

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041822**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.06

(21) Номер заявки
201992722

(22) Дата подачи заявки
2018.06.12

(51) Int. Cl. **C07D 401/12** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A23L 33/10 (2016.01)

(54) **N2,N4-ДИФЕНИЛПИРИМИДИН-2,4-ДИАМИНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА, ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

(31) **10-2017-0073907; 10-2017-0146241**

(32) **2017.06.13; 2017.11.03**

(33) **KR**

(43) **2020.04.02**

(86) **PCT/KR2018/006644**

(87) **WO 2018/230934 2018.12.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КОРЕА РЕСЕРЧ ИНСТИТЮТ ОФ
КЕМИКАЛ ТЕКНОЛОДЖИ (KR)**

(72) Изобретатель:
**Ли Квангхо, Шин Инжи, Чои Гилдон,
Чае Чонг Хак, Чое Хиеон Джеонг,
Джунг Миоюнг Еюн, Джеон Биеонг
Юк, Чо Биоюнг Чул, Парк Чае Вон,
Ким Хван, Дуггирала Кришна Бабу
(KR)**

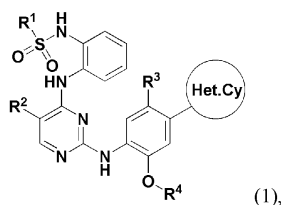
(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(56) US-A1-20110098280
KR-A-1020150102252
WO-A1-2015176010
KR-A-1020150145176

GALATSIS, P. et al., "Development of LRRK2 Kinase Inhibitors for Parkinson's Disease", Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2014, vol. 49, pages 43-58, See compound 37 of page 51

CHOE, H. et al., "Structure-Activity Relationship Study of 2,4-Dianilinopyrimidine Containing Methanesulfonamide (TRE-069) as Potent and Selective Epidermal Growth Factor Receptor T790M/C797S Mutant Inhibitor for Anticancer Treatment", Bulletin of the Korean Chemical Society, 2017, vol. 38, pages 1353-1357, [Electronic publishing] 13 October 2017, See formula 1; and pages 1355-1356

(57) Изобретение относится к N2,N4-дифенилпиримидин-2,4-диаминовому производному формулы (1)



способу его получения и фармацевтической композиции для профилактики или лечения рака, включающей его в качестве активного ингредиента. Производное показывает относительно слабое ингибирующее действие на активность EGFR в отношении EGFR дикого типа, высокую ингибирующую способность на мутацию EGFR и высокую ингибирующую способность даже на FLT3 и мутацию FLT3, и, таким образом, может эффективно применяться для лечения рака с EGFR мутацией или рака с FLT3 или его мутацией, и производное показывает синергетический эффект во время введения комбинации, и, таким образом, может быть эффективно использовано для лечения комбинированного введения.

B1**041822****041822 B1**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к N2,N4-дифенилпиримидин-2,4-диаминовому производному, способу его получения и фармацевтической композиции для профилактики или лечения рака, содержащей его в качестве активного ингредиента.

Уровень техники

Возникновение рака связано с рядом факторов окружающей среды, включая химические вещества, радиацию, вирус и изменения онкогенов, генов-супрессоров опухолей, генов, связанных с апоптозом и репарацией ДНК, и тому подобным. Недавно стал понятен молекулярный механизм рака, и, таким образом, это делает доступной целевую противораковую терапию, которая является новой терапией.

Целевые терапевтические агенты, полученные обычным образом, показывают эффект путем нацеливания на молекулы, которые характерны для раковых клеток. Молекулярными мишенями являются гены, связанные с путем сигнальной трансдукции клеток, ангиогенезом, клеточным матриксом, регулятором клеточного цикла, апоптозом и тому подобным. Важным целевым терапевтическим агентом, используемым в современной терапии, являются ингибиторы пути сигнальной трансдукции, включая ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы ангиогенеза и тому подобное.

Было обнаружено, что протеинтирозинкиназа играет важную роль в ряде злокачественных опухолей. В частности, известно, что рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который представляет собой рецепторную тирозинкиназу семейства ErbB, аномально активируется при ряде опухолей эпителиальных клеток, включая немелкоклеточный рак легких (NSCLC), рак молочной железы, глиому, плоскоклеточный рак головы и шеи, колоректальный рак, ректальную аденокарциному, рак головы и шеи, рак желудка и рак предстательной железы; и активация вышеуказанной EGFR-тирозинкиназы вызывает постоянную пролиферацию клеток, инвазию в окружающие ткани, отдаленные метастазы и ангиогенез и увеличивает выживаемость клеток.

В частности, EGFR, который является одним из тирозинкиназных рецепторов семейства ErbB (EGFR, HER-2, ErbB-3 и ErbB-4), представляет собой трансмембранную тирозинкиназу, которая имеет внеклеточный лиганд-связывающий домен и внутриклеточный домен, включая домен тирозинкиназы. Если лиганд связывается с рецептором, образующим гомодимер или гетеродимер, тирозинкиназа в клетке активируется, и сигнал, стимулируемый EGFR, как таковой, активирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K)/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK и JAK/STAT путь сигнальной трансдукции (Nat Rev Cancer 2007; 7:169-81).

В частности, EGFR сверхэкспрессируется, по меньшей мере, в половине немелкоклеточного рака легких (NSCLC), и, таким образом, был проведен ряд исследований, в которых EGFR является целью терапии. Были разработаны TGI EGFR (ингибиторы тирозинкиназы), которые ингибируют активность тирозинкиназы EGFR, и репрезентативные лекарственные средства включают гефитиниб (TRESSTM), эрлотиниб (TARCEVATM), лапатиниб (TYKERBTM, TYVERTM).

С другой стороны, сообщалось, что в 2004 г. активирующая мутация EGFR коррелирует с ответом на терапию гефитинибом при немелкоклеточном раке легких (NSCLC) (Science [2004] Vol. 304, 1497-500 and New England Journal of Medicine [2004] Vol. 350, 2129-39).

В частности, известно, что указанная выше мутация EGFR в значительной степени классифицируется на сенсibiliзирующую мутацию и устойчивую мутацию, а делеция экзона 19 и точечная мутация L858R экзона 21 являются наиболее важными сенсibiliзирующими мутациями и составляют от 85 до 90% сенсibiliзирующей мутации, и мутация делецией экзона 19 является более сенсibiliзирующей для TKI. С другой стороны, известно, что точечная мутация T790M экзона 20 является наиболее важной устойчивой мутацией и обнаруживается по меньшей мере у 50% пациентов с приобретенной резистентностью (Clin Cancer Res 2006; 12:6494-6501).

Идентифицированные до настоящего времени соматические мутации включают делецию внутри рамки считывания в экзоне 19 или вставку в экзоне 20, а также точечную мутацию, в которой один остаток нуклеиновой кислоты модифицирован в экспрессированном белке (например, L858R, G719S, G719C, G719A, L861Q) (Fukuoka et al. JCO 2003; Kris et al. JAMA 2003 and Shepherd et al. NEJM 2004).

Несмотря на ранний клинический эффект гефитиниба/эрлотиниба у пациентов с NSCLC с мутацией EGFR, прогрессирующий рак развивается у большинства пациентов в конце, несмотря на то что эти пациенты получают терапию этими препаратами. В раннем исследовании полученных образцов была идентифицирована вторичная мутация EGFR, T790M, которая сделала гефитиниб и эрлотиниб неэффективными ингибиторами киназной активности EGFR (Kobayashi et al. NEJM 2005 и Pao et al. PLOS Medicine 2005). В последующем исследовании было доказано, что мутация EGFR T790M была обнаружена приблизительно в 50% (24/48) опухолей, полученных от пациентов, которые приобрели устойчивость к гефитинибу или эрлотинибу (Kosaka et al. CCR 2006; Balak et al. CCR 2006 and Engelman et al. Science 2007). Вторичная генетическая модификация вызывается в положении, сходном с остатком "привратник" и вторичным аллелем устойчивости, связанным с ним, у пациентов, которых лечат киназным ингибитором (например, T315I в ABL в случае хронического миелолейкоза, резистентного к иматинибу).

Известно, что EGFR_{del19} или EGFR_{L858R}, который является мутацией EGFR, является основной

причиной немелкоклеточного рака легких и рака головы и шеи, а IRESSA и TARCEVA, которые являются терапевтическими лекарственными средствами против рака, были разработаны и в настоящее время используются в клинических испытаниях. Однако когда такие лекарственные средства вводили больным раком, наблюдалась приобретенная резистентность, вызванная вторичной мутацией EGFR, основанной на структуре лекарственного средства. Кроме того, было установлено, что это на самом деле является основной причиной резистентности к лекарственному средству. Если ингибиторы EGFR первого поколения использовались в среднем в течение примерно десяти месяцев, приобретенная резистентность, которая представляет собой мутацию T790M, расположенную в гене-привратнике киназы EGFR, возникает с предотвращением вызова лекарственного эффекта ингибиторами EGFR первого поколения. То есть двойная мутация EGFR_del19_T790M или EGFR_L858R_T790M происходит с предотвращением вызова лекарственного эффекта традиционными терапевтическими средствами.

На основании этих фактов крайне важно разработать лекарственные средства второго и третьего поколений, обладающие превосходным лекарственным эффектом и новой структурой.

В течение последних пяти лет разрабатываются различные новые препараты-кандидаты третьего поколения, показывающие влияние на двойную мутацию EGFR T790M, и проводятся клинические исследования. AZD9291, разработанный международной фармацевтической компанией AstraZeneca, является наиболее перспективным лекарственным средством. Тем не менее, сообщалось, что по прошествии примерно десяти месяцев возникла еще одна резистентность к AZD9291, с потерей лекарственного эффекта AZD9291. В частности, сообщалось, что возникла резистентность, вызванная тройной мутацией, включая C797S (Thress et al., Nature Medicine 2015).

Таким образом, существует необходимость в разработке ингибитора, демонстрирующего более высокое ингибирование EGFR специфически активирующей или резистентной мутантной формы, в то же время демонстрирующего относительно низкое ингибирование EGFR дикого типа.

Таким образом, в то время как авторы настоящего изобретения пытались разработать противораковое терапевтическое средство, ингибирующее множественную мутацию EGFR, авторы настоящего изобретения обнаружили, что N2,N4-дифенилпиримидин-2,4-диаминовое производное согласно настоящему изобретению показывает относительно низкое ингибирование EGFR дикого типа и, таким образом, EGFR можно эффективно использовать для профилактики или лечения рака. На основании вышеуказанных результатов настоящее изобретение было создано.

Подробное описание изобретения

Техническая задача.

Задача согласно настоящему изобретению состоит в обеспечении N2,N4-дифенилпиримидин-2,4-диаминового производного, его оптического изомера или его фармацевтически приемлемой соли.

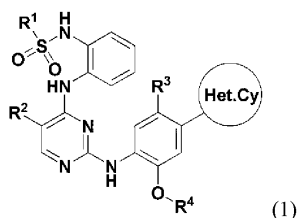
Другая задача согласно настоящему изобретению состоит в обеспечении способа получения N2,N4-дифенилпиримидин-2,4-диаминового производного.

Другая задача согласно настоящему изобретению состоит в обеспечении фармацевтической композиции для профилактики или лечения рака, содержащей N2,N4-дифенилпиримидин-2,4-диаминовое производное, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Другая задача согласно настоящему изобретению состоит в обеспечении композиции лечебного функционального пищевого продукта для профилактики или облегчения рака, содержащую N2,N4-дифенилпиримидин-2,4-диаминовое производное, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Решение проблемы.

