LPS (из E.Coli:0111:B4, Sigma) в течение 4 ч. Супернатант собирают для определения концентраций TNF α и IL-8 концентрации посредством сэндвич-ELISA (Duo-set, R&D systems). Ингибирование продукции TNF α рассчитывают как процент от продукции TNF α , достигаемой под действием 10 мкг/мл BIRB796 при каждой из концентраций тестируемого соединения посредством сравнения относительно контроля носителя. На основании полученной кривой концентрация-ответ определяют относительную концентрацию 50% эффекта (REC_{50}). Ингибирование продукции IL-8 рассчитывают при каждой концентрации тестируемого соединения посредством сравнения с контролем носителем. На основании полученной кривой концентрация-ответ определяют концентрацию 50% ингибирования (IC_{50}).

(b) Индуцированное LPS высвобождение TNF α /IL-8 в клетках PBMC.

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) здоровых индивидуумов выделяют из цельной крови с использованием градиент плотности (Lymphoprep, Axis-Shield Healthcare). PBMC высевают в 96-луночные планшеты и обрабатывают соединениями в желаемых концентрациях в течение 2 ч с последующим добавлением 1 нг/мл LPS (Escherichia Coli 0111:B4 из Sigma Aldrich) в течение 24 ч в нормальных условиях тканевой культуры (37°C, 5% CO₂). Собирают супернатант для определения концентраций IL-8 и TNF α посредством сэндвич-ELISA (Duo-set, R&D systems) и считывания на микропланшетном флуоресцентном спектрофотометре (Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific). На основании кривой доза-ответ рассчитывают концентрацию при 50% ингибировании (IC_{50}) продукции IL-8 и TNF α .

(c) Высвобождение IL-2 и IFN γ в стимулированных CD3/CD28 клетках PBMC.

PBMC здоровых индивидуумов выделяют из цельной крови с использованием градиента плотности (Lymphoprep, Axis-Shield Healthcare). Клетки добавляют в 96-луночный планшет, предварительно покрытый смесью моноклональных антител к CD3/CD28 (0,3 мкг/мл eBioscience и 3 мкг/мл BD Pharmingen соответственно). Затем в лунки добавляют соединение в желаемой концентрации и планшет оставляют на 3 суток в нормальных условиях тканевой культуры. Собирают супернатанты и высвобождение IL-2 и IFN γ определяют посредством сэндвич-ELISA (Duo-set, R&D System). На основании кривой доза-ответ определяют IC_{50} .

(d) Индуцируемое IL-1 β высвобождение IL-8 в клетках HT29.

Клетки HT29, линия клеток аденокарциномы кишечника человека, высевают в 96-луночный план-

шет (24 ч) и предварительно обрабатывают соединениями в желаемой концентрации в течение 2 ч с последующим добавлением 5 нг/мл IL-1 β (Abcam) в течение 24 ч. Собирают супернатанты для количественного определения IL-8 посредством сэндвич-ELISA (Duo-set, R&D System). На основании кривой доза-ответ определяют IC₅₀.

(е) Индуцируемое LPS высвобождение IL-8 и TNF α в первичных макрофагах.

PBMC здоровых индивидуумов выделяют из цельной крови с использованием градиента плотности (Lymphoprep, Axis-Shield Healthcare). Клетки инкубируют в течение 2 ч и неприкрепившиеся клетки удаляют посредством отмывки. Для дифференцировки клеток в макрофаги их инкубируют с 5 нг/мл GM-CSF (PeproTech) в течение 7 суток в нормальных условиях тканевой культуры. Затем в клетки добавляют соединения в желаемой концентрации в течение 2 ч предварительной обработки с последующей стимуляцией 10 нг/мл LPS в течение 24 ч. Собирают супернатанты и высвобождение IL-8 и TNF α определяют посредством сэндвич-ELISA (Duo-set, R&D System). На основании кривой доза-ответ определяют IC₅₀.

(f) Индуцируемая поли I:C экспрессия ICAM-1 в клетках BEAS2B.

Поли-I:C используют в этих исследованиях в качестве простой имитации РНК-содержащего вируса. Смесь поли-I:C-олигофектамин (1 мкг/мл поли-I:C, $\pm 2\%$ олигофектамина, 25 мкл; Invivogen Ltd., San Diego, CA, и Invitrogen, Carlsbad, CA соответственно) трансфицируют в клетки BEAS2B (клетки эпителия бронхов человека, ATCC). Клетки прединкубируют с конечными концентрациями тестируемых соединений в течение 2 ч и уровень экспрессии ICAM1 на клеточной поверхности определяют посредством клеточного ELISA. В момент времени 18 ч после трансфекции поли-I:C клетки фиксируют 4% формальдегидом в PBS, а затем гасят эндогенную пероксидазу посредством добавления отмывочного буфера (100 мкл, 0,05% Tween в PBS:PBS-Tween), содержащего 0,1% азид натрия и 1% пероксид водорода. Клетки отмывают отмывочным буфером (3 $\times$ 200 мкл) и после блокирования лунок 5% молоком в PBS-Tween (100 мкл) в течение 1 ч клетки инкубируют с антителами к антителам к ICAM-1 человека (50 мкл; Cell Signalling Technology, Danvers, MA) в PBS с 1% BSA в течение ночи при 4°C.

Клетки отмывают PBS-Tween (3 $\times$ 200 мкл) и инкубируют со вторичными антителами (100 мкл; конъюгированные с HRP антитела к IgG кролика, Dako Ltd., Glostrup, Denmark). Затем клетки инкубируют с субстратом (50 мкл) в течение 2-20 мин с последующим добавлением останавливающего раствора (50 мкл, 1N H₂SO₄). Сигнал ICAM-1 детектируют посредством определения оптической плотности при 450 нм относительно референсной длины волны 655 нм с использованием спектрофотометра. Затем клетки отмывают PBS-Tween (3 $\times$ 200 мкл) и определяют общие количества клеток в каждой лунке определяют посредством определения оптической плотности при 595 нм после окрашивания кристаллическим фиолетовым (50 мкл 2% раствора в PBS) и элюции раствором 1% SDS (100 мкл) в дистиллированной воде. Определенные показатели OD₄₅₀₋₆₅₅ корректируют на количество клеток, деля на показатель OD₅₉₅ в каждой лунке. Ингибирование экспрессии ICAM-1 рассчитывают при каждой концентрации тестируемого соединения посредством сравнения с контролем носителем. На основании полученной кривой концентрация-ответ определяют концентрацию 50% ингибирования IC₅₀.

(g) Анализ митоза клеток.

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) здоровых индивидуумов выделяют из цельной крови (Quintiles, London, UK) с использованием градиента плотности (Histopaque®-1077, Sigma-Aldrich, Poole, UK). Затем PBMC (3 миллиона клеток в образце) обрабатывают 2% РНА (фитогемагглютинин, Sigma-Aldrich, Poole, UK) в течение 48 ч с последующим воздействием различных концентраций тестируемых соединений в течение 20 ч. За 2 ч перед сбором PBMC обрабатывают декеколцином (0,1 мкг/мл; Invitrogen, Paisley, UK) для ареста клеток в метафазе. Для наблюдения клеток в митозе у PBMC повышают проницаемость и фиксируют, добавляя Intraprep (50 мкл; Beckman Coulter, France), и окрашивают антителами к фосфогистону 3 (0,26 нг/л; № 9701; Cell Signalling, Danvers, MA) и йодидом пропидия (1 мг/мл; Sigma-Aldrich, Poole, UK), как описано ранее (Muehlbauer P.A. and Schuler M.J., Mutation Research, 2003, 537:117-130).

Флуоресценцию наблюдают с использованием проточного цитометра ATTUNE (Invitrogen, Paisley, UK), с пропуском лимфоцитов. Для каждой обработки процент ингибирования митоза рассчитывают относительно обработки носителем (0,5% DMSO).

(h) Индуцируемые риновирусами высвобождение IL-8 и экспрессия ICAM-1.

Риновирус человек RV16 получают в American Type Culture Collection (Manassas, VA). Исходные растворы вирусов получают посредством инфицирования клеток HeLa HRV до достижения 80% цитопатических клеток.

Клетки BEAS2B инфицируют HRV при MOI 5 и инкубируют в течение 2 ч при 33°C с осторожным перемешиванием для обеспечения абсорбции. Затем клетки отмывают PBS, добавляют свежую среду и клетки инкубируют в течение дополнительных 72 ч. Супернатант собирают для анализа концентраций IL-8 с использованием проявляющего набора DuoSet ELISA (R&D systems, Minneapolis, MN).

Уровень экспрессии ICAM-1 на клеточной поверхности определяют посредством клеточного ELISA. Через 72 ч после инфицирования клетки фиксируют 4% формальдегидом в PBS. После гашения

эндогенной пероксидазы посредством добавления 0,1% азиды натрия и 1% пероксида водорода лунки отмывают отмывочным буфером (0,05% Tween в PBS: PBS-Tween). После блокирования лунок 5% молоком в PBS-Tween в течение 1 ч клетки инкубируют с антителами к антителам к ICAM-1 человека в 5% BSA PBS-Tween (1:500) в течение ночи. Лунки отмывают PBS-Tween и инкубируют со вторичными антителами (конъюгированные с HRP антитела к IgG кролика, Dako Ltd.). Сигнал ICAM-1 детектируют, добавляя субстрат и проводя определение при 450 нм с референсной длиной волны 655 нм с использованием спектрофотометра. Затем лунки отмывают PBS-Tween и определяют общие количества клеток в каждой лунке, определяя оптическую плотность при 595 нм после окрашивания кристаллическим фиолетовым и элюции раствором 1% SDS. Определенные показатели $OD_{450-655}$ корректируют на количество клеток, деля на показатель OD_{595} в каждой лунке. Соединения добавляют за 2 ч до инфицирования HRV и через 2 ч после инфекции, когда отмывают не принявшие участие в инфицировании HRV.

(i) Оценка индуцированного HRV16 цитопатического действия (CPE) в клетках MRC5.

Клетки MRC5 инфицируют HRV16 при MOI 1 в DMEM, содержащей 5% ЭТС и 1,5 mM $MgCl_2$, с последующей инкубацией в течение 1 ч при 33°C для обеспечения адсорбции. Супернатанты удаляют, а затем добавляют свежую среду с последующей инкубацией в течение 4 суток. При необходимости клетки прединкубируют с соединением или DMSO в течение 2 ч, и соединения и DMSO снова добавляют после отмывки вируса.

Супернатанты отбирают и инкубируют с раствором метиленового синего (100 мкл, 2% формальдегид, 10% метанол и 0,175% метиленового синего) в течение 2 ч при комнатной температуре. После отмывки добавляют 1% SDS в дистиллированной воде (100 мкл) в каждую лунку и планшеты слегка перемешивают в течение 1-2 ч с последующим определением оптической плотности при 660 нм. Для каждой лунки рассчитывают процент ингибирования. На основе кривой концентрация-ответ, получаемой посредством серийных разведений тестируемых соединений, рассчитывают значение IC_{50} .

(j) Вирусная нагрузка RSV in vitro в первичных клетках эпителия бронхов.

Нормальные клетки эпителия бронхов человека (NHBE), выращиваемые в 96-луночных планшетах, инфицируют RSV A2 (штамм A2, HPA, Salisbury, UK) при MOI 0,001 в среде LHC8:RPMI-1640 (50:50), содержащей 15 mM хлорид магния, и инкубируют в течение 1 ч при 37°C для адсорбции. Клетки отмывают PBS (3×200 мкл), затем добавляют свежую среду (200 мкл) и инкубацию продолжают в течение 4 суток. При необходимости клетки прединкубируют с соединением или DMSO в течение 2 ч, а затем их снова добавляют после отмывки вируса.

Клетки фиксируют 4% формальдегидом в растворе PBS (50 мкл) в течение 20 мин, промывают WB (3×200 мкл) (отмывочный буфер, PBS, содержащий 0,5% BSA и 0,05% Tween-20) и инкубируют с блокирующим раствором (5% сгущенное молоко в PBS) в течение 1 ч. Затем клетки отмывают WB (3×200 мкл) и инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре с антителами к слитому белку F RSV (2F7) (40 мкл; моноклональные мыши, партия 798760, каталожный номер ab43812, Abcam) в 5% BSA в PBS-Tween. После отмывки, клетки инкубируют с раствором конъюгированных с HRP вторичных антител (50 мкл) в 5% BSA в PBS-Tween (партия 00053170, каталожный № P0447, Dako), а затем добавляют субстрат TMB (50 мкл; упаковка реагента субстрата, партия 269472, каталожный номер DY999, R&D Systems, Inc.). Эту реакцию останавливают посредством добавления 2N H_2SO_4 (50 мкл) и получаемый сигнал определяют колориметрически (OD : 450 нм с референсной длиной волны 655 нм) в микропланшетном спектрофотометре (Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific).

Затем клетки отмывают и добавляют 2,5% раствор кристаллического фиолетового (50 мкл; партия 8656, каталожный номер PL7000, Pro-Lab Diagnostics) в течение 30 мин. После отмывки WB в каждую лунку добавляют 1% SDS в дистиллированной воде (100 мкл) и планшеты слегка перемешивают на шейкере в течение 1 ч с последующим определением оптической плотности при 595 нм. Определенные показатели $OD_{450-655}$ корректируют на количество клеток, деля показатели $OD_{450-655}$ на показатели OD_{595} . Для каждой лунки рассчитывают процент ингибирования и на основе кривой концентрация-ответ, получаемой на основе серийных разведений соединения, рассчитывают значение IC_{50} .