Для того чтобы выполнить вышеуказанные задачи, настоящее изобретение обеспечивает соединение, представленное формулой (1)



в котором R¹ представляет собой CH₃ или NH₂;

R² представляет собой водород, галоген, метокси или метил, незамещенный или замещенный одним или более галогенами;

R³ представляет собой водород, галоген или неразветвленный или разветвленный C₁₋₆алкил;

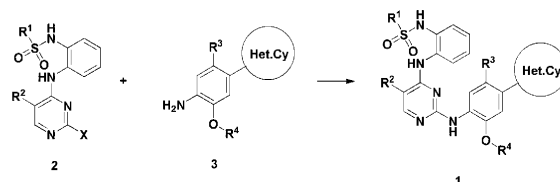
R⁴ представляет собой неразветвленный или разветвленный C₁₋₆алкил и

 представляет собой незамещенный или замещенный 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где замещенный гетероциклоалкил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоя-

щей из неразветвленного или разветвленного C_{1-3} алкила, неразветвленного или разветвленного гидрокси C_{1-3} алкила, ацетила, амина, незамещенного или замещенного одним или более неразветвленным или разветвленным C_{1-3} алкилом, и незамещенного или замещенного пиперидинила или пиперазинил, и замещенный пиперидинил или пиперазинил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из неразветвленного или разветвленного C_{1-3} алкила, неразветвленного или разветвленного гидрокси C_{1-3} алкила, ацетила и неразветвленного или разветвленного C_{1-5} алкоксикарбонила, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения, представленного формулой (1), включающий стадию реакции соединения, представленного формулой 2, и соединения, представленного формулой 3, с получением соединения, представленного формулой 1, как указано на реакционной схеме 1.

Реакционная схема 1



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и Het.Cy имеют значения, как представлено для формулы (1) выше; и X представляет собой галоген.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для профилактики или лечения рака, содержащую соединение, представленное формулой (1), его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает лечебный функциональный пищевой продукт для профилактики или облегчения рака, содержащий соединение, представленное формулой (1), его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ профилактики или лечения рака, включающий стадию введения фармацевтической композиции или композиции лечебного функционального пищевого продукта, содержащей соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента субъекту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции или композиции лечебного функционального пищевого продукта, содержащего соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль для профилактики или лечения рака.

Положительный эффект изобретения

N2,N4-Дифенилпиримидин-2,4-диаминовое производное согласно настоящему изобретению показывает относительно слабое ингибирующее действие на активность EGFR в отношении EGFR дикого типа, высокую ингибирующую способность на мутацию EGFR и высокую ингибирующую способность даже на FLT3 и мутацию FLT3, и, таким образом, может эффективно применяться для лечения рака с EGFR мутацией или рака с FLT3 или его мутацией, и производное показывает синергетический эффект во время введения комбинации, и, таким образом, может быть эффективно использовано для лечения комбинированного введения.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой график, показывающий относительную жизнеспособность клеток во время введения бригатиниба в комбинации с цетуксимабом клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S (вычислено посредством t-теста sigmaplot (** $P < 0.001$, * $P > 0.01$)).

Фиг. 2 представляет собой график, показывающий относительную жизнеспособность клеток во время введения соединения примера 10 в комбинации с цетуксимабом клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S (вычислено посредством t-теста sigmaplot (** $P < 0.001$, * $P > 0.01$)).

Фиг. 3 представляет собой график, показывающий относительную жизнеспособность клеток во время введения соединения примера 11 в комбинации с цетуксимабом клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S (вычислено посредством t-теста sigmaplot (** $P < 0.001$, * $P > 0.01$)).

Фиг. 4 представляет собой график, показывающий относительную жизнеспособность клеток во время введения только цетуксимаба самого по себе клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S (вычислено посредством t-теста sigmaplot (** $P < 0.001$, * $P > 0.01$)).

Фиг. 5 показывает субсигнальную активность во время введения бригатиниба самого по себе или в комбинации с цетуксимабом клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

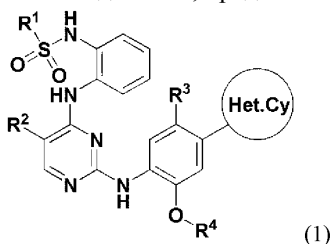
Фиг. 6 показывает субсигнальную активность во время введения соединения примера 10 самого по себе или в комбинации с цетуксимабом клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

Фиг. 7 показывает субсигнальную активность во время введения соединения примера 11 самого по себе или в комбинации с цетуксимабом клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

Лучший вариант осуществления изобретения

Настоящее изобретение далее описано более подробно.

Настоящее изобретение обеспечивает соединение, представленное формулой (1)



где R^1 представляет собой CH_3 или NH_2 ;

R^2 представляет собой водород, галоген, метокси или метил, незамещенный или замещенный одним или более галогенами;

R^3 представляет собой водород, галоген или неразветвленный или разветвленный C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой неразветвленный или разветвленный C_{1-6} алкил и

представляет собой незамещенный или замещенный 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, и S, где замещенный гетероциклоалкил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из неразветвленного или разветвленного C_{1-3} алкила, неразветвленного или разветвленного гидроксигетероциклоалкила, ацетила, амина, незамещенного или замещенного одним или более неразветвленными или разветвленными C_{1-3} алкилом, и незамещенного или замещенного пиперидинила или пиперазинила, и замещенный пиперидинил или пиперазинил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из неразветвленного или разветвленного C_{1-3} алкила, неразветвленного или разветвленного гидроксигетероциклоалкила, ацетила и неразветвленного или разветвленного C_{1-5} алкоксикарбонила, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль.

R^1 может представлять собой CH_3 . R^1 может представлять собой NH_2 .

R^2 может представлять собой водород, F, Cl, Br, метокси или метил, незамещенный или замещенный одним или более атомами фтора;

R^3 может представлять собой водород, F, Cl или неразветвленный или разветвленный C_{1-3} алкил и

R^4 может представлять собой водород неразветвленный или разветвленный C_{1-3} алкил.

R^2 может представлять собой водород, Cl, Br, метил, CF_3 или метокси;

R^3 может представлять собой водород или метил и

R^4 может представлять собой водород, метил.

Представляет собой незамещенный или замещенный 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где замещенный гетероциклоалкил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, этила, гидроксиметила, гидроксипропила, ацетила, амина, незамещенного или замещенного одним или более метилом, и незамещенного или замещенного пиперидинила или пиперазинила, и замещенный пиперидинил или пиперазинил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, этила, гидроксиметила, гидроксипропила, ацетила и трет-бутоксикарбонила.

Представляет собой незамещенный или замещенный 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O, где замещенный гетероциклоалкил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, гидроксипропила, ацетила, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, и незамещенного или замещенного пиперидинила или пиперазинила, и замещенный пиперидинил или пиперазинил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, гидроксипропила, ацетила и трет-бутоксикарбонила.

Представляет собой где A^1 представляет собой CH или N, и A^2 представляет собой NH, O, $CH-R^5$, или $N-R^5$, при условии, что если A^1 представляет собой CH, тогда A^2 не представляет собой $CH-R^5$, где R^5 независимо представляет собой водород, метил, гидроксипропил, ацетил, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$,

или и R^6 независимо может представлять собой водород, метил, гидроксипропил, ацетил или трет-бутоксикарбонил.

Представляет собой или где R^5 независимо представляет собой водород, метил, гидроксипропил, ацетил, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, или и R^6 независимо может пред-

ставлять собой водород, метил, гидроксизтил, ацетил или трет-бутоксикарбонил.

Представляет собой  ,  ,  , или  , где R⁵ может представлять собой во-

род, метил, гидроксизтил, ацетил, -NH₂, -N(CH₃)₂,

Представляет собой  , где R⁵ независимо представляет собой -NH(CH₃) или  , где R^c и R^d независимо представляют собой водород, и R⁶ может представлять собой метил.

Примеры соединения, представленного формулой (1), согласно настоящему изобретению включают следующие соединения:

<1> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<2> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-5-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<3> N-(2-((5-бром-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<4> N-(2-((5-метокси-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<5> N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<6> 4-(4-((5-хлор-4-((2-(сульфамоиламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин;

<7> 4-(4-((5-бром-4-((2-(сульфамоиламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин;

<8> N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино))-5-метилпиримидин-4-иламино)фенил)метансульфонамид;

<9> N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<10> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<11> N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<12> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<13> N-(2-((5-хлор-2-((4-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<14> N-(2-((5-хлор-2-((4-(1'-(2-гидроксиэтил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<15> N-(2-((2-((4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<16> N-(2-((4-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<17> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<18> N-(2-((4-(1'-ацетил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<19> N-(2-((4-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<20> трет-бутил 4-(1-(4-((5-хлор-4-((2-(метилсульфонамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат;

<21> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<22> N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<23> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<24> N-(2-((4-(4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<25> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<26> трет-бутил 4-(4-(4-((5-хлор-4-((2-

(метилсульфонамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат;

<27> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<28> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<29> 4-(4-((5-хлор-4-((2-(сульфамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин;

<30> 4-(4-((5-бром-4-((2-(сульфамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин;

<31> N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперазин-4-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<32> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<33> N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<34> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<35> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<36> (N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамид)карбамат;

<37> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамоил)карбамат;

<38> N-(2-((2-((4-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<39> N-(1-(4-((5-хлор-4-((2-(метилсульфонамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)ацетамид;

<40> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<41> N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-((2-гидроксиэтил)амино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

<42> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-((2-метоксиэтил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид; и

<43> N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-((2-(диметиламино)этил)амино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид.

Соединение, представленное формулой (1), согласно настоящему изобретению может применяться в форме фармацевтически приемлемой соли и кислотно-аддитивной соли, образованной фармацевтически приемлемой свободной кислотой, полезной в качестве соли. Кислотно-аддитивную соль получают из неорганических кислот, таких как соляная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, азотистая кислота, фосфористая кислота и тому подобное, нетоксичных органических кислот, как, например, алифатический моно- и дикарбоксилат, фенилзамещенный алканойд, гидроксикарбоксилат и алканойд, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты и тому подобное, органические кислоты, как, например, ацетат, бензойная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, глюконовая кислота, метансульфовая кислота, 4-толуолсульфовая кислота, винная кислота, фумаровая кислота и тому подобное. Типы таких фармацевтически нетоксичных солей включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, нитрат, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат хлорид, бромид, йодид, фторид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, каприлат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себакат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексан-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксibenзоат, фталат, терефталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, хлорбензолсульфонат, ксилолсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β-гидроксibenзутират, гликолят, малат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталат-2-сульфонат, манделат и тому подобное.

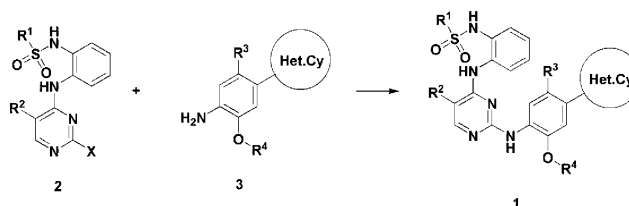
Кислотно-аддитивная соль согласно настоящему изобретению может быть получена обычным способом, и, например, ее можно получить путем растворения производного формулы 1 в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, ацетон, метилхлорид, ацетонитрил и тому подобное, добавления органической кислоты или неорганической кислоты, фильтрации получающегося в результате осадка и сушки, или ее можно получить путем дистилляции растворителя и кислоты в избыточном количестве при пониженном давлении, затем сушки и кристаллизации в органическом растворителе.

Кроме того, фармацевтически приемлемая соль металла может быть получена с использованием основания. Соль щелочного металла или щелочноземельного металла получают, например, путем растворения соединения в растворе гидроксида щелочного металла или гидроксида щелочноземельного металла в избыточном количестве, фильтрации соли нерастворенного соединения, выпаривания фильтрата и сушки. В этом случае соответствующую соль натрия, калия или кальция является фармацевтически приемлемой для получения соли металла. Кроме того, соответствующую соль получают путем взаимодействия соли щелочного или щелочноземельного металла с подходящей солью серебра (например, нитратом серебра).

Кроме того, настоящее изобретение включает все соединения, представленные формулой (1) и их фармацевтически приемлемую соль, а также сольват, оптический изомер, гидрат и тому подобное, которые могут быть получены из них.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения, представленного формулой (1), включающий стадию реакции соединения, представленного формулой 2, и соединения, представленного формулой 3, с получением соединения, представленного формулой 1, как указано на реакционной схеме 1.

Реакционная схема 1



где  имеет значения, как определено для формулы (1) в п.1; и X представляет собой галоген.

Далее способ получения, представленный реакционной схемой 1 выше, будет подробно описан.

В способе получения соединения согласно настоящему изобретению, представленном реакционной схемой 1 выше, стадия 1 представляет собой стадию реакции соединения, представленного формулой 2, и соединения, представленного формулой 3, с получением соединения, представленного формулой (1). В частности, это стадия реакции галогена соединения, представленного формулой 2, и первичного амина соединения, представленного формулой 3, с образованием соединения, представленного формулой (1).

Реакция в реакционной схеме 1, приведенной выше, не ограничена, если условием реакции является условие, при котором аминная связь может быть образована путем связывания галогена и амина.

В настоящем изобретении используются кислотные условия, а кислота, используемая в настоящем изобретении, представляет собой, но не ограничивается этим, соляную кислоту.

Кроме того, как и в способе получения согласно реакционной схеме 2 ниже, сульфонамид может быть введен до проведения реакции связывания галогена и амина в реакционной схеме 1, или сульфонамид может быть введен после проведения реакции связывания галогена и амина без введения сульфонамида.

Растворители, доступные в реакционной схеме 1 выше, включают, но без конкретного ограничения к этому, низшие спирты, включая изопропанол, метанол, этанол, пропанол и бутанол; тетрагидрофуран (THF); диоксан; простозфирные растворители, включая этиловый простой эфир, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное; диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), метиленхлорид, дихлорэтан, воду, ацетонитрил, бензол сульфат, толуолсульфонат, хлорбензол сульфат, ксилол сульфат, этилацетат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, гидроксibuтират, гликолят, малат, тартрат, метансульфонат, пропан сульфат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат, ацетонитрил и тому подобное, которые могут применяться сами по себе или в комбинации. Растворитель низший спирт применяют в настоящем изобретении, но без ограничения к этому.

Кроме того, соединение, представленное формулой (1) согласно настоящему изобретению, где R¹ представляет собой NH₂, может быть получено посредством способа получения, включающего

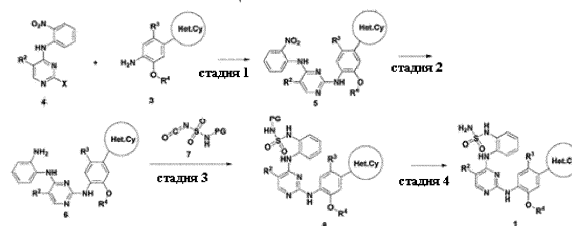
стадию реакции соединения, представленного формулой 4, и соединения, представленного формулой 3, с получением соединения, представленного формулой 5 (стадия 1);

стадию восстановления соединения, представленного формулой 5, полученного на стадии 1 выше, посредством реакции восстановления, с получением соединения, представленного формулой 6 (стадия 2);

стадию реакции соединения, представленного формулой 6, полученного на стадии 2 выше, с соединением, представленным формулой 7, с получением соединения, представленного формулой 8 (стадия 3); и

стадию реакции соединения, представленного формулой 8, полученного на стадии 3 выше, с получением соединения, представленного формулой (1) (стадия 4), как указано на реакционной схеме 2:

Реакционная схема 2



где R², R³, R⁴ и  имеют значения, как представлено для формулы 1 выше; X представляет собой галоген и

PG представляет собой аминную защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилоксикарбонила (Boc), карбобензилокси (Cbz), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), ацетила (Ac), бензоила (Bz), бензила (Bn), п-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), п-метоксифенила (PMP), тозила (Ts), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонила (Troc), 2-триметилсилилэтоксикарбонила (Teoc) и арилоксикарбонила (Alloc).

Далее способ получения, представленный реакционной схемой 2 выше, будет описан более подробно.

В способе получения, представленном реакционной схемой 2 выше, согласно настоящему изобретению, стадия 1 выше представляет собой стадию реакции соединения, представленного формулой 4, и соединения, представленного формулой 3, с получением соединения, представленного формулой 5. В частности, это стадия реакции галогена соединения, представленного формулой 2, и первичного амина соединения, представленного формулой 3, с образованием соединения, представленного формулой 5.

Реакция стадии 1, приведенной выше, конкретно не ограничивается, если условием реакции является условие, при котором аминная связь может образовываться путем связывания галогена и амина.

В настоящем изобретении используются кислотные условия, а кислота, используемая в настоящем изобретении, представляет собой, но не ограничивается этим, соляную кислоту.

Растворители, доступные на стадии 1 выше, включают, но без конкретного ограничения к этому, низшие спирты, включая изопропанол, метанол, этанол, пропанол, и бутанол; тетрагидрофуран (THF); диоксан; простозфирные растворители, включая этиловый простой эфир, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное; диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), метиленхлорид, дихлорэтан, water, ацетонитрил, бензол сульфат, толуол сульфат, хлорбензол сульфат, ксилол сульфат, этилацетат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, гидроксibuтират, гликолят, малат, тартрат, метан сульфат, пропан сульфат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат, ацетонитрил и тому подобное, которые могут применяться сами по себе или в комбинации. Растворитель низший спирт применяют в настоящем изобретении, но без ограничения к этому.

В способе получения, представленном реакционной схемой 2 выше, согласно настоящему изобретению стадия 2 выше представляет собой стадию восстановления соединения, представленного формулой 5, полученного на стадии 1 выше, посредством реакции восстановления, с получением соединения, представленного формулой 6. В частности, это стадия восстановления нитрогруппы соединения, представленного формулой 5, до первичного амина, посредством реакции восстановления с образованием соединения, представленного формулой 6.

Реакция восстановления может быть осуществлена общеизвестным образом.

В способе получения, представленном реакционной схемой 2 выше, согласно настоящему изобретению стадия 3 выше представляет собой стадию реакции соединения, представленного формулой 6, полученного на стадии 2 выше, с соединением, представленным формулой 7, с получением соединения, представленного формулой 8. В частности, это стадия реакции первичного амина соединения, представленного формулой 6, с хлором трет-бутил хлорсульфонилкарбамата, представленного формулой 7, с образованием соединения, представленного формулой 8, в которое введена сульфонильная группа.

В этом случае, соединение, представленное формулой 7 выше, может быть использовано либо путем покупки в качестве коммерчески доступного продукта, либо путем приготовления общеизвестным способом.

В настоящем изобретении его получают с использованием хлорсульфонилизотиоцианата и трет-бутанола, но без ограничения к этому.

Растворители, доступные на стадии 3 выше, включают, но без конкретного ограничения к этому, низшие спирты, включая изопропанол, метанол, этанол, пропанол и бутанол; тетрагидрофуран (THF); диоксан; простозфирные растворители, включая этиловый простой эфир, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное; диметилформамид (DMF), диметил сульфоксид (DMSO), метиленхлорид, дихлорэтан, water, ацетонитрил, бензол сульфат, толуол сульфат, хлорбензол сульфат, ксилол сульфат, этилацетат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, гидроксibuтират, гликолят, малат, тартрат, метан сульфат, пропан сульфат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат, ацетонитрил и тому подобное, которые могут применяться сами по себе или в комбинации.

В способе получения, представленном реакционной схемой 2 выше, согласно настоящему изобретению стадия 4 выше представляет собой стадию реакции соединения, представленного формулой 8, полученный на стадии 3 выше, с получением соединения, представленного формулой (1). В частности, это стадия удаления защитной аминовой группы, связанной с аминогруппой сульфонила в соединении, представленном формулой 8, с получением соединения, представленного формулой (1).

Реакция удаления защитной группы может быть осуществлена с использованием обычных условий реакции удаления защитной группы.

В настоящем изобретении используются кислотные условия, и в качестве кислоты могут использоваться соляная кислота, серная кислота, метансульфоная кислота, трифторуксусная кислота и тому подобное.

Кроме того, растворители, доступные в вышеописанной реакции, тетрагидрофуран, диоксан, ди-

хлорметан, простозфирные растворители, такие как 1,2-диметоксизтан и тому подобное; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобное; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол и тому подобное; диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид, ацетонитрил, воду и тому подобное, которые могут применяться сами по себе или в комбинации.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для профилактики или лечения рака, содержащую соединение, представленное формулой (1), его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

В этом случае, раком является один или более, выбранный из группы, состоящей из псевдомиксо-мы, внутривенной холангиокарциномы, гепатобластомы, рака печени, рака щитовидной железы, рака толстой кишки, рака яичек, миелодиспластического синдрома, глиобластомы, рака ротовой полости, рака губы, грибовидного микоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, базальноклеточной карциномы, эпителиального рака яичников, эмбриональной карциномы яичника, рака молочной железы мужчин, рака головного мозга, аденомы гипофиза, множественной миеломы, рака желчного пузыря, холангиокарциномы, колоректального рака, хронического миелоидного лейкоза, хронического лимфатического лейкоза, ретинобластомы, хороидальной меланомы, рака фатеровой ампулы, рака мочевого пузыря, перитонеального рака, рака парашитовидных желез, рака надпочечников, рака носовой полости и возле носовой полости, немелкоклеточного рака легких, рака языка, астроцитомы, мелкоклеточного рака легких, детского рака головного мозга, детской лимфомы, детского лейкоза, рака тонкой кишки, менингиомы, рака пищевода, глиомы, рака почечной лоханки, рака почки, рака сердца, рака двенадцатиперстной кишки, злокачественной опухоли мягких тканей, злокачественной опухоли костей, злокачественной лимфомы, злокачественной мезотелиомы, злокачественной меланомы, рака глаз, рака вульвы, рака мочеточников, рака уретры, злокачественной опухоли без выявленного первичного очага, лимфомы желудка, рака желудка, карциноиды желудка, гастроинтестинальной стромальной опухоли, опухоли Вильмса, рака молочной железы, саркомы, рака полового члена, фарингеального рака, хориокарциномы матки, рака шейки матки, рака эндометрия, саркомы матки, рака предстательной железы, метастатического рака костей, метастатического рака головного мозга, средостенного рака, рака прямой кишки, карциноиды прямой кишки, рака влагалища, спинального рака, невринома слухового нерва, рака поджелудочной железы, рака слюнных желез, саркомы Капоши, болезни Паджеты, тонзиллярного рака, плоскоклеточного рака, аденокарциномы легких, рака легких, плоскоклеточного рака легких, рака кожи, рака анального канала, рабдомиобластомы, рака гортани, рака плевры, гематологической злокачественной опухоли и рака вилочковой железы, и раком может быть рак с мутацией, экспрессированной на одной или более, выбранном из группы, состоящей из EGFR, ALK, FAK, FLT3, JAK3, KIT и PLK4.

В этом случае, мутацией EGFR может быть одна или более, выбранная из группы, состоящей из EGFR del19, EGFR del19/T790M, EGFR del19/T790M/C797S, EGFR L858R, EGFR L858R/T790MS и EGFR L858R/T790M/C797S.

В этом случае, мутацией FLT3 может быть одна или более, выбранная из группы, состоящей из FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I) и FLT3(R834Q).

Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения рака, содержащая соединение, представленное формулой (1), его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, может применяться либо путем введения в качестве индивидуального терапевтического средства или путем введения в комбинации с другим используемым противораковым средством.

Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения рака, содержащая соединение, представленное формулой (1), его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, может усиливать противораковый эффект путем введения в комбинации с противораковым средством.

Соединение, представленное формулой (1) согласно настоящему изобретению, показывает относительно слабое ингибирующее действие на активность EGFR в отношении EGFR дикого типа, селективно высокую ингибирующую способность в отношении мутации EGFR и, в частности, высокую ингибирующую способность в отношении EGFR del19/T790M/C797S или EGFR L858R/T790M/C797S, которая является тройной мутацией (смотрите экспериментальный пример 1 и табл. 4).

Соединение, представленное формулой (1), согласно настоящему изобретению показывает селективно высокую ингибирующую способность в отношении мутации EGFR в клеточной линии Ba/F3 и, в частности, высокую ингибирующую способность в отношении EGFR del19, которая является однократной мутацией (смотрите экспериментальный пример 2 и табл. 5).

Соединение, представленное формулой (1), согласно настоящему изобретению показывает селективно превосходную ингибирующую способность в отношении киназы, связанной с раком, в частности FLT3 киназы, которая является киназой, связанной с гематологической злокачественной опухолью, и высокую ингибирующую способность в отношении FLT3 дикого типа, а также FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q), которые являются мутированными формами (смотрите экспериментальный

пример 3 и табл. 6).