(k) Анализ жизнеспособности клеток: анализ МТТ.

Дифференцированные клетки U937 прединкубируют с каждым из тестируемых соединений (конечная концентрация 1 мкг/мл или 10 мкг/мл в 200 мкл среды, указанной ниже) по двум протоколам: первый - в течение 4 ч в среде RPMI1640 с 5% ЭТС, и второй - в среде RPMI1640 с 10% ЭТС в течение 24 ч. Супернатант заменяют новой средой (200 мкл) и в каждую лунку добавляют исходный раствор МТТ (10 мкл, 5 мг/мл). После инкубации в течение 1 ч среду удаляют, в каждую лунку добавляют DMSO (200 мкл) и планшеты слегка перемешивают в течение 1 ч с последующим определением оптической плотности при 550 нм. Для каждой лунки рассчитывают процент потери жизнеспособности клеток относительно обработки носителем (0,5% DMSO). Таким образом, явное увеличение жизнеспособности клеток при обработке лекарственным средством относительно носителя заносят в таблицу в качестве отрицательного процента.

(l) Анализ биопсии человека.

Образцы биопсии слизистой кишечника получают из воспаленных областей кишечника пациентов с

IBD. Материал биопсии нарезают на мелкие куски (2-3 мм) и помещают на стальные решетки в камере для органных культур при 37°C в атмосфере 5% CO₂/95% O₂ в среде, не содержащей сыворотки. В ткань добавляют контроль DMSO или тестируемые соединения в желаемой концентрации и инкубируют в течение 24 ч в камере для органных культур. Супернатант отбирают для определения уровней IL-6, IL-8, IL-1 β и TNF α посредством ELISA R&D. Процент ингибирования высвобождения цитокинов тестируемыми соединениями рассчитывают относительно высвобождения цитокинов, определяемого для контроля DMSO (100%).

(m) Накопление β -катенина в клетках d-U937.

Клетки U937, линия моноцитарных клеток человека, подвергают дифференцировке в клетки макрофагального типа посредством инкубации с PMA (100 нг/мл) в течение периода от 48 до 72 ч. Затем клетки инкубируют с конечными концентрациями тестируемого соединения или носителем в течение 18 ч. Индукцию β -катенина тестируемыми соединениями останавливают посредством замены среды 4% раствором формальдегида. Эндогенную пероксидазную активность нейтрализуют посредством инкубации с гасящим буфером (100 мкл, 0,1% азид натрия, 1% H₂O₂ в PBS с 0,05% Tween-20) в течение 20 мин. Клетки отмывают отмывочным буфером (200 мкл; PBS, содержащий 0,05% Tween-20) и инкубируют с блокирующим раствором (200 мкл; 5% молоко в PBS) в течение 1 ч, повторно отмывают отмывочным буфером (200 мкл), а затем инкубируют в течение ночи с раствором антител к β -катенину (50 мкл) в 1% BSA/PBS (BD, Oxford, UK).

После отмывки отмывочным буфером (3×200 мкл; PBS, содержащий 0,05% Tween-20) клетки инкубируют с раствором конъюгированных с HRP вторичных антител (100 мкл) в 1% BSA/PBS (Dako, Cambridge, UK) и получаемый сигнал определяют колориметрически (OD: 450 нм с референсной длиной волны 655 нм) с использованием субстрата TMB (50 мкл; R&D Systems, Abingdon, UK). Эту реакцию останавливают посредством добавления 1N раствора H₂SO₄ (50 мкл). Затем клетки отмывают отмывочным буфером и добавляют 2% раствор кристаллического фиолетового (50 мкл) в течение 30 мин. После отмывки отмывочным буфером (3×200 мкл) в каждую лунку добавляют 1% SDS (100 мкл) и планшеты слегка перемешивают в течение 1 ч с последующим определением оптической плотности при 595 нм (Varioskan® Flash, Thermo-Fisher Scientific).

Определяемые показатели OD₄₅₀₋₆₅₅ корректируют на количество клеток, деля показатели OD₄₅₀₋₆₅₅ на показатели OD₅₉₅. Для каждой лунки рассчитывают процент индукции относительно носителя и отношение индукции, нормализуют по сравнению с индукцией, продуцируемой стандартным контролем, содержащим эталонное соединение N-(4-(4-(3-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)уреидо)нафталин-1-илокси)пиримидин-2-ил)-2-метоксиацетамид (1 мкг/мл), которую определяют в качестве единицы.

(n) Пролиферация Т-клеток.

PBMC здоровых индивидуумов выделяют из цельной крови с использованием градиента плотности (Lymphoprep, Axis-Shield Healthcare). Фракцию лимфоцитов сначала обогащают CD4⁺-Т-клетками посредством отрицательной магнитной сортировки клеток по инструкциям производителя (Miltenyi Biotec 130-091-155). Затем наивные CD4⁺-Т-клетки отделяют с использованием положительного магнитного отбора CD45RA⁺ клеток с использованием микрогранул по инструкциям производителя (130-045-901). Клетки высевает при 2×10⁵ клеток на лунку в 96-луночный плоскодонный планшет (Corning Costar) в 100 мкл RPMI/10% FBS. 25 мкл тестируемого соединения разбавляют до подходящей концентрации (конечная концентрация 8×) в нормальной среде и добавляют в дублированные лунки в планшете с получением диапазона доза-ответ 0,03-250 нг/мл. В качестве отрицательного контроля добавляют DMSO. Планшеты прединкубируют в течение 2 ч с последующей стимуляцией 1 мкг/мл антител к CD3 (ОКТ3; eBioscience). Через 72 ч среду в каждой лунке заменяют 150 мкл свежей среды, содержащей 10 мкМ BrdU (Roche). Через 16 ч супернатант удаляют, планшет сушат и клетки фиксируют, добавляя в каждую лунку 100 мкл фиксирующего/денатурирующего раствора в течение 20 мин по инструкциям производителя (Roche). Планшеты однократно отмывают PBS с последующим добавлением детектирующих антител к BrdU и инкубируют в течение 90 мин при комнатной температуре. Затем планшеты осторожно 3× отмывают поставленным отмывочным буфером и проявляют посредством добавления 100 мкл раствора субстрата. Реакцию останавливают посредством добавления 50 мкл 1M H₂SO₄ и определяют оптическую плотность при 450 нм на планшетном спектрофотометре (Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific). На основании кривой доза-ответ определяют IC₅₀.

(o) Высвобождение IL-2 и IFN γ в стимулированных CD3/CD28 клетках LPMC у пациентов с IBD.

Из воспаленной слизистой IBD хирургических образцов или нормальной слизистой хирургических образцов выделяют мононуклеарные клетки собственной пластинки (LPMC) и очищают следующим образом.

Скальпелем извлекают слизистую из глубоких слоев хирургических образцов и разрезают на фрагменты размером 3-4 мм. Удаляют эпителий посредством тройной промывки фрагментов ткани 1 mM ЭДТА (Sigma-Aldrich, Poole, UK) в HBSS (Sigma-Aldrich) с перемешиванием с использованием магнитной мешалки, удаляя супернатант после каждой отмывки. Затем образец обрабатывают коллагеназой типа 1A (1 мг/мл; Sigma-Aldrich) в течение 1 ч с перемешиванием при 37°C. Затем полученную клеточную суспензию

пензию фильтруют с использованием 100 мкм клеточного фильтра, дважды промывают, ресуспендируют в среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich), содержащей 10% эмбриональную телячью сыворотку, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина и используют для культуры клеток.

Свежевыделенные LPMC (2×10^5 клеток/лунку) стимулируют 1 мкг/мл α -CD3/ α -CD28 в течение 48 ч в присутствии контроля DMSO или соответствующих концентраций соединения. Через 48 ч супернатант отбирают и анализируют на присутствие TNF α и IFN γ посредством ELISA R&D. Процент ингибирования высвобождения цитокинов тестируемыми соединениями рассчитывают относительно высвобождения цитокинов, определяемого для контроля DMSO (100%).

(р) Ингибирование высвобождения цитокинов из миофибробластов, выделяемых у пациентов с IBD.

Миофибробласты воспаленной слизистой при IBD выделяли следующим образом.

Слизистую разрезают и отбирают образцы слизистой размером 1 мм культивируют при 37°C в увлажненном CO₂-инкубаторе в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM, Sigma-Aldrich), дополненной 20% FBS, 1% заменимыми аминокислотами (Invitrogen, Paisley, UK), 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 50 мкг/мл гентамицина и 1 мкг/мл амфотерицина (Sigma-Aldrich). Полученные колонии миофибробластов высевают в 25-см² флаконы для культивирования и культивируют в DMEM, дополненной 20% FBS и антибиотиками по меньшей мере в течение 4 пересевов с получением достаточного количества для применения в экспериментах по стимуляции.

Субконфлуэнтные монослои миофибробластов, высеваемых в 12-луночные планшеты при 3×10^5 клеток на лунку содержат в среде, не содержащей сыворотку, в течение 24 ч при 37°C, 5% CO₂, с последующим культивированием в течение 24 ч в присутствии контроля DMSO или соответствующих концентраций соединения. Через 24 ч супернатант отбирают и анализируют на присутствие IL-8 и IL-6 посредством ELISA R&D. Процент ингибирования высвобождения цитокинов посредством тестируемых соединений рассчитывают относительно высвобождения цитокинов, определяемого для контроля DMSO (100%).

(q) Дегуануляция нейтрофилов человека.

Нейтрофилы выделяют из периферической крови человека следующим образом.

Кровь собирают посредством венепункции и коагуляцию предотвращают посредством добавления ЭДТА:стерильного фосфатно-солевого буфера (PBS, без Ca⁺/Mg⁺) 1:1. Добавляют декстран (3% мас./об.) (1 ч. раствора декстрана на 4 ч. крови) и крови позволяют отстаиваться в течение приблизительно 20 мин при комнатной температуре. Супернатант осторожно настилают на градиент плотности (Lymphoprep, Axis-Shield Healthcare) и центрифугируют (15 мин, 2000 об/мин, без торможения). Супернатант аспирируют и клеточный осадок ресуспендируют в стерильном солевом растворе (0,2%) в течение периода не более 60 с (для лизиса засоряющих эритроцитов). Затем добавляют 10-кратный объем PBS и клетки центрифугируют (5 мин, 1200 об/мин). Клетки ресуспендируют в HBSS+ (буферный солевой раствор Хэнкса (без фенолового красного), содержащий цитохалазин В (5 мкг/мл) и 1 mM CaCl₂) с получением 5×10^6 клеток/мл.

5×10^4 клеток добавляют в каждую лунку 96-луночного планшета с V-образным дном и инкубируют (30 мин, 37°C) с соответствующими концентрациями тестируемого соединения (0,3-1000 нг/мл) или носителем (DMSO, конечная концентрация 0,5%). Дегрануляцию стимулируют посредством добавления fMLP (конечная концентрация 1 мкМ). После дополнительной инкубации (30 мин, 37°C), клетки удаляют посредством центрифугирования (5 мин, 1500 об/мин) и супернатанты переносят в плоскодонный 96-луночный планшет. Добавляют равный объем тетраметилбензидина (TMB) и через 10 мин реакцию останавливают посредством добавления равного объема серной кислоты (0,5M) и определяют оптическую плотность при 450 нм (вычитают фон при 655 нм). На основании полученной кривой концентрация-ответ определяют концентрацию при 50% ингибирования (IC₅₀).

(г) Анализ клеточной цитотоксичности.

1×10^5 клеток Jurkat (иммortalизованные Т-лимфоциты человека) добавляют в подходящее количество лунок 96-луночного планшета в 100 мкл среды (RPMI, дополненной 10% эмбриональной телячьей сывороткой). В лунки добавляют 1 мкл контроля DMSO (конечная концентрация 1,0% об./об.) или тестируемого соединения (конечная концентрация 20, 5 или 1 мкг/мл) и инкубируют при 37°C, 5% CO₂. Через 24 ч планшет центрифугируют при 1200 об/мин в течение 3 мин и супернатант удаляют. Затем клетки ресуспендируют в 150 мкл (конечная концентрация 7,5 мкг/мл) йодида пропидия (PI) в PBS и инкубируют при 37°C, 5% CO₂ в течение 15 мин. Через 15 мин клетки анализируют посредством проточной цитометрии (BD Accuri) с использованием окна FL3. % жизнеспособных клеток рассчитывают в виде % клеток, в которых в тестовых лунках не выявляют PI, нормализованный на контроль DMSO.

Скрининг in vivo: фармакодинамическая и противовоспалительная активность.

(i) Индуцированное LPS накопление нейтрофилов у мышей.