Можно видеть, что соединение, представленное формулой (1), согласно настоящему изобретению демонстрирует более низкую жизнеспособность клеток на клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S с тройной мутацией EGFR при введении отдельно, чем обычное лекарственное средство, и показывает заметно сниженную жизнеспособность клеток при введении в комбинации со стандартным лекарственным средством, чем при введении отдельно, и, таким образом, демонстрирует превосходную способность к апоптозу раковых клеток на клеточной линии с тройной мутацией EGFR даже при введении отдельно, а также демонстрирует заметно повышенный противораковый эффект при введении в комбинации со стандартным лекарственным средством. В частности, можно видеть, что соединение, представленное формулой (1) согласно настоящему изобретению, показывает, что жизнеспособность клеток снижается по меньшей мере на 20%, чем при введении бригатиниба, который является обычным применяемым лекарственным средством, в комбинации со стандартным лекарственным средством, и, таким образом, демонстрирует более высокий противоопухолевый эффект, чем бригатиниб (см. экспериментальный пример 4 и фиг. 1-4).

Можно видеть, что соединение, представленное формулой (1), согласно настоящему изобретению показывает зависимость от концентрации активность в pERK, pAKT, pS6, который показывает субсигнал EGFR, даже при введении отдельно, а также показывает более высокую активность при введении в комбинации со стандартным лекарственным средством. В частности, видно, что соединение, представленное формулой (1), согласно настоящему изобретению показывает более высокую активность, чем при введении бригатиниба, который является обычно используемым лекарственным средством, в комбинации со стандартным лекарственным средством, и, таким образом, показывает более хороший противораковый эффект, чем бригатиниб (см. экспериментальный пример 4 и фиг. 5-7).

Поэтому соединение, представленное формулой (1), согласно настоящему изобретению показывает высокую ингибирующую способность в отношении мутации EGFR, и, таким образом, может эффективно применяться для лечения рака с EGFR мутацией, как, например, EGFR del19, EGFR del19/T790M, EGFR del19/T790M/C797S, EGFR L858R, EGFR L858R/T790M, EGFR L858R/T790M/C797S и тому подобное, в частности соединение, представленное формулой (1) согласно настоящему изобретению показывает заметно более высокую ингибирующую способность в отношении EGFR cdel19/T790M/C797S или EGFR L858R/T790M/C797S, которая является тройной мутацией, и, таким образом, может эффективно применяться для лечения рака с EGFR del19/T790M/C797S или EGFR L858R/T790M/C797S.

Кроме того, соединение, представленное формулой (1), согласно настоящему изобретению показывает высокую ингибирующую способность в отношении FLT3 и ее мутации, как, например, FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), или FLT3(R834Q), и, таким образом, может эффективно применяться для лечения рака, связанного с активностью FLT3 или мутированной формы FLT3, в частности гематологической злокачественной опухоли.

Кроме того, соединение, представленное формулой (1), согласно настоящему изобретению показывает синергетический эффект при введении в комбинации со стандартным лекарственным средством, и, таким образом, может эффективно применяться при введении в комбинации со стандартным лекарственным средством.

Соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемая соль может вводиться в различных пероральных и парентеральных составах при клиническом применении. Его получают с использованием разбавителей или вспомогательных средств, таких как наполнители, объемобразующие агенты, связующие, смачивающие агенты, разрыхлители, поверхностно-активные вещества и тому подобное, которые обычно используются в составе. Твердые составы для перорального введения включают таблетки, пилюли, порошки, гранулы, капсулы и тому подобное. Эти твердые составы готовят путем смешивания по меньшей мере одного или нескольких вспомогательных средств, например крахмала, карбоната кальция, сахарозы или лактозы, желатина и тому подобного с одним или несколькими соединениями. Кроме того, в дополнение к простым вспомогательным средствам также используются смазывающие средства, такие как стеарат магния, тальк и тому подобное. Жидкие составы для перорального введения включают суспензии, пероральные растворы, эмульсии, сиропы и тому подобное. В дополнение к простым разбавителям, таким как вода и жидкий парафин, которые обычно используются, могут быть включены различные вспомогательные средства, например смачивающие агенты, подслащивающие агенты, отдушки, консерванты и тому подобное. Составы для парентерального введения включают стерилизованные водные растворы, неводные растворители, суспензии, эмульсии. Пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат и тому подобное, могут использоваться в качестве неводных растворителей, суспендирующих растворителей.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, может вводиться парентерально, а парентеральное введение осуществляют инфузионными методами, подкожной инъекцией, внутривенной инъекцией, внутримышечной инъекцией или внутригрудной инъекцией.

В этом случае для составления составов для парентерального введения соединения, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль смешивают со стабилизатором или буфером в воде для приготовления раствора или суспензии, и его можно получить в ампуле или флаконе с единичной лекарственной формой. Композиция может быть стерилизована и/или содержать консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты или ускорители эмульгирования, адъюванты, такие как соли и/или буферы для регулирования осмотического давления и тому подобное, и другие терапевтически полезные вещества, и может быть составлена в соответствии с обычным методом смешивания, грануляции или методом нанесения покрытия.

Композиции для перорального введения включают, например, таблетки, пилюли, твердые/мягкие капсулы, растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, гранулы, эликсиры, пудры и тому подобное. Эти составы содержат, в дополнение к активному ингредиенту, разбавители (например, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза и/или глицин) и глиданты (например, кремнезем, тальк, стеариновая кислота и соль магния или кальция и/или полиэтиленгликоль). Таблетки могут содержать связующие вещества, такие как силикат магния и алюминия, крахмальная паста, желатин, метилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза и/или поливинилпирролидон и тому подобное, и могут содержать, когда это целесообразно, разрыхлители, такие как крахмал, агар, альгиновая кислота или ее натриевая соль и тому подобное, или шипучие смеси и/или абсорбенты, красители, ароматизаторы и подсластители.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает лечебный функциональный пищевой продукт для профилактики или облегчения рака, содержащий соединение, представленное формулой (1), его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Раком является один или более, выбранный из группы, состоящей из псевдомиксомы, внутрипеченочной холангиокарциномы, гепатобластомы, рака печени, рака щитовидной железы, рака толстой кишки, рака яичек, миелодиспластического синдрома, глиобластомы, рака ротовой полости, рака губы, грибкового микоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, базальноклеточной карциномы, эпителиального рака яичников, эмбриональной карциномы яичника, рака молочной железы мужчин, рака головного мозга, аденомы гипофиза, множественной миеломы, рака желчного пузыря, холангиокарциномы, колоректального рака, хронического миелоидного лейкоза, хронического лимфатического лейкоза, ретинобластомы, хориоидальной меланомы, рака фатеровой ампулы, рака мочевого пузыря, перитонеального рака, рака паращитовидных желез, рака надпочечников, рака носовой полости и возле носовой полости, немелкоклеточного рака легких, рака языка, астроцитомы, мелкоклеточного рака легких, детского рака головного мозга, детской лимфомы, детского лейкоза, рака тонкой кишки, менингиомы, рака пищевода, глиомы, рака почечной лоханки, рака почки, рака сердца, рака двенадцатиперстной кишки, злокачественной опухоли мягких тканей, злокачественной опухоли костей, злокачественной лимфомы, злокачественной мезотелиомы, злокачественной меланомы, рака глаз, рака вульвы, рака мочеочечников, рака уретры, злокачественной опухоли без выявленного первичного очага, лимфомы желудка, рака желудка, карциноида желудка, гастроинтестинальной стромальной опухоли, Опухоли Вильмса, рака молочной железы, саркомы, рака полового члена, фарингеального рака, хориокарциномы матки, рака шейки матки, рака эндометрия, саркомы матки, рака предстательной железы, метастатического рака костей, метастатического рака головного мозга, средостенного рака, рака прямой кишки, карциноида прямой кишки, рака влагалища, спинального рака, невриномы слухового нерва, рака поджелудочной железы, рака слюнных желез, саркомы Капоши, болезни Педжеты, тонзиллярного рака, плоскоклеточного рака, аденокарциномы легких, рака легких, плоскоклеточного рака легких, рака кожи, рака анального канала, рабдомиобластомы, рака гортани, рака плевры и рака вилочковой железы; и более предпочтительно, раком может быть рак с мутацией в одном или нескольких, выбранном из группы, состоящей из EGFR, ALK, FAK, FLT3, JAK3, KIT и PLK4.

Соединение, представленное формулой (1) согласно настоящему изобретению показывает высокую ингибирующую способность на мутацию EGFR, и, таким образом, может быть добавлено в лечебные функциональные пищевые продукты, такие как продукты питания, напитки и тому подобное, в качестве композиции лечебного функционального пищевого продукта для профилактики или облегчения рака, в частности рака с EGFR мутацией.

Соединение, представленное формулой (1) согласно настоящему изобретению, может быть добавлено в продукты питания как таковые или может использоваться с другими продуктами питания или пищевыми ингредиентами и может быть надлежащим образом использовано в соответствии с общепринятыми способами. Количество смешиваемого активного ингредиента может быть подходящим образом определено в зависимости от цели его использования (для предотвращения или улучшения). Как правило, количество соединения в лечебных пищевых продуктах может быть добавлено в количестве от 0,1 до 90 мас.ч. от общей массы пищи. Тем не менее, количество может быть меньше, чем указанный выше диапазон в случае длительного приема для здоровья и гигиены или для регулирования здоровья, и активный ингредиент также может использоваться в количестве, превышающем вышеуказанный диапазон, потому что нет никаких проблем в отношении безопасности.

Кроме того, композиция лечебного функционального пищевого продукта согласно настоящему изобретению может содержать, помимо вышеуказанного соединения в качестве основного ингредиента,

в указанном соотношении, другие ингредиенты, которые конкретным образом не ограничены. Композиция лечебного функционального пищевого продукта согласно настоящему изобретению может содержать различные вкусовые добавки или природные углеводы и тому подобное в качестве дополнительных ингредиентов, как в обычных напитках. Примерами вышеупомянутых природных углеводов являются обычные сахара, такие как моносахариды, например глюкоза, фруктоза и тому подобное; дисахариды, например мальтоза, сахароза и тому подобное; и полисахариды, например декстрин, циклодекстрин и тому подобное, и сахарные спирты, такие как ксилит, сорбит, эритрит и тому подобное. В качестве ароматизаторов в дополнение к описанным выше могут быть эффективно использованы натуральные ароматизаторы (тауматин, экстракт стевии (например, ребаудиозид А, глицирризин и тому подобное) и синтетические ароматизаторы (сахарин, аспартам и тому подобное). Содержание природного углевода обычно составляет от 1 до 20 г на 100 г композиции согласно настоящему изобретению, предпочтительно от 5 до 12 г.

Кроме того, соединение, представленное формулой (1), согласно настоящему изобретению может содержать, помимо описанных выше, различные питательные вещества, витамины, минералы (электролиты), ароматизаторы, такие как синтетические ароматизаторы и натуральные ароматизаторы и тому подобное, красители и усилители (сыр, шоколад и тому подобное), пектиновые кислоты и их соли, альгиновые кислоты и их соли, органические кислоты, защитные коллоидные загустители, регуляторы pH, стабилизаторы, консерванты, глицерин, спирт, газообразующие агенты, используемые в газированных напитках, и тому подобное. Кроме того, соединение, представленное формулой (1), согласно настоящему изобретению может содержать фруктовую мякоть для получения натурального фруктового сока, а также напитка фруктового сока и овощного напитка.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ для профилактики или лечения рака, включающий стадию введения фармацевтической композиции или композиции лечебного функционального пищевого продукта, содержащей соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента субъекту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции или композиции лечебного функционального пищевого продукта, содержащей соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль, для профилактики или лечения рака.

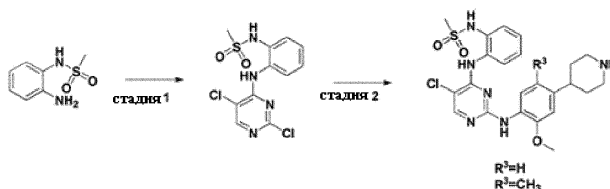
Варианты осуществления изобретения

Далее настоящее изобретение будет подробно описано с помощью примеров и экспериментальных примеров.

Тем не менее, следующие примеры и экспериментальные примеры являются только иллюстрациями настоящего изобретения, и содержания согласно настоящему изобретению не ограничиваются следующими примерами и экспериментальными примерами.

Соединения примеров 1 и 2 получили согласно примеру реакции 1 ниже.

Пример реакции 1



где $R^3=H$ указывает соединение примера 1 и $R^3=CH_3$ указывает соединение примера 2.

Пример 1. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение N-(2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

N-(2-Аминофенил)метансульфонамид (18.6 мг, 0.1 ммоль), 2,4,5-трихлорпиримидин (14 мкл, 0.12 ммоль), и DIPEA (диизопропилэтиламин, 38 мкл, 0.22 ммоль) смешивали с изопропиловым спиртом (1 мл). Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали всю ночь при 60°C. Вышеуказанную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 5:1) с получением N-(2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (15 мг, твердое вещество белого цвета) с выходом 42%.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8.38 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.08 (s, 3H); LC-MS вычислила $C_{11}H_{10}Cl_2N_4O_2S$ 332.0, обнаружила 333.0 ($M+H^+$).

Стадия 2. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

К н-бутанолу (1 мл) N-(2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (5.0 мг, 0.015 ммоль) и трет-бутил 4-(4-амино-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилату (5.0 мг, 0.016 ммоль) добавляли раствор диоксана (0.15 мл, 0.012 ммоль) и 0.08 Н HCl. Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали всю ночь при 95°C. Вышеуказанную смесь концентрировали при пониженном давлении, и

остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (2.2 мг, твердое вещество белого цвета) с выходом 30%.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.70 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53 (d, $J=12.6$ Гц, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H); LC-MS вычислила $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ 502.2, обнаружила 503.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

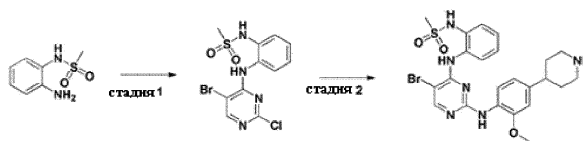
Пример 2. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-5-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано в примере 1 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-5-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (28 мг, 30%).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.57 (dd, $J=7.8, 1.5$ Гц, 1H), 7.43 (td, $J=7.8, 1.5$ Гц, 1H), 7.36 (td, $J=7.8, 1.5$ Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.55 (d, $J=12.6$ Гц, 2H), 3.27-3.14 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 4H); LC-MS вычислила $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ 516.2, обнаружила 516.8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение примера 3 было получено согласно примеру реакции 2 ниже.

Пример реакции 2



Пример 3. Получение N-(2-((5-бром-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение N-(2-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (25 мг, 30%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 8.03 (dd, $J=8.3, 1.0$ Гц, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.08 (s, 3H); LC-MS вычислила $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrClN}_4\text{O}_2\text{S}$ 375.9, обнаружила 376.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

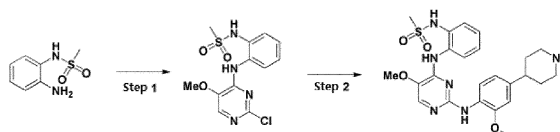
Стадия 2. Получение N-(2-((5-бром-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((5-бром-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (13 мг, 37%).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.42 (dd, $J=7.8, 1.3$ Гц, 1H), 7.33-7.21 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.61 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (d, $J=12.7$ Гц, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 4H); LC-MS вычислила $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrN}_6\text{O}_3\text{S}$ 546.1, обнаружила 546.7 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение примера 4 было получено согласно примеру реакции 3 ниже.

Пример реакции 3



Пример 4. Получение N-(2-((5-метокси-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение N-(2-((2-хлор-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((2-хлор-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (6 мг, 8%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=7.9, 0.8$ Гц, 1H), 7.38 (td, $J=7.4, 1.0$ Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.08 (s, 3H); LC-MS вычислила $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ 328.0, обнаружила 328.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

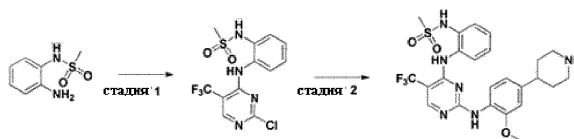
Стадия 2. Получение N-(2-((5-метокси-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((5-метокси-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (5.5 мг, 58%).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7.87-7.84 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 6.98 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 6.78 (dd, $J=8.3, 1.5$ Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.21-1.90 (m, 4H); LC-MS вычислила $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 498.2, обнаружила 498.8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение примера 5 было получено согласно примеру реакции 4 ниже.

Пример реакции 4



Пример 5. Получение N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение N-(2-((2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (199 мг, 18%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.46-7.28 (m, 3H), 6.27 (br s, 1H), 3.05 (s, 3H); LC-MS вычислила $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 366.0, обнаружила 366.8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

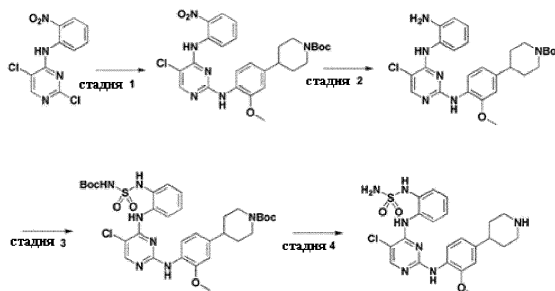
Стадия 2. Получение N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (15 мг, 31%).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.48 (dd, $J=7.8, 1.8$ Гц, 1H), 7.42-7.29 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (dd, $J=10.2, 3.3$ Гц, 2H), 3.11 (td, $J=12.9, 3.3$ Гц, 2H), 2.89-2.85 (m, 4H), 2.04-1.81 (m, 4H); LC-MS вычислила $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 536.2, обнаружила 536.8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение примера 6 было получено согласно примеру реакции 5 ниже.

Пример реакции 5



Пример 6. Получение 4-(4-((5-хлор-4-((2-сульфамойламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидина.

Стадия 1. Получение трет-бутил 4-(4-((5-хлор-4-((2-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата.

К н-бутанолу (10 мл) 2,5-дихлор-N-(2-нитрофенил)пиримидин-4-амин (1.0 г, 3.5 ммоль) и трет-бутил 4-(4-амино-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилату (1.1 г, 3.5 ммоль) добавляли раствор 1,4-диоксана (0.7 мл, 2.8 ммоль) и 4 Н HCl. Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали всю ночь при 95°C. Вышеуказанный реагент концентрировали при пониженном давлении. К остаточному раствору, концентрированному при пониженном давлении, добавляли CH_2Cl_2 (10 мл), и ди-трет-бутил дикарбонат (1.2 г, 5.3 ммоль) и Et_3N (0.98 мл, 7.0 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Вышеуказанную смесь разбавили метиленхлоридом (200 мл), промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл), и затем промыли водой (100 мл). Вышеуказанный органический слой высушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 4-(4-((5-хлор-4-((2-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (1.0 г) с выходом 57%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10.61 (s, 1H), 8.95 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.29 (dd, $J=8.4, 1.4$ Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 2H), 4.31-4.25 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.83 (t, $J=12.2$ Гц, 2H), 2.65 (dt, $J=12.1, 3.4$ Гц, 1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.72-7.62 (m, 2H), 1.51 (s, 9H); LC-MS вычислила $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_5$ 554.2, обнаружила 555.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 2. Получение трет-бутил 4-(4-((4-(2-аминофенил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата.

трет-Бутил 4-(4-((5-хлор-4-((2-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилат (1.4 г, 2.4 ммоль), полученный на стадии 1 выше, порошок железа (0.68 г, 12 ммоль), и NH_4Cl (0.65 г, 12 ммоль) добавляли к THF/ H_2O (1:1, 24 мл). Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C. После завершения реакции, вышеуказанную реакционную смесь отфильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Вышеуказанный остаток промыли водой и отфильтровали с получением трет-бутил 4-(4-((4-((2-аминофенил)амино)-5-хлорпиримидин-2-

ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (0.50 г) с выходом 53% без отдельного процесса очистки.

LC-MS вычислила $C_{27}H_{33}ClN_6O_3$ 524.2, обнаружила 525.0 ($M+H^+$).

Стадия 3. Получение трет-бутил 4-(4-((4-((2-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)амино)фенил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата.

К безводному раствору метиленхлорида (1 мл) и хлорсульфонилозианата (8.7 мкл, 0.1 ммоль) добавляли по каплям безводный раствор метиленхлорида (1 мл) и трет-бутанола (9.5 мкл, 0.1 ммоль) при 0°C. Вышеуказанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, и Et_3N (16 мкл, 0.11 ммоль) добавляли и перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Вышеуказанный реакционный раствор добавляли медленно при 0°C к раствору метиленхлорида (1 мл) и трет-бутил 4-(4-((4-((2-аминофенил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (26 мг, 0.05 ммоль), полученного на стадии 2 выше. Вышеуказанную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Вышеуказанную реакционную смесь разбавили метиленхлоридом (20 мл) и промыли водой (10 мл). Вышеуказанный органический слой высушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очистили посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 5:1) с получением трет-бутил 4-(4-((4-((2-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)амино)фенил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (17 мг, твердое вещество белого цвета) с выходом 49%.

1H ЯМР (300 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 8.13 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.71 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.67 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.08 (d, $J=12.3$ Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 1H), 1.74 (d, $J=12.3$ Гц, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (s, 9H); LC-MS вычислила $C_{32}H_{42}ClN_7O_7S$ 703.3, обнаружила 704.8 ($M+H^+$).

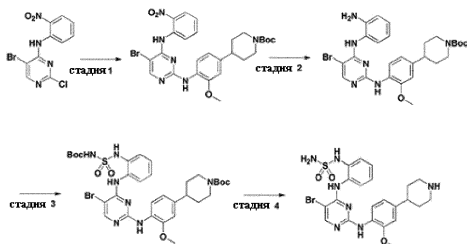
Стадия 4. Получение 4-(4-((5-хлор-4-((2-(сульфамоиламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидина.

CH_2Cl_2 /трифторуксусной кислоты (1:1, 1 мл) трет-бутил 4-(4-((4-((2-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)амино)фенил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилат (4 мг, 0.006 ммоль), полученный на стадии 3 выше, перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. К вышеуказанной реакционной смеси добавляли 1,4-диоксан (10 мкл) 4 Н HCl . Вышеуказанную реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 4-(4-((5-хлор-4-((2-(сульфамоиламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидина (4.2 мг, твердое вещество белого цвета) с количественным выходом.

1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.39-7.27 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (d, $J=12.3$ Гц, 2H), 3.16 (t, $J=12.0$ Гц, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H); LC-MS вычислила $C_{22}H_{26}ClN_7O_3S$ 503.2, обнаружила 503.8 ($M+H^+$).

Соединение примера 7 было получено согласно примеру реакции 6 ниже.

Пример реакции 6



Пример 7. Получение 4-(4-((5-бром-4-((2-(сульфамоиламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидина.

Стадия 1. Получение трет-бутил 4-(4-((5-бром-4-((2-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 6 выше, осуществили получение трет-бутил 4-(4-((5-бром-4-((2-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилат (68 мг, 58%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10.52 (s, 1H), 8.90 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (dd, $J=8.4$, 1.0 Гц, 1H), 8.12 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.62 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.78-6.76 (m, 2H), 4.27 (d, $J=11.2$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.82 (t, $J=12.3$ Гц, 2H), 2.68-2.60 (m, 1H), 1.85 (d, $J=12.3$ Гц, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); LC-MS вычислила $C_{27}H_{31}BrN_6O_5$ 598.2, обнаружила 599.7 ($M+H^+$).

Стадия 2. Получение трет-бутил 4-(4-((4-((2-аминофенил)амино)-5-бромпиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 6 выше, осуществили получение трет-бутил 4-(4-((4-((2-аминофенил)амино)-5-бромпиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 94%).

LC-MS вычислила $C_{27}H_{33}BrN_6O_3$ 568.2, обнаружила 569.8 ($M+H^+$).

Стадия 3. Получение трет-бутил 4-(4-((5-бром-4-((2-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамойл)амино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата.

Таким же образом, как описано на стадии 3 примера 6 выше, осуществили получение трет-бутил 4-(4-((5-бром-4-((2-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамойл)амино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 70%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.34 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.27 (t, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 4.22 (d, $J=13.0$ Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 1.81 (d, $J=12.3$ Гц, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.49 (s, 9H); LC-MS вычислила $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{BrN}_7\text{O}_7\text{S}$ 747.2, обнаружила 749.6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

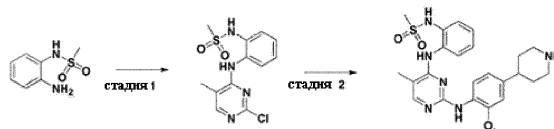
Стадия 4. Получение 4-(4-((5-бром-4-((2-(сульфамойламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидина.