Неголодающим мышам Balb/c посредством интратрахеального маршрута в указанные моменты времени (в диапазоне 2-8 ч) перед стимуляцией воспалительного ответа посредством провокации LPS дозируют носитель или тестируемое вещество. В момент T=0 мышей помещают в затравочную камеру и

подвергают действию LPS (7,0 мл, раствор 0,5 мг/мл в PBS) в течение 30 мин. Через дополнительные 8 ч животных подвергают анестезии, их трахеи канюлируют и получают BALF посредством инфузии, а затем извлечения из их легких 1,0 мл PBS посредством трахеального катетера. В образцах BALF определяют общее количество и количества дифференцированных лейкоцитов с использованием счетной камеры с сеткой Нейбауэра. Посредством цитоцентрифуги получают мазки образцов BALF посредством центрифугирования при 200 об/мин в течение 5 мин при комнатной температуре и окрашивают с использованием системы окрашивания DiffQuik (Dade Behring). Клетки подсчитывают с использованием масляно-иммерсионной микроскопии. Данный для количеств нейтрофилов в BAL представляют в виде среднего $\pm$ S.E.M. (стандартная ошибка среднего). Для каждой обработки процент ингибирования накопления нейтрофилов рассчитывают относительно обработки носителем.

(ii) Модель сигаретного дыма.

Мышей A/J (самцы, возраст 5 недель) подвергают действию сигаретного дыма (4% сигаретный дым, разбавленный воздухом) в течение 30 мин/сутки в течение 11 суток с использованием системы Tobacco Smoke Inhalation Experiment System для малых животных (модель SIS-CS; Sibata Scientific Technology, Tokyo, Japan). Тестируемые вещества вводят интраназально (35 мкл раствора в 50% DMSO/PBS) раз в сутки в течение 3 суток после последнего воздействия сигаретным дымом. Через 12 ч после последнего дозирования каждое животное анестезируют, трахею канюлируют и собирают жидкость бронхоальвеолярного лаважа (BALF). Количества альвеолярных макрофагов и нейтрофилов определяют посредством анализа FACS (EPICS® ALTRA II, Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA) с использованием антител к MOMA2 мыши (макрофаги) или антител 7/4 к нейтрофилам мышей (нейтрофилы).

(iii) Индуцируемый DSS колит у мышей.

Неголодающим самцам мышей BDF1 в возрасте 10-12 недель за одни сутки (сутки -1) перед стимуляцией воспалительного ответа посредством обработки декстрансульфатом натрия (DSS) посредством перорального принудительного кормления дважды в сутки дозируют носитель, контрольное средство (5-ASA) или тестируемое соединение. На сутки 0 исследования вводят DSS (5% мас./об.) в питьевой воде с последующим дозированием носителя (5 мл/кг), контроля (100 мг/кг) или тестируемого соединения (5 мг/кг) дважды в сутки в течение 7 суток. Питьевую воду с DSS пополняют каждые 3 суток. В течение исследования животных взвешивают каждые сутки и проводят исследования стула и регистрируют в качестве показателя на основе консистенции стула. В момент умерщвления на сутки +6 удаляют толстую кишку и регистрируют ее длину и массу. Получают срезы кишки для анализа MPO для определения инфильтрации нейтрофилов или для гистопатологической классификации с определением тяжести заболевания.

(iv) Индуцированный TNBS колит у мышей.

Неголодающим самцам мышей BDF1 в возрасте 10-12 недель за сутки (сутки -1) перед стимуляцией воспалительного ответа посредством обработки 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS) (15 мг/мл в 50% этаноле/50% солевом растворе) посредством перорального принудительного кормления дважды в сутки дозируют носитель (5 мл/кг), контрольное средство (будезонид 2,5 мг/кг) или тестируемое соединение (1 или 5 мг/кг). На сутки 0 исследования внутрикисечно вводят TNBS (200 мкл) посредством пластикового катетера с дозированием носителя, контроля или тестируемого соединения дважды в сутки, продолжающегося в течение 2 или 4 суток. В течение исследования животных взвешивают каждые сутки и проводят исследования стула и регистрируют в качестве показателя на основе консистенции стула. В момент умерщвления на сутки 2 (или сутки 4) удаляют толстую кишку и регистрируют ее длину и массу. Получают срезы кишки для гистопатологической классификации с определением тяжести заболевания.

(v) Адоптивный перенос у мышей.

На сутки 0 исследования умерщвляют самок мышей Balb/C и получают селезенки для выделения клеток CD45RB^{high} (с использованием протокола выделения клеток IBD у животных SCID). Затем приблизительно 4×10^5 клеток/мл CD45RB^{high} интраперитонеально инъецируют (100 мкл/мышь) самкам животных SCID. На сутки 14 исследования мышей взвешивают и случайно распределяют на группы обработки на основе массы тела. На сутки 14 дважды в сутки вводят соединения посредством перорального принудительного кормления в объеме дозы 5 мл/кг. Обработку продолжают до суток 42 исследования, когда животных умерщвляют через 4 ч после утреннего введения. Регистрируют длину и массу кишечника и используют их в качестве вторичного конечного показателя в исследовании в качестве определения отека кишечника. Затем кишечник посредством поперечных срезов разделяют на шесть частей, четыре из которых используют для гистопатологической классификации (первичный конечный показатель) и два гомогенизируют для анализа цитокинов. Представленные данные представляют собой % ингибирования индукционного окна между наивными животными и животными-носителями, где более высокое ингибирование означает более близкий к здоровому, наивному, фенотип.

(vi) Индуцируемый эндотоксином увеит у крыс.

Самцов крыс Lewis (в возрасте 6-8 недель, Charles River UK Limited) содержат в клетках по 3 при 19-21°C с циклом чередования света/темноты 12 ч (07:00/19:00) и содержат на стандартном питании

кормом для грызунов и произвольном доступе к воде. Неголодающих крыс взвешивают, индивидуально метят на хвосте несмываемым маркером и проводят однократное интравитреальное введение в правое стекловидное тело (объем дозы 5 мкл) LPS (*Escherichia coli* 0111:B4 получаемому в PBS, Sigma Aldrich, UK) в количестве 100 нг/животному с использованием иглы калибра 32. Необрабатываемым крысам инъецируют PBS. Посредством местного маршрута в правый глаз (10 мкл) животных за 1 ч до LPS, во время введения LPS и через 1, 2 и 4 ч после введения LPS вводят тестируемое соединение или носитель (4% полиоксил 40 стеарат, 4% маннит в PBS (pH 7,4)). Перед введением вводимый раствор обрабатывают ультразвуком для гарантии чистоты раствора. Через 6 ч после дозирования LPS животных подвергают эвтаназии посредством сверхдозы пентобарбитона (посредством сердечной пункции). Непосредственно после умерщвления из правого глаза крыс посредством пункции передней камеры с использованием иглы 32 калибра под хирургическим микроскопом отбирают 10 мкл водянистой влаги. Водянистую влагу разбавляют в 20 мкл PBS и сразу же определяют количеством клеток с использованием автоматического счетчика клеток Countess (Invitrogen). После отбора водянистой влаги правый глаз каждого животного энуклеируют и разрезают во фронтальном (переднем) и тыльном (заднем) сечениях рядом с хрусталиком. Каждое сечение взвешивают и гомогенизируют в 500 мкл стерильного фосфатно-солевого буфера с последующим центрифугированием в течение 20 мин при 12000 об/мин при 4°C. Полученный супернатант разделяют на 3 аликвоты и хранят при -80°C до последующего анализа цитокинов посредством DuoSet ELISA R&D.

Краткое изложение результатов скрининга in vitro и in vivo.

Таблица 1a

Константы диссоциации для выбранных киназ, определенные посредством LeadHunter Discover Services (DiscoverX Corporation, Fremont, CA) с использованием технологии KINOMEScan™

Тестируемое соединение № примера	Константа диссоциации (нМ)		
	Lck	МАРК р38α	Syk
Пример 1	4,2	2,8	7,1
Пример 2	5,8	23	18
Пример 44	5,3	1,9	6,6

В исследованиях, проводимых LeadHunter Discover Services (DiscoverX Corporation, Fremont, CA) с использованием технологии KINOMEScan™, определено, что соединения из примеров 1, 36, 44 и 47 не обладали достоверным действием на связывание киназ B-Raf и B-Raf (V600E) с их стандартными лигандами. Кроме того, эти соединения продемонстрировали улучшенную селективность по сравнению с эталонным соединением N-(4-(4-(3-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)уреидо)нафталин-1-илокси)пиридин-2-ил)-2-метоксиацетамидом (WO 2010/112936), о чем свидетельствуют более низкие индексы селективности (табл. 1b).

Таблица 1b

Данные по индексам селективности KinomeScan при 50 и 500 нМ

Соединение	Индексы селективности KINOMEScan/количество отдельных выявленных киназ					
	50 нМ			500 нМ		
	S(35)	S(10)	S(1)	S(35)	S(10)	S(1)
Эталонное соединение	0,174/67	0,083/32	0,018/7	0,370/143	0,272/105	0,117/45
Пример 1	0,186/75	0,072/29	0,005/2	0,347/140	0,251/101	0,089/36
Пример 36	0,149/60	0,050/20	0,002/1	0,298/120	0,206/83	0,079/32
Пример 44	0,179/72	0,074/30	0,002/1	0,337/136	0,241/97	0,102/41
Пример 47	0,136/55	0,042/17	0,000/0	0,318/128	0,223/90	0,074/30

S(35)=(количество немутантных киназ с % от контроля<35)/(количество тестируемых немутантных киназ);

S(10)=(количество немутантных киназ с % от контроля<10)/(количество тестируемых немутантных киназ);

S(1)=(количество немутантных киназ с % от контроля<1)/(количество тестируемых немутантных киназ).

Таблица 1с

Результаты анализа ингибирования MAPK p38 α (способ 2), c-Src, Syk и GSK3 α (способ 2) in vitro

Тестируемое соединение № примера	Значения IC ₅₀ для ингибирования фермента (нМ)			
	MAPK p38 α	c-Src	Syk	GSK3 α
1	11	14	5	115
2	20	20	172	2295
3	–	–	–	139
4	121	37	277	2015
5	119	31	187	1344
6	137	36	315	1900
7	59	21	107	1104
8	214	–	–	3767
9	197	316	>1282	4338
10	–	–	–	5559
11	35	76	318	1303
12	23	209	831	2144
13	–	150	809	3634
14	10	19	92	2205
15	64	43	163	2789
16	34	22	107	3727
17 (a)	–	16	–	4003
17 (b)	52	20	98	4492
17 (c)	–	–	–	>11905
17 (d)	–	–	–	>11905
17 (e)	–	–	–	7421
17 (f)	–	–	–	1088
17 (g)	–	–	–	4096
17 (h)	–	–	–	4388
17 (i)	–	–	–	594
17 (j)	21	16	39	2000
17 (k)	156	74	336	>11905
17 (l)	223	116	389	>12077
17 (m)	25	19	192	2771
17 (n)	–	–	–	>11905
17 (o)		232	948	3321
17 (p)	20	21	172	4681
17 (q)	–	–	–	1979
17 (r)	119	37	102	4045
17 (s)	–	–	–	394
17 (t)	–	–	–	140

17(u)	66	32	86	2247
17(v)	116	43	232	>12107
17(w)	-	-	-	674
17(x)	-	-	-	412
17(y)	-	-	-	5575
17(z)	-	-	-	2876
17(aa)	20	24	61	2933
17(ab)	-	-	-	596
17(ac)	-	-	-	3024
17(ad)	-	-	-	3062
17(ae)	10	31	112	3003
17(af)	5	-	-	680
17(ag)	-	17	105	2745
17(ah)	-	20	57	9187
17(ai)	-	14	86	4476
17(aj)	-	12	33	2644
17(ak)	-	12	85	1818
17(al)	-	-	-	11821
17(am)	4	68	124	-
17(an)	-	-	-	-
17(cm)	47	29	82	-
17(cp)	-	20	393	-
19	8	22	8	-
20	-	77	144	-
21	-	16	15	-
22	6	17	138	-
26	40	-	-	-
36	19	10	190	-
39	6	17	257	-
40	162	195	400	-
41	31	13	325	-
42	3	21	88	-
44	11	20	17	-
45	36	40	108	-
46	-	-	-	225
47	4	15	8	-
48	29	20	55	-

Таблица 2

Ингибирование высвобождения цитокинов в стимулированных клетках (анализы (b), (c) и (d) выше)

Тестируемое соединение	PBMC		
№ примера	IL-8	IL-2	IFN γ
1	5,5	1125,5	9,5
2	0,6	101,8	6,2
3	23,7	–	16,7
4	2,3	137,5	11,8
5	1,5	358,2	10,1
6	2,6	420,2	12,8
7	1,3	220,9	5,8
8	2,9	397,8	10,3
9	3,0	268,1	20,6
10	6,9	–	–
11	1,4	425,8	2,7
12	1,7	860,1	9,9
13	4,7	1141,5	17,4
14	3,0	221,1	140,5
15	2,2	103,1	7,5
16	1,7	136,4	10,7
17 (a)	3,4	–	16,7
17 (b)	1,4	97,7	6,0
17 (c)	5,5	–	–
17 (d)	6,9	–	–
17 (e)	2,1	–	–
17 (f)	5,8	–	–
17 (g)	2,8	–	–
17 (h)	2,0	–	–
17 (i)	1,4	–	–
17 (j)	1,9	96,0	2,9
17 (k)	3,2	446,0	21,7
17 (l)	2,1	324,1	6,5
17 (m)	2,0	108,6	11,9
17 (n)	4,7	–	–
17 (o)	3,3	1096,6	3,6
17 (p)	3,1	–	–
17 (q)	4,8	–	–
17 (r)	1,7	153,6	7,0
17 (s)	12,0	–	–
17 (t)	13,1	–	–
17 (u)	1,7	–	–
17 (v)	3,9	227,2	14,3
17 (w)	7,2	–	–

17(x)	25,9	–	–
17(y)	2,6	–	–
17(z)	2,7	–	15,3
17(aa)	3,6	144,5	17,2
17(ab)	2,7	–	–
17(ac)	2,6	–	–
17(ad)	2,8	–	–
17(ae)	1,7	461,9	18,0
17(af)	1,3	102,6	2,4
17(ag)	1,3	–	5,9
17(ah)	0,8	203,5	15,1
17(ai)	1,8	122,0	13,5
17(aj)	1,7	–	–
17(ak)	1,7	–	–
17(al)	6,4	–	–
17(am)	2,0	471,6	7,1
17(an)	2,5	–	–
17(ao)	1,0	–	–
17(ap)	2,6	–	–
17(aq)	1,8	–	–
17(ar)	88,7	–	–
17(as)	15,8	–	–
17(at)	14,8	–	–
17(au)	5,7	–	26,4
17(av)	112,6	–	–
17(aw)	78,2	–	–
17(ax)	18,2	–	–
17(ay)	22,8	–	70,2
17(az)	2,1	–	–
17(ba)	5,0	–	–
17(bb)	1,9	–	–
17(bc)	2,9	–	–
17(bd)	1,6	–	–
17(be)	1,1	–	–
17(bf)	1,5	–	–
17(bg)	2,2	–	–
17(bh)	2,1	–	–
17(bi)	3,1	–	–
17(bj)	76,4	–	313,4
17(bk)	11,3	–	–
17(bl)	2,4	–	–

17 (bm)	0,6	–	–
17 (bn)	0,6	–	–
17 (bo)	2,2	–	–
17 (bp)	2,4	–	–
17 (bq)	1,2	–	–
17 (br)	14,3	–	–
17 (bs)	4,8	–	–
17 (bt)	1,4	–	–
17 (bu)	45,5	–	>1,000
17 (bv)	74,5	–	–
17 (bw)	23,0	–	53,4
17 (bx)	7,9	–	–
17 (by)	0,7	–	–
17 (bz)	12,8	–	–
17 (ca)	10,3	–	–
17 (cb)	16,8	–	–
17 (cc)	211,4	–	–
17 (cd)	16,8	–	–
17 (ce)	309,4	–	–
17 (cf)	22,0	–	–
17 (cg)	16,2	–	237,1
17 (ch)	2,7	–	–
17 (ci)	38,6	–	–
17 (cj)	3,4	–	–
17 (ck)	31,7	–	–
17 (cl)	70,5	–	232,4
17 (cm)	1,8	–	2,6
17 (cn)	7,6	–	–
17 (co)	36,7	–	–
17 (cp)	395,0	–	1084,6
17 (cq)	2,3	–	–
17 (cr)	3,9	–	–
17 (cs)	23,6	–	–
17 (ct)	6,9	–	–
17 (cu)	23,1	–	–
17 (cv)	17,1	–	–
17 (cw)	53,0	–	–
19	149,0	1076,5	160,5
20	2,3	–	–
21	1,4	–	–
22	2,7	–	14,6

23	1,8	–	–
24	2,8	–	–
25	2,1	–	–
26	1,5	–	–
27	4,0	–	–
28	0,7	–	–
29	2,5	–	–
30	7,0	–	–
31	2,0	–	–
32	1,5	–	–
33	8,7	–	–
34	2,0	–	–
35	52,8	–	–
36	1,7	–	8,5
37	5,7	–	14,9
38	1,6	–	–
39	5,7	–	52,9
40	1,8	–	16,7
41	1,6	–	35,4
42	3,2	–	14,1
43	2,3	–	–
44	299,2	–	>1,000
45	2,4	–	–
46	19,6	–	–
47	147,1	–	272,3
48	1,1	–	8,4
50	445,1	–	–
52	348,9	–	–
54	478,4	–	–
56	>1,000	–	–
58	>1,000	–	–
60	>1,000	–	–
62	>1,000	–	–
64	>1,000	–	–
66	>1,000	–	–
68	94,5	–	190,7
70	95,0	–	–
72	118,2	–	–

Как проиллюстрировано в табл. 3 ниже, соединения из примеров по настоящему изобретению в анализе (g) выше, в котором определяют влияние на клеточное деление (митоз) у РВМС, являются значительно менее активными, чем эталонное соединение (N-(4-(4-(3-(3-трет-бутил-1-п-толил-1Н-пиразол-5-ил)уреидо)нафталин-1-илокси)пиридин-2-ил)-2-метоксиацетамид; WO 2010/112936).

Подобным образом, соединения из примеров по настоящему изобретению являются значительно менее цитотоксическими, чем эталонное соединение в анализе клеточной цитотоксичности (г) выше, где продемонстрирована увеличенная жизнеспособность (табл. 3).

Таблица 3

Действие соединений из примеров на клеточное деление у РВМС (н.т.=не тестировали)
и на жизнеспособность клеток Jurkat

Тестируемое соединение	% ингибирования митоза при 5 мкг/мл	% жизнеспособности при 1 мкг/мл	% жизнеспособности при 5 мкг/мл	% жизнеспособности при 20 мкг/мл
Эталонное соединение	87,8 ^a	23,5	18,9	17,3
1	2,4	94,4	95,9	95,7
2	48,0	н.т.	н.т.	н.т.
3	н.т.	93,4	95,9	91,9
4	46,2	н.т.	н.т.	н.т.
5	27,7	н.т.	н.т.	н.т.
6	28,8	н.т.	н.т.	н.т.
7	59,9	н.т.	н.т.	н.т.
9	29,8	н.т.	н.т.	н.т.
11	26,6	н.т.	н.т.	н.т.
12	22,1	74,5	81,8	82,9
14	60,1	101,9	98,8	0,7
15	62,3	99,5	75,0	74,5
16	50,1	90,1	52,5	19,1
17 (a)	75,6	н.т.	н.т.	н.т.
17 (b)	58,9	102,8	93,8	79,3
17 (j)	85,4	н.т.	н.т.	н.т.
17 (k)	24,0	н.т.	н.т.	н.т.
17 (l)	24,9	102,8	102,7	102,9
17 (m)	80,5	н.т.	н.т.	н.т.
17 (p)	92,0	102,1	49,9	1,5
17 (r)	36,6	н.т.	н.т.	н.т.
17 (u)	86,9	н.т.	н.т.	н.т.

17(v)	34,4	н.т.	н.т.	н.т.
17(x)	н.т.	95,4	94,2	38,9
17(y)	70,8	н.т.	н.т.	н.т.
17(z)	69,7	102,9	70,9	2,0
17(aa)	77,7	н.т.	н.т.	н.т.
17(ab)	н.т.	108,6	95,6	93,9
17(ac)	85,8	н.т.	н.т.	н.т.
17(ad)	93,4	101,4	6,3	0,4
17(ae)	30,6	93,1	98,5	92,9
17(af)	н.т.	96,7	76,2	54,1
17(ag)	51,8	н.т.	н.т.	н.т.
17(ah)	32,5	н.т.	н.т.	н.т.
17(ai)	89,1	н.т.	н.т.	н.т.
17(aj)	94,9	н.т.	н.т.	н.т.
17(ak)	74,7	99,0	69,5	0,4
17(al)	21,2	н.т.	н.т.	н.т.
17(am)	н.т.	103,4	90,5	32,5
17(an)	н.т.	97,9	37,9	1,1
17(ao)	н.т.	89,2	16,5	1,6
17(ap)	н.т.	97,8	40,1	0,6
17(aq)	н.т.	95,1	0,2	1,3
17(ar)	н.т.	96,1	96,2	95,3
17(at)	н.т.	95,2	93,2	86,6
17(au)	н.т.	94,0	91,8	80,6
17(ay)	н.т.	95,3	94,6	90,1
17(az)	н.т.	105,4	93,1	4,5
17(bb)	н.т.	90,9	19,2	0,2
17(bc)	н.т.	93,9	89,2	10,8
17(bd)	н.т.	85,8	28,7	0,1
17(be)	н.т.	92,4	0,7	0,5
17(bf)	н.т.	90,7	1,5	0,6
17(bg)	н.т.	86,5	60,0	0,3
17(bh)	н.т.	99,5	67,8	0,6
17(bi)	н.т.	97,4	0,8	0,6
17(bj)	н.т.	96,2	96,6	94,8
17(bk)	н.т.	93,0	71,8	65,6
17(bl)	н.т.	103,6	0,2	0,5
17(bm)	н.т.	103,6	0,2	0,5
17(bn)	н.т.	102,8	65,6	19,5
17(bo)	н.т.	98,5	45,3	14,0
17(bp)	н.т.	93,2	41,0	2,0

17(bq)	н.т.	87,2	55,3	2,0
17(br)	н.т.	91,8	90,7	79,2
17(bs)	н.т.	90,9	48,7	0,3
17(bt)	н.т.	89,8	39,9	22,5
17(bu)	н.т.	92,6	92,6	91,7
17(bw)	н.т.	94,5	96,2	92,4
17(by)	н.т.	102,4	81,5	1,6
17(bz)	н.т.	93,6	92,7	64,1
17(ca)	н.т.	92,6	94,0	75,8
17(cd)	н.т.	96,4	96,5	91,4
17(cf)	н.т.	96,7	96,7	96,8
17(cg)	н.т.	96,1	95,3	92,3
17(ch)	н.т.	82,0	10,2	0,7
17(ck)	н.т.	96,1	96,1	95,5
17(cl)	н.т.	93,6	94,0	93,7
17(cm)	н.т.	95,9	77,0	14,5
17(co)	н.т.	94,5	93,3	92,2
17(cp)	н.т.	97,6	96,9	94,7
17(cq)	н.т.	74,3	9,0	0,7
17(cr)	н.т.	81,1	18,0	0,9
19	н.т.	105,0	106,0	100,9
20	н.т.	104,0	99,3	91,8
21	н.т.	101,2	82,4	77,1
22	н.т.	102,8	96,6	42,9
23	н.т.	92,4	88,9	89,8
24	н.т.	104,3	92,4	9,7
25	н.т.	91,8	78,9	0,7
26	н.т.	94,8	84,6	76,6
27	н.т.	101,2	94,9	1,7
28	н.т.	100,0	41,1	18,9
29	н.т.	101,2	46,6	2,0
31	н.т.	99,9	97,6	99,0
32	н.т.	95,4	43,1	2,5
33	н.т.	104,1	95,5	69,3
36	н.т.	93,3	89,3	84,9
37	н.т.	52,9	55,8	28,9
38	н.т.	90,0	63,7	6,0
39	н.т.	93,9	87,7	1,5
40	н.т.	89,6	73,6	67,1
41	н.т.	90,5	67,3	55,3
42	н.т.	96,6	91,7	21,3

44	н.т.	93,3	90,1	92,2
45	н.т.	97,7	93,7	9,8
47	н.т.	91,2	96,0	97,8
48	н.т.	89,0	63,8	54,2
68	н.т.	95,6	92,7	90,2
70	н.т.	95,3	91,9	63,8

^a См., например, значение, приведенное в WO 2013/050757.

Как проиллюстрировано в табл. 4 ниже, соединение из примера 1 значимо и зависимо от дозы снижало клеточную инфильтрацию, что выявляли по меньшим количествам клеток и уровням цитокина IL-1 β в переднем и задним сегментах глаз крыс, интравитреально обрабатываемых эндотоксином LPS (см. анализ (vi) выше).

Таблица 4

Зависимое от дозы действие соединения из примера 1 на уровни IL-1 β и количества клеток в глазах стимулированных

Обработка	n	IL-1 β (пг/мл) передняя ткань	IL-1 β (пг/мл) задняя ткань	Количества клеток ($\times 10^5$ /мл)
Не болели	5	14,1 $\pm$ 6,3	30,8 $\pm$ 11,3	1,8 $\pm$ 0,2
Контроль носителя	8	1636,6 $\pm$ 145,1	877,3 $\pm$ 115,6	69,9 $\pm$ 5,4
Пример 1 (1 мг/мл)	8	367,3 $\pm$ 100,4	188,1 $\pm$ 54,7	21,9 $\pm$ 5,0
Пример 1 (0,1 мг/мл)	8	791,2 $\pm$ 131,9	327,4 $\pm$ 61,4	30,4 $\pm$ 6,7
Пример 1 (0,01 мг/мл)	8	980,0 $\pm$ 110,8	740,5 $\pm$ 56,2	43,5 $\pm$ 6,3
Пример 1 (0,001 мг/мл)	8	1558,1 $\pm$ 145,7	867,9 $\pm$ 120,8	63,6 $\pm$ 7,0

LPS крыс. Данные приведены как среднее $\pm$ SEM.

Краткое изложение результатов дополнительных исследований.

Определение растворимостей в имитированном кишечном соке в голодном состоянии (FaSSCoF).

Растворимость соединений по изобретению в FaSSCoF при pH 6,5 определяют с использованием модификации ранее опубликованного способа (Vertzoni, M., et al. Pharm. Res. 2010, 27, 2187-2196). Вместо используемого в исходном способе экстракта солей желчных кислот (который более недоступен) в модифицированном способе используют смесь таурохолатата натрия (0,15 г), гликохолевой кислоты (0,15 г), урсодезоксихолевой кислоты (0,05 г), холевой кислоты (0,05 г) и гликодезоксихолевой кислоты (0,05 г). Эти пять желчных кислот совместно растирают с использованием ступки и пестика с получением тонкодисперсного белого порошка, который добавляют в FaSSCoF, как описано ниже.