Таким же образом, как описано на стадии 4 примера 6 выше, осуществили получение 4-(4-((5-бром-4-((2-(сульфамойламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидина (24 мг, количественный выход).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.53-7.27 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (d, $J=12.3$ Гц, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.10 (d, $J=13.4$ Гц, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H); LC-MS вычислила $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrN}_7\text{O}_3\text{S}$ 547.1, обнаружила 547.7 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение примера 8 было получено согласно примеру реакции 7 ниже.

Пример реакции 7



Пример 8. Получение N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино))-5-метилпиримидин-4-иламино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение N-(2-((2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид с выходом 26%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.37 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (sd, $J=0.9$ Гц, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.17 (sd, $J=0.9$ Гц, 1H); LC-MS вычислила $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ 312.0, обнаружила 312.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

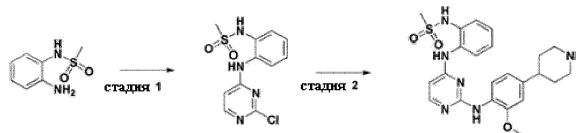
Стадия 2. Получение N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино))-5-метилпиримидин-4-иламино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино))-5-метилпиримидин-4-иламино)фенил)метансульфонамида с выходом 65%.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 9.54 (br s, 1H), 9.49 (br s, 1H), 9.26 (sd, $J=3.6$ Гц, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=8.4$, 3.3 Гц, 1H), 7.45 (dd, $J=8.4$, 3.0 Гц, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.52 (sd, $J=5.7$ Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (d, $J=12.6$ Гц, 2H), 3.05-2.76 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 4H); LC-MS вычислила $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 482.2, обнаружила 483.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение примера 9 было получено согласно примеру реакции 8 ниже.

Пример реакции 8



Пример 9. Получение N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-иламино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение N-(2-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (твердое вещество белого цвета) с выходом 47%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.12 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.67 (d, $J=5.7$ Гц, 1H), 2.97 (s, 3H); LC-MS вычислила $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ 298.0, обнаружила 298.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 2. Получение N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-иламино)фенил)метансульфонамида.

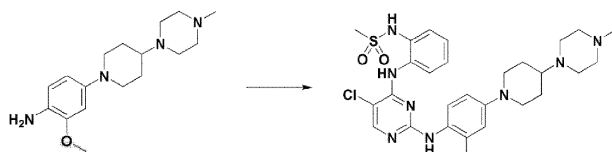
Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида с выходом 65%.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 10.27 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.78 (d, $J=10.8$ Гц, 1H), 8.59 (d,

$J=10.8$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.36-7.21 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.66 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.47 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (d, $J=12.6$ Гц, 2H), 3.06-2.95 (m, 5H), 2.87-2.79 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 4H); LC-MS вычислила $C_{23}H_{28}N_6O_3S$ 468.2, обнаружила 469.0 ($M+H^+$).

Соединение примера 10 было получено согласно примеру реакции 9 ниже.

Пример реакции 9



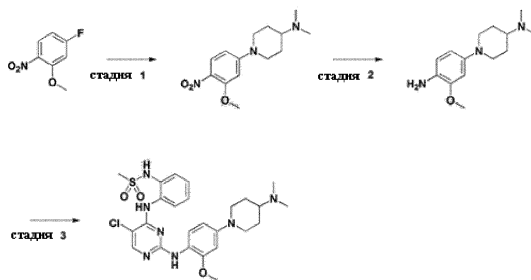
Пример 10. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (51.3 мг, 57%).

1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.74 (dd, $J=7.4$, 2.2 Гц, 1H), 7.53 (dd, $J=7.4$, 2.1 Гц, 1H), 7.48 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.43 (td, $J=7.4$, 1.9 Гц, 1H), 7.36 (td, $J=7.5$, 1.9 Гц, 1H), 6.92 (sd, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.67 (dd, $J=8.9$, 2.5 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (d, $J=12.4$ Гц, 2H), 3.43 (br s, 4H), 3.24-3.04 (m, 7H), 2.96 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.19 (d, $J=12.7$, 2H), 1.99-1.86 (m, 2H); LC-MS вычислила $C_{28}H_{37}ClN_8O_3S$ 600.2, обнаружила 601.0 ($M+H^+$).

Соединение примера 11 было получено согласно примеру реакции 10 ниже.

Пример реакции 10



Пример 11. Получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение 1-(3-метокси-4-нитрофенил)-N,N-диметилпиперидин-4-амин.

Реакционную пробирку, содержащую DMF (30 мл) смеси 4-фтор-2-метокси-1-нитробензола (5.00 г, 29.22 ммоль), N,N-диметилпиперидин-4-амина (6.53 г, 35.06 ммоль), и K_2CO_3 (6.06 г, 43.83 ммоль) закрыли колпачком, покрытым тефлоном, и вышеуказанную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Вышеуказанную смесь концентрировали при пониженном давлении. Вышеуказанную реакционную смесь разбавили этилацетатом (300 мл), промыли водой (100 мл), и затем промыли солевым раствором (100 мл). Остаток очистили посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1) с получением 1-(3-метокси-4-нитрофенил)-N,N-диметилпиперидин-4-амин (9.73 г, твердое вещество бледно-желтого цвета) с выходом 99%.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 6.42 (dd, $J=9.4$, 2.6 Гц, 1H), 6.31 (sd, $J=2.5$ Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (d, $J=13.0$ Гц, 2H), 2.97 (td, $J=12.3$, 2.8 Гц, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.95 (d, $J=13.0$ Гц, 2H), 1.58 (qd, $J=11.9$, 4.0 Гц, 2H); LC-MS вычислила $C_{14}H_{21}N_3O_3$ 279.2, обнаружила 280.0 ($M+H^+$).

Стадия 2. Получение 1-(4-амино-3-метоксифенил)-N,N-диметилпиперидин-4-амина.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 6 выше, осуществили получение 1-(4-амино-3-метоксифенил)-N,N-диметилпиперидин-4-амина (8.50 мг, 96%).

LC-MS вычислила $C_{14}H_{24}N_3O$ 249.2, обнаружила 250.0 ($M+H^+$).

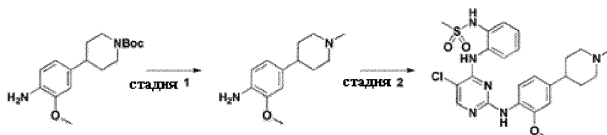
Стадия 3. Получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (46.7 мг, 57%).

1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=7.5$, 2.0 Гц, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.25 (d, $J=8.7$, 1H), 6.70 (sd, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.50 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 3.90 (d, $J=12.8$ Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 8H), 2.25 (d, $J=12.1$ Гц, 1H), 1.93-1.79 (m, 2H); LC-MS вычислила $C_{25}H_{32}ClN_7O_3S$ 545.2, обнаружила 546.0 ($M+H^+$).

Соединение примера 12 было получено согласно примеру реакции 11 ниже.

Пример реакции 11



Пример 12. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение 2-метокси-4-(1-метилпиперидин-4-ил)анилина.

К суспензии тетрагидрофурана (18 мл) и тетрагидроалюмината лития (619.3 мг, 16.3 ммоль) добавляли тетрагидрофуран (18 мл) трет-бутил 4-(4-амино-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1.63 ммоль) при 0°C. Вышеуказанную реакционную пробирку закрыли колпачком, покрытым тефлоном, и вышеуказанную реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 90°C. Вышеуказанную реакционную смесь охладили, Na₂SO₄·10H₂O (3 г) медленно добавили, и его перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Вышеуказанную смесь отфильтровали и промыли дихлорметаном. Вышеуказанный органический слой высушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением 2-метокси-4-(1-метилпиперидин-4-ил)анилина (319.4 мг, твердое вещество коричневого цвета) с выходом 89%.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 6.68-6.64 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 4H); LC-MS вычислила C₁₃H₂₀N₂O 220.2, обнаружила 221.1 (M+H⁺).

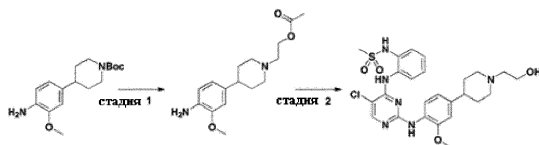
Стадия 2. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (55.1 мг, 71%).

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.75 (dd, J=7.4, 2.2 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.41-7.31 (m, 2H), 6.92 (sd, J=1.8 Гц, 1H), 6.69 (d, J=8.6 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (d, J=12.2 Гц, 1H), 3.15 (td, J=12.1, 3.1 Гц, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.11 (d, J=14.2 Гц, 2H), 2.03-1.89 (m, 2H); LC-MS вычислила C₂₄H₂₉ClN₆O₃S 516.2, обнаружила 516.9 (M+H⁺).

Соединение примера 13 было получено согласно примеру реакции 12 ниже.

Пример реакции 12



Пример 13. Получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение 2-(4-(4-амино-3-метоксифенил)пиперидин-1-ил)этилацетата.

CH₂Cl₂/трифторуксусной кислоты (1:1, 1 мл) трет-бутил 4-(4-амино-3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилат 30 (300 мг, 0.98 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Вышеуказанный реагент концентрировали при пониженном давлении. К раствору ацетонитрила (10 мл) вышеуказанного остатка добавляли 2-бромэтилацетат (140 мкл, 1.22 ммоль) и карбонат калия (1.00 г, 7.83 ммоль) в течение 4 ч при 95°C. Вышеуказанную смесь концентрировали при пониженном давлении. Вышеуказанную реакционную смесь разбавили этилацетатом (100 мл) и промыли водой (50 мл). Остаток очистили посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) с получением 2-(4-(4-амино-3-метоксифенил)пиперидин-1-ил)этилацетата (125.8 мг, масло бледно-желтого цвета) с выходом 44%.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6.66 (m, 3H), 4.23 (t, J=6.1 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (br s, 2H), 3.04 (dt, J=11.3, 2.8 Гц, 2H), 2.67 (t, J=6.0 Гц, 2H), 2.40 (tt, J=10.3, 5.1 Гц, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 4H); LC-MS вычислила C₁₆H₂₄N₂O₃ 292.2, обнаружила 293.0 (M+H⁺).

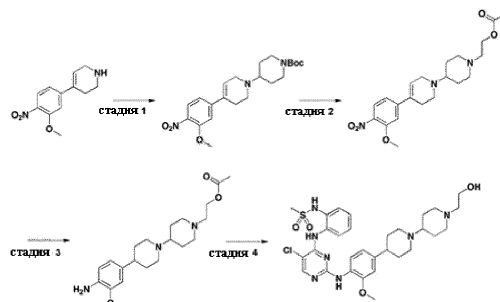
Стадия 2. Получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (74 мг, 61%).

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.74 (dd, J=7.5, 2.0 Гц, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 6.93 (sd, J=1.8 Гц, 1H), 6.70 (d, J=8.3 Гц, 1H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (d, J=12.5 Гц, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.16 (td, J=12.6, 3.6 Гц, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.14-1.97 (m, 4H); LC-MS вычислила C₂₅H₃₁ClN₆O₄S 546.2, обнаружила 547.4 (M+H⁺).

Соединение примера 14 было получено согласно примеру реакции 13 ниже.

Пример реакции 13



Пример 14. Получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(1'-(2-гидроксиэтил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение трет-бутил 4-(4-(3-метокси-4-нитрофенил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

4-(3-Метокси-4-нитрофенил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин (1.29 г, 5.51 ммоль), 1-вос-4-пиперидон (2.19 г, 11.01 ммоль), 1 М раствор дихлорметана (170 мкл, 17.62 ммоль) уксусной кислоты и 1,2-дихлорэтан (20 мл) триэтиламина (730 мкл, 5.23 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, и затем добавляли триацетоксигорбидрид натрия (1.75 г, 8.26 ммоль). Вышеуказанную реакцию смесь перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Вышеуказанную смесь разбавляли метиленхлоридом (200 мл), промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл) и затем промыли водой (100 мл). Вышеуказанный органический слой высушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме, и остаток очистили посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) с получением трет-бутил 4-(4-(3-метокси-4-нитрофенил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1.11 г, твердое вещество бледно-коричневого цвета) с выходом 50%.