Среда FaSSCoF: трис(гидроксиметил)аминометан (Tris; 0,275 г) и малеиновую кислоту (0,44 г) растворяют в воде (35 мл) с получением раствора, pH которого доводят до 6,5 добавляя 0,5M NaOH (приблизительно 12 мл). Затем раствор доводят до 50 мл водой. Часть этого буферного раствора Tris/малеата (приблизительно 25 мл) добавляют в 0,5 л круглодонную колбу с последующим добавлением 0,00565 г смеси желчных кислот, описанной выше. Добавляют растворы фосфатидилхолина (0,0111 г) в DCM (0,15 мл) и пальмитиновой кислоты (0,0013 г) в DCM (0,15 мл), затем органический растворитель выпаривают при пониженном давлении при 40°C до получения прозрачного раствора без ощутимого запаха DCM. Объем раствора после выпаривания доводят до 50 мл, добавляя оставшийся буфер Tris/малеата, затем добавляют BSA (0,115 г) с последующим растворением посредством несильного перемешивания.

Определение растворимости. Тестируемые соединения суспендируют в среде FaSSCoF с pH 6,5 с получением максимальной конечной концентрации 2-10 мг/мл. Суспензии уравнивают при 25°C в течение 24 ч с последующим фильтрованием через стекловолоконный фильтр С. Затем фильтраты разбавляют, как необходимо для инъекции и количественного анализа посредством ВЭЖХ относительно стандарта. Инъектируют различные объемы стандарта, разведенных и неразведенных растворов образцов и растворимость определяют с использованием пиковых областей, определяемых посредством интеграции пиков, выявленных при одном времени удержания в качестве основного пика при инъекции стандарта.

Растворимость в FaSSCoF приведена в табл. 5 ниже, в которой видно, что многие из соединений из примеров демонстрировали растворимость в среде FaSSCoF при pH 6,5 более 0,01 мг/мл, при этом некоторые демонстрировали растворимость более 0,1 мг/мл. С небольшими исключениями растворимость в FaSSCoF при pH 6,5 была выше, чем растворимость у эталонного соединения А, 3-((4-((3-(3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1Н-пиразол-5-ил)уреидо)нафталин-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-5-этинил-N-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)бензамида {Fyfe, М.С.Т., WO 2014/140582}.

Таблица 5

Растворимость, определяемая для определенных соединений из примеров по настоящему изобретению в FaSSCoF при pH 6,5

Тестируемое соединение № примера	Растворимость в FaSSCoF при pH 6,5 (мг/мл)			
	Проход 1	Проход 2	Проход 3	Проход 4
Эталонное соединение А	<0,001	<0,001	–	–
1	0,016	0,018	0,010	0,011
1 (натриевая соль)	0,031	0,032	0,020	0,025
1 (гидрохлорид)	0,016	0,015	–	–
3	0,006	0,006	–	–
14	0,016	0,013	–	–
15	0,010	0,010	–	–
16	0,004	0,004	–	–
17(b)	0,015	0,015	–	–
17(v)	0,008	0,008	–	–
17(x)	0,015	0,009	–	–
17(ae)	0,011	0,012	–	–
17(af)	0,010	0,010	–	–
17(am)	0,010	0,012	–	–
17(an)	0,047	0,049	–	–
17(ao)	0,009	0,009	–	–
17(ap)	<0,001	<0,001	–	–
17(aq)	<0,001	<0,001	–	–
17(ar) (гидрохлорид)	0,204	0,198	–	–
17(at)	0,009	0,009	–	–
17(au)	0,032	0,023	–	–
17(ay) (гидрохлорид)	0,029	0,028	–	–
17(az)	0,001	0,001	–	–
17(bb)	<0,001	<0,001	–	–
17(bf)	0,013	0,015	–	–
17(bg)	0,016	0,019	–	–
17(bh)	0,016	0,019	–	–

17(bj) (натриевая соль)	1,309	-	-	-
17(bk) (натриевая соль)	0,042	0,037	-	-
17(bl)	0,016	0,017	-	-
17(bm)	0,005	0,005	-	-
17(bn)	0,008	0,006	-	-
17(bo)	0,035	0,033	-	-
17(bp)	0,023	0,024	-	-
17(bq)	0,009	0,009	-	-
17(br)	0,009	0,008	-	-
17(bu) (дигидрохлорид)	0,006	0,006	-	-
17(bw)	0,002	0,003	-	-
17(bz)	0,021	0,026	0,014	0,019
17(ca)	0,002	0,002	-	-
17(cd) (гидрохлорид)	0,051	0,049	-	-
17(cf)	0,003	0,001	-	-
17(cg)	0,002	-	-	-
17(cj)	0,006	0,006	-	-
17(cl)	0,009	0,006	-	-
17(cm)	0,008	0,009	-	-
17(cn)	0,025	0,017	-	-
17(co)	0,005	0,006	-	-
19 (аммонийная соль)	0,946	0,881	-	-
19 (натриевая соль)	>4,7	>4,7	-	-
20	0,004	-	-	-
21	0,010	0,010	-	-
22	0,017	0,025	0,013	0,009
23	0,008	0,008	-	-
24	0,012	0,010	-	-
26	0,011	0,011	-	-
28	<0,001	<0,001	-	-
29	0,011	0,009	-	-
31	0,003	0,003	-	-
33	0,005	0,005	-	-
34 (гидрохлорид)	0,001	0,001	-	-
35 (натриевая соль)	>3,5	>4,2	-	-
36	0,006	0,006	-	-
37	0,025	0,024	0,007	0,006
38	0,014	0,012	-	-
39	0,222	0,247	0,073	0,097
40	0,005	0,005	-	-
41	0,007	0,003	-	-

42	0,007	0,009	–	–
43	0,003	0,003	–	–
44 (аммонийная соль)	>2,4	>2,4	–	–
44 (натриевая соль)	>7,6	>5,5	–	–
45	0,005	0,005	–	–
47 (натриевая соль)	>1,9	>2,0	–	–
48	0,011	0,010	–	–
68 (натриевая соль)	0,020	0,020	–	–
70 (натриевая соль)	>2,8	>2,8	–	–

Определение фармакокинетических параметров.

Исследования проводили в Sai Life Sciences (Hinjewadi, Pune, India) с исследованием системной фармакокинетики и общего распределения в тканях кишечника соединений по изобретению. В частности, фармакокинетические исследования проводили на самцах мышей C57BL/6 после однократного перорального введения соединения.

Из данных, приведенных в табл. 6, видно, что соединения по изобретению достигают существенных концентраций в кишечнике, при этом, напротив, системные концентрации в плазме или крови являются очень низкими или незначительными.

Таблица 6

Средние концентрации в плазме или крови (нг/мл) или общие уровни в кишечнике (нг/г), получаемые после перорального введения соединений по изобретению мышами при 5 мг/кг.

Носитель=0,1% Tween 80 в 0,5% растворе метилцеллюлозы, получаемом в воде

№ примера соединения		Mx	Время (часы)							
D	M		0,5	1	2	4	6	8	12	24
1 (соль Na)	1	Pl	44,9	49,2	13,0	5,2	1,9	0,6	5,3	0,0
		TC	4,3	9,3	52,4	10,403	4,049	12,898	535	41,4
19 (Na соль)	19	Bd	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		TC	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	16	Bd	1,3	1,4	0,6	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0
		TC	9,5	110	2,402	3,354	3,325	3,423	5,086	0,0
44 (NH ₄ ⁺ соль)	44	Pl	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		TC	0,0	0,0	2,328	1,751	450	915	180	0,0
47 (Na соль)	47	Bd	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	36	TC	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		Bd	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		TC	37,8	95,1	643	798	380	1,068	139	0,0

Ключ к табл. 6.

D=вводимое (дозированное) соединение.

M=определяемое соединение.

Mx=матрикс.

Pl=плазма.

Bd=кровь.

TC=всего в кишечнике.

Исследования ингибирования hERG.

Соединения по изобретению тестировали на ингибирование калиевых ионных каналов человека (hERG) с использованием электрофизиологического способа фиксации потенциала IonWorks™ в Essen Bioscience (Welwyn Garden City, England).

Таблица 7

Данные ингибирования hERG для соединений по изобретению

Пример	IC ₅₀ (мкМ)	% ингибирования при наибольшей концентрации	Наибольшая концентрация
1	>3,3	-4	3 мкМ
2	>3,3	-2	3 мкМ
17(j)	>3,3	7	3 мкМ
22	>3,7	13	3,7 мкМ
36	>11,0	24	11 мкМ
41	>11,0	7	11 мкМ
43	>11,0	13	11 мкМ
44	>11,0	18	11 мкМ
47	>11,0	19	11 мкМ
48	>11,0	-6	11 мкМ

Исследования острого раздражения/разъедания глаз.

Задача исследования острого раздражения/разъедания глаз ставилась для оценки потенциальной способности к раздражению или разъеданию у соединения из примера 1 на двух выбранных уровнях дозирования (0,1 и 1,0 мг/мл) по сравнению с носителем (4% мас./об. полиоксиэтилен 40 стеарат/4% мас./об. маннит/фосфатный буфер (pH 7,4) раствор) после одних суток обработки (фаза 1) или трех последовательных суток обработки (фаза 2) при четырех суточных введениях (с разницей в 4 ч) посредством глазного маршрута (двусторонние инстилляции 40 мкл/глаз/инстилляцию) в глаза кроликов-альбиносов New Zealand White (в возрасте 13-15 недель в начале дозирования; 2 самца и 2 самки на группу дозирования).

В течение исследования непредусмотренных случаев гибели не было, так же как и клинических симптомов, связанных с тестируемым средством. Кроме того, не наблюдали влияния на массу тела и на потребление пищи.

В фазе 1 во всех группах после инстилляций носителя или тестируемого средства, пример 1, состав с любым уровнем дозирования, глазные реакции в основном ограничивались покраснением конъюнктивы (степени 1 или 2) и иногда хемозом (степени 1) и выделениями (степени 1). Эти показатели являлись от незначительных до умеренных. Различий в частоте, тяжести и частоте возникновения у обработанных соединением из примера 1 и контролем носителем животных не наблюдали. Наиболее частой реакцией являлось покраснение конъюнктивы, и оно уже присутствовало (в степени 1) до начала дозирования. Известно, что эта местная реакция часто спонтанно возникает у кроликов-альбиносов при исследовании глаз, и она связана с многочисленными исследованиями глаз, проводимыми у животных. Хемоз и выделения спорадически наблюдали во всех группах после первой инстилляций и затем через 3 суток периода наблюдения. Кроме того, в глазах двух групп кроликов с высоким дозированием (1 мг/мл) и в одной группе самок с обработкой носителем периодически и с одной из сторон наблюдали гиперемию радужной оболочки. Тест Дрейза подтверждал целостность роговицы после одной обработки в сутки и у всех животных во всех случаях фотомоторный рефлекс являлся нормальным. В итоге, местную переносимость составов после однократного дозирования в сутки, таким образом, считали приемлемой, после инстилляций носителя или составов, содержащих соединение из примера 1, наблюдали сходные местные реакции, что свидетельствует об умеренном связанном с носителем влиянии на переносимость для глаз.

В фазе 2 во всех группах после инстилляций носителя или тестируемого средства составы с любым уровнем дозирования основные глазные реакции были ограничены покраснением конъюнктивы (степени 1). Этот показатель являлся незначительным, и его регистрировали без какого-либо значимого различия по частоте возникновения и частоте в группах на всем протяжении 3 суток периода обработки. Периодически тяжесть в группе, обрабатываемой носителем, была выше (степени 2), чем в группах, обрабатываемых тестируемым средством. Это покраснение конъюнктивы было устойчивым, и его наблюдали до первой инстилляций на следующие сутки. Кроме того, в глазах двух групп кроликов с высоким дозированием и в одной группе самок с обработкой носителем периодически наблюдали гиперемию радужной оболочки. Ни у одного из животных не наблюдали ни одного случая выделений. Тест Дрейза подтверждал целостность роговицы в течение 3 суток периода обработки. У всех животных во всех случаях фотомоторный рефлекс являлся нормальным. В итоге, местную переносимость составов для 3 суток обработки, таким образом, считали приемлемой без каких-либо осложнений. После инстилляций одного носителя или составов, содержащих соединение из примера 1, наблюдали сходные местные реакции, что свидетельствует об умеренном связанном с носителем влиянии на переносимость для глаз.

Оценка мутагенности (скрининг обратных мутаций бактерий).

Исследования оценки способности соединений из примеров 1 и 44 к индукции мутаций у четырех

гистидин-зависимых ауксотрофных мутантов *Salmonella typhimurium* штаммов TA1535, TA1537, TA98 и TA100 и одного триптофан-зависимого ауксотрофного мутанта *Escherichia coli* WP2 *uvrA* *in vitro* проводили в Sequani (Ledbury, Herefordshire, UK).

Скрининг мутаций проводили способом внесения в чашки, и его проводили в присутствии и отсутствии смеси S-9 (постмитохондриальная фракция печени, получаемая из печени обработанных Aroclor 1254 крыс). Бактерии подвергали действию соединения из примера 1 или примера 44, растворенного в диметилсульфоксиде, который также использовали в качестве отрицательного контроля. Химическими веществами положительного контроля в отсутствие смеси S-9 являлись азид натрия (TA1535 и TA100), 9-аминоакридин (TA1537), 2-нитрофлуорен (TA98) и 4-нитрохинолин-N-оксид (WP2 *uvrA*), а в присутствии смеси S-9-2-аминоантрацен (для всех штаммов).

Дозы соединения из примера 1, используемого в тесте на мутации в условиях внесения в чашки, составляли 15, 50, 150, 500 или 1500 мкг/чашку для всех штаммов в присутствии и отсутствии смеси S-9.

Дозы соединения из примера 44, используемого в тесте на мутации в условиях внесения в чашки, составляли 15, 50, 150, 500 или 1500 мкг/чашку для всех штаммов в присутствии и отсутствии смеси S-9.

Соединение из примера 1 анализировали вплоть до предела растворимости 1500 мкг/чашку для всех штаммов в присутствии и отсутствии смеси S-9 в условиях внесения в чашки. Соединение из примера 44 анализировали вплоть до предела растворимости 5000 мкг/чашку для всех штаммов в присутствии и отсутствии смеси S-9 в условиях внесения в чашки.

Осаждение наблюдали

для соединения из примера 1 при 500 мкг/чашку для TA1537 и TA98 в присутствии смеси S-9 и при 1500 мкг/чашку для всех штаммов в присутствии и отсутствии смеси S-9; и

для соединения из примера 44 при 5000 мкг/чашку для TA1535 в присутствии и отсутствии смеси S-9 и для TA100 в отсутствие смеси S-9.

Также наблюдали снижение среднего количества колоний

для соединения из примера 1 при 500 мкг/чашку и 1500 мкг/чашку для TA98 и при 1500 мкг/чашку для TA1535 в присутствии смеси S-9; и

для соединения из примера 44 при 1500 мкг/чашку для TA98 и 5000 мкг/чашку для TA98 и WP2 *uvrA* в отсутствие смеси S-9 и при 5000 мкг/чашку для TA1535, TA1537, TA98 и TA100 в присутствии смеси S-9,

что свидетельствует о токсичности тестируемых средств для бактерий.

Ни у одного из штаммов ни при каком уровне дозирования соединения из примера 1 или соединения из примера 44 в присутствии или отсутствии смеси S-9 в условиях внесения в чашки зависимого от дозы или статистически значимого увеличения количеств ревертантов не наблюдали. Это свидетельствует об отсутствии у соединений из примеров 1 и 44 какого-либо мутагенного действия в условиях тестирования.

Исследования устойчивости к гидролизу.

Химическую стабильность соединений по изобретению оценивали в смеси DMSO и воды (3:1) при концентрации тестируемого соединения 1 мг/мл.

Общий способ ВЭЖХ.

Колонка Agilent, Waters X-Select C18, 2,5 мкм, 4,6×30 мм, длительность способа 4 мин, 5-95% MeCN/вода (0,1% муравьиная кислота). Скорость потока 2,5 мл/мин. Температура термостата для колонки 40°C. Детекция 254 нм.

Получение образцов.

1,0 мг образца тестируемого соединения растворяли в 750 мкл DMSO. Медленно добавляли воду (250 мкл), обеспечивая отсутствие осаждения.

Регистрация стабильности.

Отбирали аликвоту тестируемого раствора объемом 50 мкл и анализировали в двух повторениях посредством ВЭЖХ с инъекциями по 5 мкл. Регистрировали пиковую площадь тестируемого соединения с последующим ручным интегрированием соответствующей кривой в УФ.

Тестируемый раствор нагревали до 60°C с перемешиванием и в моменты времени 5 и 24 ч отбирали аликвоты объемом 50 мкл для анализа ВЭЖХ. Во всех случаях использовали инъекции по 5 мкл и образцы анализировали в двух повторениях.

Регистрировали пиковые области тестируемых соединений для обоих последовательных моментов времени и рассчитывали % разрушения на основе % изменения пиковой области в зависимости от времени.

В каждое исследование стабильности включали эталонное соединение В (3-этинил-5-((4-((3-(3-изопропил-1-(п-толил)-1Н-пиразол-5-ил)уреидо)нафталин-1-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-N-(2-морфолиноэтил) бензамид; Cariou, C.A.M., et al., WO 2014/027209) в качестве контроля для подтверждения исследования. В отличие от соединений по настоящему изобретению это эталонное соединение в условиях эксперимента подвергалось значительному разрушению.

Результаты исследования приведены в таблице ниже.

Тестируемое соединение	Время (минуты)	% Оставшегося исходного соединения
Эталонное соединение В	0	100
	297	79
	1429	18
Пример 44	0	100
	307	102
	1439	98
Пример 47	0	100
	317	104
	1450	89

Стабильность фармацевтических составов.

Получали по 20 мл исходных растворов солей соединения из примера 1 с натрием (Na) и гидрохлоридом (HCl) с концентрацией 1 мг/мл в двух повторениях следующим образом. Соответствующие количества каждой соли смешивали с 10 мМ фосфатным буфером с pH 7,2, содержащим 4,5% маннит и 3% полиоксил 40 стеарат. Образцы подвергали обработке ультразвуком до достижения прозрачных растворов со следующими параметрами: осмоляльность (мОсм/кг): 310 (Na), 314 (HCl); pH: 7,00 (Na), 7,05 (HCl). 0,5 мл исходных растворов разбавляли до 1 мл 20% DMSO в воде и использовали для инъекции в анализе чистоты посредством ВЭЖХ. Затем оставшиеся исходные растворы разделяли на аликвоты по 0,5 мл в пробирки для ВЭЖХ и хранили в различных условиях в двух повторениях. Образцы хранили при 5 и 25°C с последующим анализом посредством ВЭЖХ на 1, 2 и 4 недели. Отдельные образцы хранили при 40°C и анализировали на 4 неделе. Анализ, представленный в таблице ниже, продемонстрировал, что соединение из примера 1 является стабильным в растворе при 5°C.

Тестируемое вещество	Образец	Исходная чистота (%)	Температура (°C)	Чистота (%) на неделе n		
				n=1	n=2	n=4
Пример 1, натриевая соль	1	98,6	5	98,2	98,4	98,3
			25	98,4	98,1	97,6
			40	–	–	76,0
	2	98,5	5	98,4	98,5	98,4
			25	98,5	98,1	97,6
			40	–	–	73,7
Пример 1, гидрохлорид	1	98,1	5	98,2	98,1	97,9
			25	98,0	97,7	97,2
			40	–	–	79,2
	2	98,1	5	98,2	98,0	98,0
			25	98,0	97,6	97,4
			40	–	–	80,4

Сокращения

АсОН	ледяная уксусная кислота
водн.	водный
5-ASA	5-аминосалициловая кислота
АТФ	аденозин-5'-трифосфат
BALF	жидкость бронхоальвеолярного лаважа
BID	дважды в сутки
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
BOP	гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси) трис (диметиламино) фосфиния
ушир.	уширенный
BrdU	5-бром-2'-дезоксинуридин
BSA	бычий сывороточный альбумин
CatCart®	каталитический картридж
CDI	1,1-карбонилдиимидазол
COPD	хроническое обструктивное заболевание легких
д	дублет

dba	дибензилиденацетон
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	дициклогексилкарбодимид
DCM	дихлорметан
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMEM	модифицированная Дульбекко среда Игла
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенилфосфорилазид
клетки d-U937	дифференцированные посредством РМА клетки U-937
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ELISA	твёрдофазный иммуноферментный анализ
(ES ⁻)	ионизация распылением в электрическом поле, отрицательный режим
(ES ⁺)	ионизация распылением в электрическом поле, положительный режим
Et	этил
Et ₃ N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
FACS	активируемая флуоресценцией сортировка клеток
FBS	эмбриональная телячья сыворотка
ЭТС	эмбриональная телячья сыворотка
fMLP	формилметиониллейцилфенилаланин
FRET	резонансный перенос энергии флуоресценции
GSK3 α	киназа гликогенсинтетазы 3 α
HBEC	первичные клетки эпителия бронхов человека
HBSS	сбалансированный солевой раствор Хэнка
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
HPMC	гидроксипропилметилцеллюлоза
час	час(ов)
HATU	гексафторфосфат 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
HOBT	гидроксibenзотриазол
HRP	пероксидаза хрена
HRV	риновирус человека
ICAM-1	межклеточная молекула адгезии 1

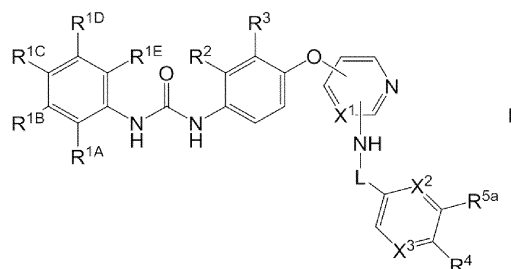
IFN γ	интерферон- γ
IL	интерлейкин
iPrOAc	изопропилацетат
JNK	N-концевая киназа c-Jun
LC	жидкостная хроматография
Lck	лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа
LPS	липолисахарид
m	мультиплет
(M+H) ⁺	протонированный молекулярный ион
MAPK	митоген-активируемая протеинкиназа
MAPKAP-K2	активируемая митоген-активируемой протеинкиназой протеинкиназа 2
mCPBA	метахлорпербензойная кислота
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
мин	минута (ы)
MMAD	массовый средний аэродинамический диаметр
MOI	множественность заражения
MPO	миелопероксидаза
MTT	бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия
MS	масс-спектрометрия
масса/заряд	отношения массы к заряду
NMP	N-метилпирролодинон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс (спектроскопия)
OD	оптическая плотность
PBMC	моноклеарные клетки периферической крови
PBS	фосфатно-солевой буфер
Ph	фенил
PNA	фитогемагглютинин
PMA	форболмиристатацетат
pTSA	4-метилбензолсульфоновая кислота (паратолуолсульфоновая кислота)
PyBOP	гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси) трипирролидинофосфиния
к	квартет
rt или RT	комнатная температура
RP ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой
об./мин.	оборотов в минуту

RPMI	Roswell Park Memorial Institute
RSV	респираторно-синцитиальный вирус
c	синглет
насыщ.	насыщенный
SCID	тяжелый комбинированный иммунодефицит
SCX	катионный обмен на твердой подложке (смола)
SDS	додецилсульфат натрия
S _N Ar	нуклеофильное ароматическое замещение
Syk	тирозинкиназа селезенки
T	триплет
T3P	циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
TCID ₅₀	инфицирующая 50% тканевой культуры доза
TEA	триэтиламин
THF	тетрагидрофуран
TFA	трифторуксусная кислота
TGFβ	трансформирующий фактор роста бета
TIPS	триизопропилсилил
TMB	3,3',5,5'-тетраметилбензидин
TMS-Cl	триметилсилилхлорид
TNFα	фактор некроза опухоли альфа

Префиксы н-, втор-, изо- и трет- имеют их обычные значения: нормальный, вторичный, изо и третичный.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



где R^{1A} представляет собой H или C₁₋₂алкокси, необязательно замещенный одним или несколькими галогеновыми заместителями;

R^{1B} представляет собой -NR^XS(O)₂R^{Y1}, -N(R^{XX})S(O)₂R^{Y1}, -C(O)N(H)R^Y, -C(O)N(R^{XX})R^Y, -S(O)₂N(H)R^Y, -N(H)C(O)R^Y, -N(H)C(O)R^{YY} или -N(H)S(O)₂NR^XR^Y;

R^X представляет собой H или метил;

R^{XX} представляет собой -CH₂CH₂-OP(O)(OH)₂ или -CH₂CH₂-OH;

R^Y и R^{Y1} независимо представляют собой C₁₋₂алкил,

или R^Y представляет собой H,

или R^X и R^Y вместе представляют собой C₄₋₅-н-алкилен, необязательно прерванный между C2 и C3 посредством -O- или -N(R^{X2})-;

R^{YY} представляет собой C₁₋₃алкил, замещенный гидроксидом или -OP(O)(OH)₂;

R^{X2} представляет собой H или метил;

R^{1C} и R^{1E} оба представляют собой H;

R^{1D} представляет собой триметилсилил или C₂₋₇алкил;

R² и R³ вместе с атомами C, с которыми они связаны, формируют конденсированное фенильное кольцо,

X¹ представляет собой N или CH;

L представляет собой прямую связь;

X² представляет собой CR^Z или N;

X³ представляет собой CR^{5b} или N;

R^Z представляет собой H;

R⁴ представляет собой

-Q¹-[C(R^{6c})(R^{6d})-(CH₂)₀₋₁-CH₂-Z]₁₋₃-CH₂CH₂-R^{6a},

$-Q^2-C(R^{6c})(R^{6d})-[C_{1-5}\text{алкилен}]-R^{6a}$, где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена оксо и/или одной или несколькими R^{6e} ,

$-Q^3-[C_{1-4}\text{алкилен}]_{0-1}-\text{Het}^{x1}$, где C_{1-4} алкиленовая группа необязательно замещена оксо и/или одной или несколькими R^{6e} , и где группа Het^{x1} необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, оксо, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси и $-[C(O)]_{0-1}-C_{1-4}$ алкила, где часть C_{1-4} алкила последней группы необязательно замещена одной или несколькими R^{6e} ,