LC-MS вычислила $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ 417.2, обнаружила 418.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 2. Получение 2-(4-(4-(4-амино-3-метоксифенил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-ил)пиперидин-1-ил)этилацетат.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 13 выше, осуществили получение 2-(4-(4-(4-амино-3-метоксифенил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-ил)пиперидин-1-ил)этилацетат (536.6 мг, 50%).

LC-MS вычислила $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$, 403.2, обнаружила 404.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 3. Получение 2-(4-(4-(4-амино-3-метоксифенил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)этилацетат.

К метанольному раствору (10 мл) 2-(4-(4-(4-амино-3-метоксифенил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-ил)пиперидин-1-ил)этилацетата (536.6 мг, 1.33 ммоль) добавляли 10% Pd/C (палладий на активированном угле, 141.5 мг, 1.33 ммоль). Вышеуказанную реакцию смесь перемешивали всю ночь в атмосфере водорода. Фильтрат, отфильтрованный через целит, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(4-(4-амино-3-метоксифенил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)этилацетата (399.9 мг, смола коричневого цвета) с выходом 80% без отдельного процесса очистки.

LC-MS вычислила $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ 375.3, обнаружила 376.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

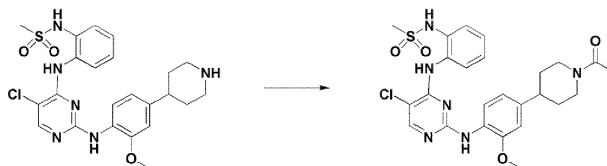
Стадия 4. Получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(1'-(2-гидроксиэтил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(1'-(2-гидроксиэтил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (3.4 мг, 4%).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.38 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.53 (dd, $J=7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.70 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 3.93-3.84 (m, 7H), 3.72 (d, $J=11.7$ Гц, 2H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 4H), 2.94-2.86 (m, 4H), 2.48 (d, $J=13.0$ Гц, 2H), 2.22-2.06 (m, 7H); LC-MS вычислила $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ 629.3, обнаружила 630.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение примера 15 было получено согласно примеру реакции 14 ниже.

Пример реакции 14



Пример 15. Получение N-(2-((2-((4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

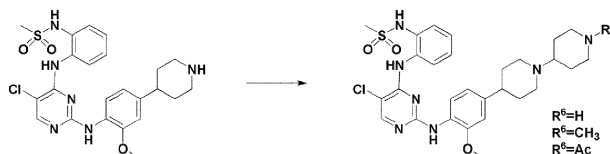
К раствору дихлорметана (2 мл) N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (40 мг, 0.07 ммоль) добавили триэтиламин (20

мкл, 0.14 ммоль) и уксусный ангидрид (10 мкл, 0.07 ммоль) при 0°C. Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Вышеуказанную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-((2-((4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (12.7 мг, твердое вещество белого цвета) с выходом 34%.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=7.7, 1.9 Гц, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.70 (d, J=8.2 Гц, 1H), 4.68 (d, J=13.2 Гц, 1H), 4.05 (d, J=13.6 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.24 (t, J=12.1 Гц, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.87-2.66 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (t, J=13.7 Гц, 2H), 1.76-1.51 (m, 2H); LC-MS вычислила C₂₅H₂₉ClN₆O₄S 544.2, обнаружила 545.0 (M+H⁺).

Соединения примеров 16-18 получили согласно примеру реакции 15 ниже.

Пример реакции 15



где R⁶=H указывает соединение примера 16, R⁶=CH₃ указывает соединение примера 17 и R⁶=Ac указывает соединение примера 18.

Пример 16. Получение N-(2-((2-((4-([1,4'-би-пиперидин]-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

N-(2-(5-Хлор-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид (24.4 мг, 0.04 ммоль), 1-вос-4-пиперидон (16.9 мг, 0.08 ммоль), 1 М раствор дихлорметана (120 мкл, 0.12 ммоль) уксусной кислоты, и 1,2-дихлорэтан (1 мл) триэтиламина (10 мкл, 0.04 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, и затем добавляли раствор триацетоксиборгидрида натрия (12.7 мг, 0.06 ммоль). Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Вышеуказанную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли CH₂Cl₂/трифторуксусную кислоту (1:1, 1 мл), и ее перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Вышеуказанную реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-((2-((4-([1,4'-би-пиперидин]-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (9.4 мг, твердое вещество красного цвета) с выходом 51%.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.12 (sd, J=1.6 Гц, 1H), 6.99 (dd, J=8.2, 1.6 Гц, 1H), 4.39 (d, J=13.4 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.74-3.58 (m, 1H), 3.52 (d, J=13.0 Гц, 2H), 3.21 (t, J=13.0 Гц, 2H), 3.10 (t, J=13.6 Гц, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.23 (d, J=13.5 Гц, 2H), 2.08-1.97 (m, 4H), 1.84-1.71 (m, 2H); LC-MS вычислила C₂₈H₃₆ClN₇O₃S 585.2, обнаружила 586.0 (M+H⁺).

Пример 17. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(1'-метил-[1,4'-би-пиперидин]-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 16 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(1'-метил-[1,4'-би-пиперидин]-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (73.3 мг, 88%).

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.72 (dd, J=7.8, 1.7 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=7.8, 1.7 Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.40 (td, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.34 (td, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 6.94 (sd, J=1.8 Гц, 1H), 6.69 (d, J=8.2 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (d, J=11.9 Гц, 4H), 3.66-3.53 (m, 1H), 3.27-3.09 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.47 (d, J=13.4 Гц, 2H), 2.24-2.06 (m, 6H); LC-MS вычислила C₂₉H₃₈ClN₇O₃S 599.2, обнаружила 600.0 (M+H⁺).

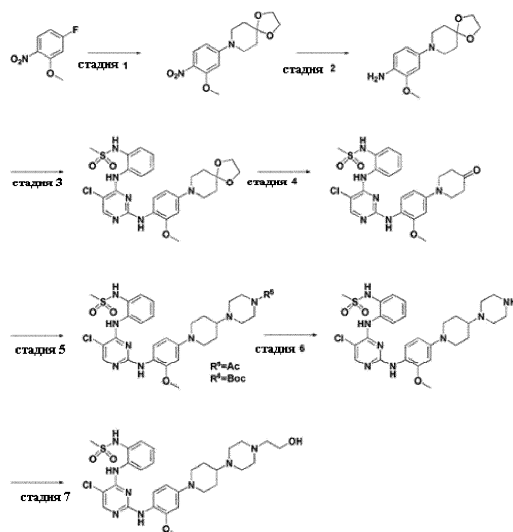
Пример 18. Получение N-(2-((2-((4-(1'-ацетил-[1,4'-би-пиперидин]-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 16 выше, осуществили получение N-(2-((2-((4-(1'-ацетил-[1,4'-би-пиперидин]-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (40.2 мг, 46%).

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.75 (dd, J=7.2, 2.3 Гц, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.68 (d, J=9.5 Гц, 1H), 4.74 (d, J=13.6 Гц, 1H), 4.13 (d, J=13.9 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (d, J=12.1 Гц, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.21 (t, J=12.9 Гц, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.68 (t, J=12.7 Гц, 1H), 2.24-2.17 (m, 7H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.85-1.61 (m, 2H); LC-MS вычислила C₃₀H₃₈ClN₇O₄S 627.2, обнаружила 628.0 (M+H⁺).

Соединения примеров 19-22 получили согласно примеру реакции 16 ниже.

Пример реакции 16



где в соединении, полученном после осуществления стадии 5, R⁶=Ac указывает соединение примера 19 и R⁶=Boc указывает соединение примера 20, и соединение, полученное после осуществления стадии 6, представляет собой соединение примера 21, и соединение, полученное после осуществления стадии 7, представляет собой соединение примера 22.

Пример 19. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение 8-(3-метокси-4-нитрофенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана.

При перемешивании раствора DMF (75 мл) и 4-фтор-2-метокси-1-нитробензола (5 г, 29.21 ммоль) при температуре окружающей среды, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (5.0 г, 35.0 ммоль) и добавляли карбонат калия (8.0 г, 58.0 ммоль). Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Вышеуказанную реакционную смесь погасили холодной водой и перемешивали в течение 15 мин. Осажденное твердое вещество отфильтровали и высушили с получением 8-(3-метокси-4-нитрофенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (8.0 г, 94%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.01 (d, J=9.3 Гц, 1H), 6.45 (dd, J=9.4, 2.6 Гц, 1H), 6.35 (d, J=2.5 Гц, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.72-3.46 (m, 4H), 2.24-1.72 (m, 4H).

Стадия 2. Получение 2-метокси-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)анилина.

К раствору метанола (15 мл) и 8-(3-метокси-4-нитрофенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (1.0 г, 3.39 ммоль) добавляли 10% Pd/C (палладий на активированном угле, 36 мг, 0.33 ммоль) в атмосфере аргона. Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды при давлении газа водород 1 атм. Вышеуказанную реакционную смесь отфильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метокси-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)анилина (800 мг, 90%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6.67-6.50 (m, 3H), 4.02 (s, 4H), 3.87 (br s, 3H), 3.22 (br s, 4H), 1.95 (br s, 4H).

Стадия 3. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

К смеси н-бутанола (5 мл) и N-(2-((5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (200 мг, 0.60 ммоль) и 2-метокси-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)анилина (158 мг, 0.60 ммоль) добавляли раствор н-бутанола (3.75 мл, 0.30 ммоль) и 0.08 Н HCl или TFA (трифторуксусная кислота). Вышеуказанную реакционную пробирку закрыли колпачком, покрытым тефлоном, и реакционные смеси перемешивали всю ночь при 95°C. Вышеуказанную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (150 мг, 40%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-оксопиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

При перемешивании раствора метанола (2 мл) и N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (150 мг, 0.267 ммоль), 6 Н HCl (2 мл) добавляли при температуре окружающей среды. Вышеуказанную реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Вышеуказанную реакционную смесь охладил при температуре окружающей среды, и летучее вещество удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный

продукт разбавили водой, подщелачили (pH ~8) с помощью 5 Н водного раствора NaOH, и затем экстрагировали дихлорметаном. Вышеуказанный органический слой экстрагировали, промыли водой и солевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 , и выпаривали при пониженном давлении с получением N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-охопиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (100 мг, 72%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.88-7.65 (m, 3H), 7.64-7.45 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 6.56 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 6.39 (dd, $J=8.8, 2.5$ Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (t, $J=6.2$ Гц, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.61 (t, $J=6.0$ Гц, 4H).

Стадия 5. Получение N-(2-((2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид.

После перемешивания N-(2-((2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (60 мг, 0.11 ммоль), 1-ацетилпиперазина (28 мг, 0.17 ммоль), 1 М раствора (220 мкл, 0.17 ммоль) дихлорметана и уксусной кислоты, и раствора 1,2-дихлорэтана (1 мл) триэтиламина (50 мкл, 0.34 ммоль) в течение 1 ч при температуре окружающей среды, добавляли натрия триацетоксиборгидрид (49 мг, 0.23 ммоль). Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Вышеуказанную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-((2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (35 мг, твердое вещество белого цвета) с выходом 48%.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.72 (dd, $J=7.2, 2.3$ Гц, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 6.51 (br s, 1H), 6.33 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.71 (t, $J=11.7$ Гц, 4H), 2.13 (br s, 3H), 2.03 (s, 4H), 1.80 (bs, 4H); LC-MS вычислила $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{ClN}_8\text{O}_4\text{S}$ 628.23, обнаружила 627.0 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Пример 20. Получение трет-бутил 4-(1-(4-((5-хлор-4-((2-(метилсульфонамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Таким же образом, как описано на стадии 5 примера 19 выше, осуществили получение трет-бутил 4-(1-(4-((5-хлор-4-((2-(метилсульфонамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (52 мг, 63%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.76 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 6.33 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69-3.54 (m, 6H), 2.92 (s, 3H), 2.77-2.62 (m, 6H), 2.07-1.99 (m, 3H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); LC-MS вычислила $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{ClN}_8\text{O}_5\text{S}$ 686.28, обнаружила 685.0 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Пример 21. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

К смеси дихлорметана (1 мл) и трет-бутил 4-(1-(4-((5-хлор-4-((2-(метилсульфонамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 0.03 ммоль) добавляли раствор диоксана (0.014 мл, 0.06 ммоль) и 4 Н HCl при 0°C. Вышеуказанную реакционную смесь нагревали при температуре окружающей среде и перемешивали в течение 2 ч. Вышеуказанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (20 мг, твердое вещество белого цвета) с выходом 88%.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.85 (br s, 1H), 3.94-3.88 (m, 5H), 3.70-3.66 (m, 8H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.34-2.18 (m, 2H); LC-MS вычислила $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 586.22, обнаружила 585.1 ($\text{M}-\text{H}^+$).