$-S(O)_{1-2}R^{6b}$,

Het^{1a} , необязательно замещенный метилом или гидрокси,

Het^3 , необязательно замещенный оксо,

CO_2H ,

$-Q^{22}-[C_{1-4}\text{алкилен}]_{0-1}$ -фенил, где фенильная группа замещена $-[C(O)]_{0-1}-C_{1-4}$ алкилом, где часть C_{1-4} алкила последней группы необязательно замещена одной или несколькими R^{6e} ,

$-Q^4-P(O)(OR^9)(R^7)$;

Z , независимо в каждом случае, представляет собой O , $C(O)N(H)$ или $N(H)C(O)$;

R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H , C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкил, где последние две группы являются необязательно замещенными одним или несколькими атомами галогенов, или R^{5a} представляет собой $-N(CH_3)_2$, этинил, циано, гидрокси, галоген или $-S(O)_{0-2}-C_{1-3}$ алкил;

R^{6a} представляет собой OR^{7a} , $N(R^{7b})R^{7c}$ или CO_2H ;

R^{6b} представляет собой

Het^2 , где необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, CO_2H , гидроксиметил и $-CH_2CH_2-N(R^g)(R^h)$,

C_{1-3} алкил,

или когда R^4 представляет собой $-S(O)R^{6b}$, R^{6b} альтернативно может представлять собой OH ,

или когда R^4 представляет собой $-S(O)_2R^{6b}$, R^{6b} альтернативно может представлять собой $-NH_2$ или $-N(H)-C(O)-C_{1-2}$ алкил;

R^{6c} , независимо в каждом случае, представляет собой гидрокси, $-N(R^g)(R^h)$ или $-CO_2H$;

$R^{7a}-R^{7c}$ независимо представляют собой H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный $-CO_2H$,

или R^{7a} представляет собой $P(O)(OH)_2$ или Het^3 , где последняя группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, метила и гидроксиметила,

R^{7b} представляет собой H или метил, и R^{7c} представляет собой $-[C_{1-2}\text{алкилен}]-CH_2-OR^{7d}$,

или R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом N , с которым они связаны, формируют 5-7-членную гетероциклическую группу, которая является полностью насыщенной или частично ненасыщенной, и где гетероциклическая группа содержит один атом N , атом, с которым связаны R^{7b} и R^{7c} , и, необязательно, один дополнительный гетероатом, выбранный из O , S и N , и где гетероциклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, оксо, метила и C_{1-2} гидроксипалкила;

R^{7d} представляет собой H или C_{1-2} алкил;

Q^1 , Q^2 , Q^{22} и Q^3 независимо представляют собой $-C(O)N(R^8)-$, $-O-$ или $-S(O)_2N(R^8)-$, или Q^1 , Q^2 и Q^{22} независимо представляют собой $S(O)_q$;

Q^4 представляет собой прямую связь или C_{1-3} алкилен;

q представляет собой 0, 1 или 2;

R^{6c} , R^{6d} , R^g , R^h и R^8 независимо представляют собой H или метил,

или R^{6c} и R^{6d} независимо представляют собой гидроксиметил;

R^7 представляет собой H , гидрокси, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или фенил;

R^9 представляет собой H или этил;

Het^{x1} представляет собой Het^{1a} или Het^3 ;

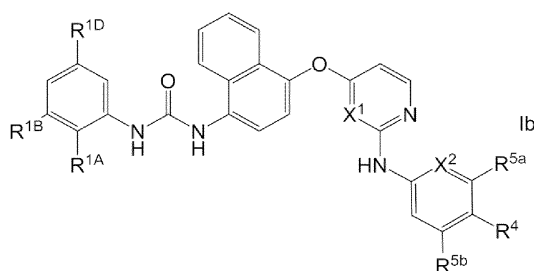
Het^{1a} представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу, которая является полностью ароматической, где эта группа содержит N -атом и необязательно содержит один-три дополнительных гетероатомов, выбранных из N , O и S ; и

Het^2 и Het^3 , в каждом случае независимо, представляют собой 5-8-членную гетероциклическую группу, которая является полностью насыщенной или частично ненасыщенной и является моноциклической или мостиковой бициклической, где эта группа содержит один или два гетероатома, выбранных из N , O и S ;

или его фармацевтически приемлемые соль или изотопное производное,

где изотопное производное представляет собой соединение формулы I, которое является изотопно-обогащенным или меченным одним или несколькими атомами дейтерия.

2. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы Ib



или его фармацевтически приемлемые соль или изотопное производное, где R^{1A} , R^{1B} , R^{1D} , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , X^1 и изотопное производное являются такими, как определено в п.1.

3. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{1B} представляет собой $-N(H)S(O)_2R^{Y1}$, $-N(R^{XX})S(O)_2R^{Y1}$, $-C(O)N(H)R^Y$, $-C(O)N(R^{XX})R^Y$, $-S(O)_2N(H)R^Y$, $-N(H)C(O)R^Y$, $-N(H)C(O)R^{YY}$ или $-N(H)S(O)_2NR^{XR^Y}$.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где X^2 представляет собой CR^Z .

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где

R^4 представляет собой

$-Q^1-[C(R^{6c})(R^{6d})-(CH_2)_{0-1}-CH_2-Z]_{1-3}-CH_2CH_2-R^{6a}$,

$-Q^2-C(R^{6c})(R^{6d})-[C_{1-4}\text{алкилен}]-R^{6a}$, где C_{1-4} алкиленовая группа необязательно замещена оксо и/или одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси и $-N(R^s)(R^h)$,

$-Q^3-[C_{1-4}\text{алкилен}]_{0-1}-\text{Het}^{x1}$, где C_{1-4} алкиленовая группа необязательно замещена оксо и/или одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, $-N(R^s)(R^h)$ и $-CO_2H$, и где группа Het^{x1} необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-5} циклоалкила и $-C(O)-C_{1-3}$ алкила, где часть C_{1-3} алкила последней группы необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, $-N(R^s)(R^h)$ и $-CO_2H$,

$-S(O)_{1-2}R^{6b}$,

Het^{1a} , необязательно замещенную метилом или гидрокси,

Het^3 , необязательно замещенную оксо,

CO_2H ,

$-COR^{6b}$ или

$-P(O)(OR^9)(R^7)$;

Z , независимо в каждом случае, представляет собой $C(O)NH$, $NHC(O)$ или O ;

R^{6a} представляет собой CO_2H , OR^{7a} или $N(R^{7b})R^{7c}$;

R^{6b} представляет собой

Het^2 , необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, CO_2H , гидроксиметила и $-CH_2CH_2-N(R^s)(R^h)$,

C_{1-3} алкил (например, метил),

или когда p представляет собой 1, R^{6b} альтернативно может представлять собой OH ,

или когда p представляет собой 2, R^{6b} альтернативно может представлять собой $-NH_2$ или $-N(H)-C(O)-C_{1-2}$ алкил;

R^{6c} и R^{6d} независимо представляют собой H , метил или гидроксиметил;

R^7 представляет собой H , гидрокси, метил, этил или фенил;

R^{7a} представляет собой

Het^3 , необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, метила и гидроксиметила или

H , метил, или $P(O)(OH)_2$;

R^{7b} и R^{7c} независимо представляют собой H или метил,

или R^{7b} представляет собой H или метил, а R^{7c} представляет собой $-[C_{1-2}\text{алкилен}]-CH_2-OR^{7d}$,

или R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом N , с которым они связаны, формируют 5-7-членную гетероциклическую группу, которая является полностью насыщенной или частично ненасыщенной, и где эта гетероциклическая группа содержит один атом N (атом, с которым связаны R^{7b} и R^{7c}) и, необязательно, один дополнительный гетероатом, выбранный из O , S и N , и где эта гетероциклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, оксо, метила и C_{1-2} гидроксиалкила;

R^{7d} представляет собой H или C_{1-2} алкил;

R^9 представляет собой H или этил;

Q^1 , Q^2 и Q^3 независимо представляют собой $C(O)NH$, $S(O)_2$, $S(O)$, $S(O)_2NR^8$ или O ;

R^8 представляет собой H или метил; и/или

R^s и R^h независимо представляют собой H или метил.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H или C_{1-2} алкокси, или R^{5a} представляет собой OH , галоген, C_{1-2} алкил, $-N(CH_3)_2$, этинил или циано.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{1A} представляет собой H или метокси; R^{1B} представляет собой $-N(CH_2CH_2OH)S(O)_2CH_3$, $-N[CH_2CH_2OP(O)(OH)_2]S(O)_2CH_3$, $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-OH$, $-N(H)C(O)CH_2OH$, $-N(H)C(O)CH_2OP(O)(OH)_2$, $-N(H)S(O)_2CH_3$ или $-C(O)NH_2$;

R^{1D} представляет собой C_4 -алкил;

X^1 представляет собой CH или N;

X^2 представляет собой CR^Z ;

R^Z представляет собой H;

R^4 представляет собой

$-Q^1-[C(H)(R^{6c})-CH_2-Z]_{1-3}-CH_2CH_2-R^{6a}$,

$-C(O)NH-[CH_2CH_2CH_2-O]-[CH_2(CH_2)_{0-1}CH_2-O]_{0-1}-CH_2CH_2-R^{6a}$,

$-Q^2-C(R^{6c})(R^{6d})-[C_{1-4}\text{алкилен}]-R^{6a}$, где C_{1-4} алкиленовая группа необязательно замещена оксо и/или одной или несколькими гидроксигруппами,

$Q^3-[C_{1-4}\text{алкилен}]_{0-1}-Het^3$, где группа Het^3 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-3} алкила, метокси, C_{3-4} циклоалкила, C_{1-2} гидроксиалкила и $-C(O)-C_{1-3}$ алкила, где часть C_{1-3} алкила последней группы замещена гидрокси, $-N(R^g)(R^h)$ или $-CO_2H$,

$-C(O)NH-C_{1-4}\text{алкилен}-Het^{1a}$, где C_{1-4} алкиленовая группа необязательно замещена CO_2H ,

$-S(O)_{1-2}CH_3$,

$-S(O)OH$,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NH-C(O)-C_{1-2}\text{алкилом}$,

Het^{1a} ,

Het^3 , необязательно замещенную оксо,

CO_2H ,

$-C(O)-Het^3$, где группа Het^3 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, CO_2H , гидроксиметила и $-CH_2CH_2-N(R^g)(R^h)$,

$-P(O)(O-CH_2CH_3)(R^7)$ или

$-P(O)(OH)(R^7)$;

R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H или метокси, или R^{5a} представляет собой метил, гидрокси, этинил, циано, галоген или $-N(CH_3)_2$;

R^{6a} представляет собой OR^{7a} или $N(R^{7b})R^{7c}$;

R^{6c} представляет собой H, метил или гидроксиметил, а R^{6d} представляет собой H, или обе R^{6c} и R^{6d} представляют собой гидроксиметил;

R^7 представляет собой метил;

R^{7a} представляет собой Het^3 , необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси и гидроксиметила, или H, метил или $P(O)(OH)_2$;

R^{7b} и R^{7c} независимо представляют собой H или метил,

R^{7b} представляет собой H или метил, а R^{7c} представляет собой $-CH_2CH_2-OR^{7d}$,

или R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом N, с которым они связаны, формируют 5-7-членную гетероциклическую группу, которая является полностью насыщенной, и где эта гетероциклическая группа содержит один атом N (атом, с которым связаны R^{7b} и R^{7c}) и, необязательно, один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, и где эта гетероциклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора, гидрокси, оксо и метила;

R^{7d} представляет собой H или метил;

Q^1 , Q^2 и Q^3 независимо представляют собой $C(O)NH$, $S(O)_2$, $S(O)$, $S(O)_2NR^8$ или O; и/или

R^8 представляет собой метил; и/или

Het^3 представляет собой 5-7-членную гетероциклическую группу, которая является полностью насыщенной, где эта группа содержит один или два гетероатома, выбранных из N, O и S.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где

обе R^{5a} и R^{5b} представляют собой H;

обе R^{5a} и R^{5b} представляют собой метокси; или

R^{5a} представляет собой циано или метокси, а R^{5b} представляет собой H.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение, выбранное из списка, содержащего

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойную кислоту;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-морфолиноэтил)бензамид;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-3-карбамоил-2-метоксифенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойную кислоту;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-3-карбамоил-2-метоксифенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(2-морфолиноэтил)бензамид;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

3-(3-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)пропокси)пропионовую кислоту;

2-(2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этокси)этилдигидрофосфат;

4-((2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этил)амино)-4-оксобутановую кислоту;

3-(3-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)пропанамидо)пропионовую кислоту;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(3-оксо-3-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пропил)бензамид;

N-(5-(трет-бутил)-3-(3-(4-((2-((4-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперазин-1-карбонил)-3,5-диметокси-фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)-2-метоксифенил)метансульфонамид;

N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)сульфонил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид;

N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил)этил)-2-метоксибензамид;

4-(4-(2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этил)пиперазин-1-ил)-4-оксобутановую кислоту;

(S)-2-амино-5-(4-(2-(4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензамидо)этил)пиперазин-1-ил)-5-оксопентановую кислоту;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)-2-метоксибензамид;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил)-2,6-диметоксибензамид;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)бензамид;

2-((5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((2-(1-оксидотиоморфолино)этил)карбамоил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)фенил)амино)-2-оксоэтилдигидрофосфат;

(R)-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метокси-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамид;

(R)-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(3-гидрокси-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-хлорбензойную кислоту;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-этилбензойную кислоту;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-(дифторметокси)бензойную кислоту;

6-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-4-метоксипиридин-3-карбоновую кислоту;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-гидроксибензойную кислоту;

4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоиламино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-фторбензойную кислоту;

(2S)-2-амино-3-[4-[[4-[[4-[[5-трет-бутил-3-(метансульфонамидо)-2-метоксифенил]карбамоил-амино]-1-нафтил]окси]-2-пиридил]амино]-2-метоксибензоил]амино]фенил)пропионовую кислоту;

N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-((3-морфолинопропил)сульфонил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-(диметиламино)-N-(2-морфолиноэтил)бензамид;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметокси-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензамид;

4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2,6-диметокси-N-(3-морфолинопропил)бензамид;

N-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-(4-((2-((3-метокси-4-(2H-тетразол-5-ил)фенил)амино)пиридин-4-ил)окси)нафтаден-1-ил)уреидо)фенил)метансульфонамид;

[illegible]

[illegible]

10. Соединение по любому из пп.1-9 при условии, что соединение не представляет собой 4-((4-((3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтаген-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемые соль или изотопное производное.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемые соль или изотопное производное, в смеси с фармацевтически приемлемыми вспомогательным средством, разбавителем или носителем.

12. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли или изотопного производного в качестве лекарственного средства, обладающего противовоспалительными свойствами.

13. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли или изотопного производного для лечения или профилактики воспалительного заболевания.

14. Применение фармацевтической композиции по п.11 для лечения или профилактики воспалительного заболевания.

15. Применение по п.13, где воспалительное заболевание выбирают из увеита, сухого кератоконъюнктивита (синдром сухих глаз или ксерофтальмия), болезни Крона, язвенного колита, астмы и COPD.

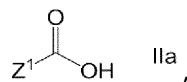
16. Применение по п.13 или 15, где воспалительное заболевание представляет собой увеит, сухой кератоконъюнктивит (синдром сухих глаз или ксерофтальмия), болезнь Крона или язвенный колит.

17. Способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, как определено в любом из пп.13, 15 и 16, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли или изотопного производного.

18. Способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, как определено в любом из пп.13, 15 и 16, включающий введение индивидууму эффективного количества фармацевтической композиции по п.11.

19. Способ получения соединения формулы I, включающий:

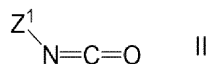
(a) реакцию соединения формулы IIa



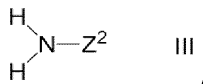
где Z^1 является таким, как определено ниже, с подходящим формирующим азиды средством,

где за этой реакцией без выделения следует термическая перегруппировка промежуточного соединения ацилазида (формулы $\text{Z}^1-\text{C}(\text{O})-\text{N}_3$) с получением in situ соединения формулы II;

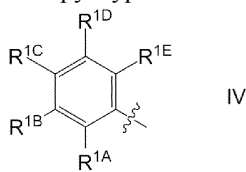
(b) реакцию соединения формулы II



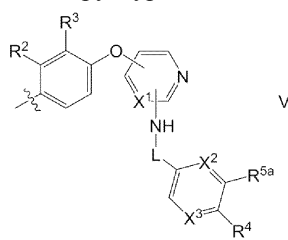
с соединением формулы III



где один из Z^1 и Z^2 представляет собой структурный компонент формулы IV

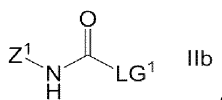


а другой из Z^1 и Z^2 представляет собой структурный компонент формулы V

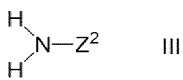


где R^{1A} - R^{1E} , R^2 - R^4 , R^{5a} , L и X^1 - X^3 являются такими, как определено в любом из пп.1-10.

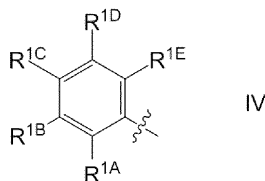
20. Способ получения соединения формулы I, включающий реакцию соединения формулы IIb



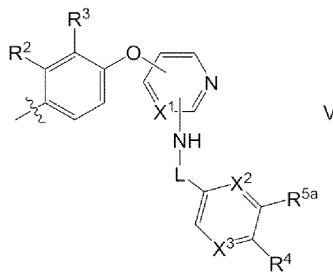
где LG^1 представляет собой уходящую группу, а Z^1 является таким, как определено ниже, с соединением формулы III



где один из Z^1 и Z^2 представляет собой структурный компонент формулы IV

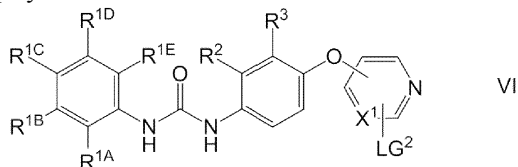


а другой из Z^1 и Z^2 представляет собой структурный компонент формулы V

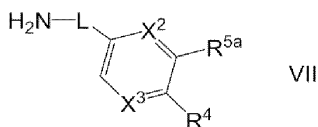


где R^{1A} - R^{1E} , R^2 - R^4 , R^{5a} , L и X^1 - X^3 являются такими, как определено в любом из пп.1-10.

21. Способ получения соединения формулы I, включающий реакцию соединения формулы VI



где LG^2 представляет собой уходящую группу, а R^{1A} - R^{1E} , R^2 , R^3 и X^1 являются такими, как определено в любом из пп.1-10, с соединением формулы VII



где R^4 , R^{5a} , L, X^2 и X^3 являются такими, как определено в любом из пп.1-10.

22. Способ получения соединения формулы I, в котором R^4 представляет собой

$-S(O)_{1-2}-[C(R^{6c})(R^{6d})-(CH_2)_{0-1}CH_2-Z]_{1-12}-CH_2(CH_2)_{0-1}CH_2-R^{6a}$,
 $-S(O)_{1-2}-C(R^{6c})(R^{6d})-[C_{1-5}алкилен]-R^{6a}$,
 $-S(O)_{1-2}R^{6b}$,

где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как указано в п.1,

включающий окисление соответствующего соединения формулы I, в котором, соответственно, R^4 представляет собой

$-S-[C(R^{6c})(R^{6d})-(CH_2)_{0-1}CH_2-Z]_{1-12}-CH_2(CH_2)_{0-1}CH_2-R^{6a}$,
 $-S-C(R^{6c})(R^{6d})-[C_{1-5}алкилен]-R^{6a}$,
 $-S-R^{6b}$,

где C_{1-5} алкиленовая группа необязательно замещена, как указано в п.1, где R^{6a} - R^{6d} являются такими, как определено в любом из пп.1-10.

23. Способ получения соединения формулы I, в котором R^4 представляет собой

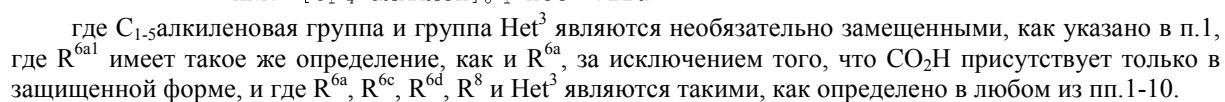
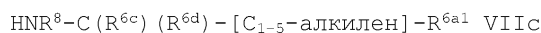
$-Q^{1a}-NR^8-[C(R^{6c})(R^{6d})-(CH_2)_{0-1}CH_2-Z]_{1-12}-CH_2(CH_2)_{0-1}CH_2-R^{6a}$,
 $-Q^{2a}-NR^8-C(R^{6c})(R^{6d})-[C_{1-5}алкилен]-R^{6a}$ или
 $-Q^{3a}-NR^8-[C_{1-4}алкилен]_{0-1}-Het^3$,

где C_{1-5} алкиленовая группа и группа Het^3 являются необязательно замещенными, как указано в п.1, и где Q^{1a} , Q^{2a} и Q^{3a} представляют $C(O)$ или $S(O)_2$,

включающий реакцию соединения формулы VIIa



с соединением формулы VIIb, VIIc или VIId



VIIa

с соединением формулы $\text{HN}(\text{R}^{7b})\text{R}^{7c}$, где R^{7b} и R^{7c} являются такими, как определено в п.1.

VIIe

VIIf

где R^X и R^Y являются такими, как определено в любом из пп.1-10.

26. Способ получения соединения формулы I, в котором R^{1A} представляет собой C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, где последние четыре группы замещены $-OR(O)(OH)_2$ и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-2} алкила, галогена, гидроксид и C_{1-2} алкокси,

R^X и/или R^{X1} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный $-OR(O)(OH)_2$ и необязательно дополнительно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксильной и C_{1-2} алкокси.

R^Y , R^{Y1} и/или R^{Y2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, бензил, Net^1 или Net^2 , где последние шесть групп замещены $-OR(O)(OH)_r$ и необязательно дополнительно замещены

одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-2} алкила, галогена, гидрокси, C_{1-2} алкокси, $C(O)OH$, $C(O)O-(C_{1-4}$ алкила) и $-N(R^a)(R^b)$, и где группа Het^2 необязательно дополнительно замещена одной или несколькими оксогруппами,

R^{1D} представляет собой C_{2-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{2-7} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, Het^1 или Het^2 , где последние семь групп замещены $-OP(O)(OH)_2$ и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-2} алкила, галогена, циано, гидрокси и C_{1-2} алкокси;

R^4 представляет собой $-CH_2OP(O)(OH)_2$,

R^{6b} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил, фенил, Het^1 или Het^2 , где последние пять групп замещены $-OP(O)(OH)_2$ и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-C_{1-3}$ алкилен- R^{6c} и CO_2H ,

R^{6c} представляет собой $-OP(O)(OH)_2$ или

R^{7a} представляет собой $P(O)(OH)_2$,

включающий реакцию гидроксигруппы на соответствующем соединении формулы I, в котором, соответственно,

R^{1A} представляет собой C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, где последние четыре группы замещены гидрокси и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-2} алкила, галогена, гидрокси и C_{1-2} алкокси,

R^X и/или R^{X1} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный гидрокси и необязательно дополнительно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси и C_{1-2} алкокси,

R^Y , R^{Y1} и/или R^{Y2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, бензил, Het^1 или Het^2 , где последние шесть групп замещены гидрокси и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-2} алкила, галогена, гидрокси, C_{1-2} алкокси, $C(O)OH$, $C(O)O-(C_{1-4}$ алкила) и $-N(R^a)(R^b)$, и где группа Het^2 необязательно дополнительно замещена одной или несколькими оксогруппами,

R^{1D} представляет собой C_{2-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{2-7} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, Het^1 или Het^2 , где последние семь групп замещены гидрокси и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-2} алкила, галогена, циано, гидрокси и C_{1-2} алкокси;

R^4 представляет собой $-CH_2OH$,

R^{6b} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил, фенил, Het^1 или Het^2 , где последние пять групп замещены гидрокси и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-C_{1-3}$ алкилен- R^{6c} и CO_2H ,

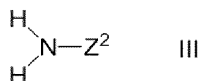
R^{6c} представляет собой гидрокси или

R^{7a} представляет собой H,

с ди-трет-бутилом или дибензил-ди(C_{1-4} алкил)фосфоамидитом с последующей реакцией с окислителем, а затем удалением трет-бутильной или бензильной защитных групп; или

снятие защиты защищенного производного соединения формулы I, где защищенное производное несет защитную группу на атоме O или N соединения формулы I.

27. Соединение формулы III

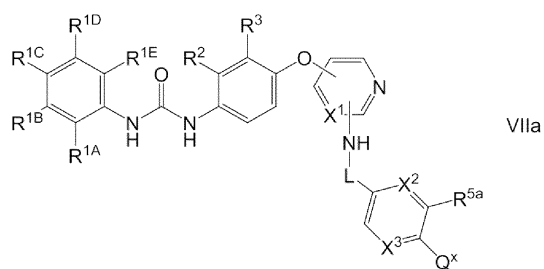


где Z^2 представляет собой структурный фрагмент формулы V, как определено в п.20, или соль или защищенное производное указанного соединения формулы III, где один из R^{5a} и R^{5b} представляет собой галоген, метил, этил, $-N(CH_3)_2$, гидрокси, дифторметокси или трифторметокси, а другой из R^{5a} и R^{5b} представляет собой H, метил или метокси, и указанное защищенное производное представляет собой соединение, в котором

(i) H-атом группы NH_2 формулы III заменен $R'-C(O)-$, где R' представляет собой H, C_{1-8} алкил, фенил или бензил, где последние две группы необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из галогена, гидрокси, метила и метокси, или $R''-O-C(O)-$, где R'' представляет собой трет-бутил, фенил, бензил или флуоренил, где последние три группы необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из галогена, гидрокси, метила и метокси; и/или

(ii) для соединения формулы III, где R^4 представляет собой $-CO_2H$, группа $-CO_2H$ является защищенной как сложный C_{1-8} ацильный эфир.

28. Соединение формулы VIIa



где Q^x представляет собой -[C₁₋₄алкилен]₀₋₁-C(O)O-C₁₋₄алкил,
или соль указанного соединения формулы VIIa.

29. Соединение формулы VIIa, представляющее собой метил-4-((4-((4-(3-(5-(трет-бутил)-2-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)уреидо)нафтален-1-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-2-метоксибензоат.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2