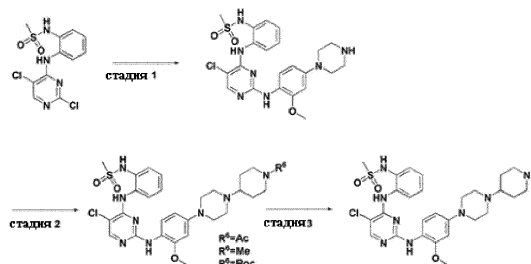
Пример 22. Получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

При перемешивании раствора DMF (1 мл) и N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (30 мг, 0.05 ммоль), DIPEA (диизопропилэтиламин) (0.017 мл, 0.1 ммоль) и 2-иодэтанол (10.9 мг, 0.06 ммоль) добавляли при температуре окружающей среды. Вышеуказанную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин при MW (микроволнах). Вышеуказанную реакционную смесь концентрировали и очищали посредством ВЭЖХ с получением N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (20.1 мг, 70%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=7.4, 2.1$ Гц, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 6.91 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 6.66 (dd, $J=8.8, 2.5$ Гц, 1H), 3.92-3.80 (m, 7H), 3.50 (br s, 4H), 3.31-3.25 (m, 4H), 3.12-3.16 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.23 (d, $J=12.4$ Гц, 2H), 1.99-1.87 (m, 2H); LC-MS вычислила $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{ClN}_8\text{O}_4\text{S}$ 630.25, обнаружила 629.1 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Соединения примеров 23 и 27 получили согласно примеру реакции 17 ниже.

Пример реакции 17



где соединение, полученное после осуществления стадии 1, представляет собой соединение примера 23, и в соединении, полученном после осуществления стадии 2, $R^6 = \text{Ac}$ означает соединение примера 24, $R^6 = \text{Me}$ означает соединение примера 25 и $R^6 = \text{Boc}$ означает соединение примера 26, и соединение, полученное после осуществления стадии 3, представляет собой соединение примера 27.

Пример 23. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид.

К смеси н-бутанола (1 мл) и N-(2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида 2 (100 мг, 0.30 ммоль) и трет-бутил 4-(4-амино-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (92.2 мг, 0.30 ммоль) добавляли н-бутанольный раствор (3.75 мл, 0.30 ммоль) 0.08 Н HCl или TFA (трифторуксусной кислоты). Вышеуказанную реакционную пробирку закрыли колпачком, покрытым тефлоном, и реакционные смеси перемешивали всю ночь при 95°C. Вышеуказанную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (150 мг, 82%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.54 (dd, $J=7.9, 1.7$ Гц, 1H), 7.44-7.31 (m, 3H), 6.74 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 2.98 (s, 3H).

Пример 24. Получение N-(2-((2-((4-(4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 4 примера 19 выше, осуществили получение N-(2-((2-((4-(4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (60 мг, 64%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 6.49 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.31 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.29-3.18 (br s, 4H), 3.16-3.40 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.90-2.81 (br s, 4H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.59-1.47 (s, 2H); LC-MS вычислила $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{ClN}_8\text{O}_4\text{S}$ 628.23, обнаружила 627.0 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Пример 25. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 4 примера 19 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (29.6 мг, 33%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.53 (dd, $J=7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 6.73 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.50 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (d, $J=12.8$ Гц, 2H), 3.62-3.45 (m, 8H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.56-2.47 (d, $J=13.4$ Гц, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H); LC-MS вычислила $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 600.24, обнаружила 599.0 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Пример 26. Получение трет-бутил 4-(4-(4-((5-хлор-4-((2-(метилсульфонамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

Таким же образом, как описано на стадии 4 примера 19 выше, осуществили получение трет-бутил 4-(4-(4-((5-хлор-4-((2-(метилсульфонамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (16.0 мг, 17%).

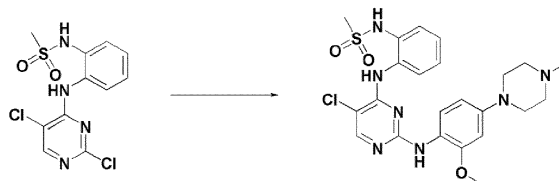
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 6.49 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.32 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.23 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.29 (br s, 4H), 2.94 (br s, 7H), 2.83-2.67 (m, 4H), 2.08-2.98 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); LC-MS вычислила $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{ClN}_8\text{O}_5\text{S}$ 686.28, обнаружила 684.9 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Пример 27. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано в примере 21 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (16 мг, 95%).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.55 (br s, $J=7.9, 1.6$ Гц, 1H), 7.48-7.35 (m, 2H), 7.29 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 4.04-3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84-3.69 (m, 4H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.27-3.11 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.55 (d, $J=13.3$ Гц, 2H), 2.29-2.00 (m, 2H); LC-MS вычислила $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 586.22, обнаружила 585.0 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Соединение примера 28 было получено согласно примеру реакции 18 ниже.
Пример реакции 18



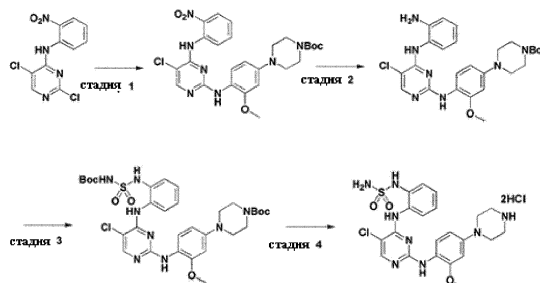
Пример 28. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (15.0 мг, 19%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.48 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 4H), 3.02-2.86 (m, 7H), 2.59 (s, 3H); LC-MS вычислила $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 517.17, обнаружила 515.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение примера 29 было получено согласно примеру реакции 19 ниже.

Пример реакции 19



Пример 29. Получение 4-4-((5-хлор-4-((2-(сульфамоиламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазина.

Стадия 1. Получение трет-бутил 4-4-((5-хлор-4-((2-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 6 выше, осуществили получение трет-бутил 4-4-((5-хлор-4-((2-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (1.35 г, 69%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10.61 (s, 1H), 8.95 (dd, $J=8.7$, 1.3 Гц, 1H), 8.26 (dd, $J=8.5$, 1.6 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.60 (td, $J=8.6$, 7.9, 1.6 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (ddd, $J=8.5$, 7.2, 1.3 Гц, 1H), 6.56 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.50 (dd, $J=8.7$, 2.5 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71-3.50 (m, 4H), 3.12-3.08 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); LC-MS вычислила $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_5$ 555.2, обнаружила 555.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 2. Получение трет-бутил 4-4-((4-((2-(аминофенил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 6 выше, осуществили получение трет-бутил 4-4-((4-((2-(аминофенил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (900 мг, 70%).

LC-MS вычислила $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}_3$ 525.2, обнаружила 526.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 3. Получение трет-бутил 4-4-((4-((2-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)амино)фенил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата.

Таким же образом, как описано на стадии 3 примера 6 выше, осуществили получение трет-бутил 4-4-((5-хлор-4-((2-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)амино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (13.5 мг, 39%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.03-7.90 (m, 3H), 7.87 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.46-7.28 (m, 3H), 7.20 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.34 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (t, $J=5.0$ Гц, 4H), 3.04 (t, $J=5.0$ Гц, 4H), 1.48 (s, 18H).

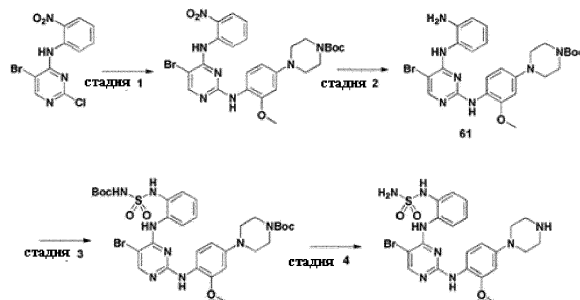
Стадия 4. Получение 4-4-((5-хлор-4-((2-(сульфамоиламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазина.

Таким же образом, как описано на стадии 4 примера 6 выше, осуществили получение 4-4-((5-хлор-4-((2-(сульфамоиламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазина (3.6 мг, количественный выход).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.93-7.81 (m, 1H), 7.50 (dd, $J=7.7$, 1.9 Гц, 1H), 7.43-7.24 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.53 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.43-3.40 (m, 8H); LC-MS вычислила $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 504.2, обнаружила 504.8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение примера 30 было получено согласно примеру реакции 20 ниже.

Пример реакции 20



Пример 30. Получение 4-4-((5-бром-4-((2-(сульфамойламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазина.

Стадия 1. Получение трет-бутил 4-4-((5-бром-4-((2-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 6 выше, осуществили получение трет-бутил 4-4-((5-бром-4-((2-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 12%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10.58 (s, 1H), 8.86 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.19 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (br s, 4H), 3.16 (br s, 4H), 1.52-1.44 (s, 9H); LC-MS вычислила $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrN}_7\text{O}_5$ 599.2, обнаружила 600.7 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 2. Получение трет-бутил 4-4-((4-((2-аминофенил)амино)-5-бромпиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 6 выше, осуществили получение трет-бутил 4-4-((4-((2-аминофенил)амино)-5-бромпиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 74%).

LC-MS вычислила $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BrN}_7\text{O}_5$ 569.2, обнаружила 569.8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 3. Получение трет-бутил 4-4-((5-бром-4-((2-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамойл)амино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата.

Таким же образом, как описано на стадии 3 примера 6 выше, осуществили получение трет-бутил 4-4-((5-бром-4-((2-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамойл)амино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 33%).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.38 (dd, $J=7.7, 1.5$ Гц, 1H), 7.31 (td, $J=7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 4H), 3.09 (br s, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.48 (s, 9H); LC-MS вычислила $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{BrN}_6\text{O}_7\text{S}$ 748.2, обнаружила 748.6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

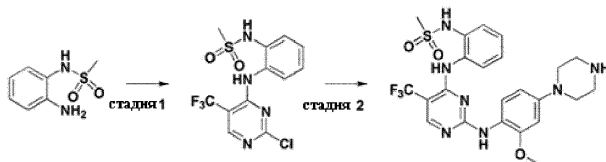
Стадия 4. Получение 4-4-((5-бром-4-((2-(сульфамойламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазина.

Таким же образом, как описано на стадии 4 примера 6 выше, осуществили получение 4-4-((5-бром-4-((2-(сульфамойламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазина (16.9 мг, количественный выход).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=7.7, 1.6$ Гц, 1H), 7.41-7.25 (m, 3H), 6.74 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (q, $J=4.1, 3.6$ Гц, 4H), 3.39 (dd, $J=6.7, 3.3$ Гц, 4H); LC-MS вычислила $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrN}_8\text{O}_3\text{S}$ 548.1, обнаружила 548.7 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение примера 31 было получено согласно примеру реакции 21 ниже.

Пример реакции 21



Пример 31. Получение N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперазин-4-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение N-(2-((2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (199 мг, 18%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.46-7.28 (m, 3H), 6.27 (br s, 1H), 3.05 (s, 3H); LC-MS вычислила $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 366.0, обнаружила 366.8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

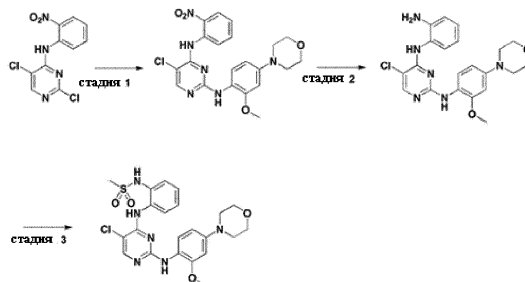
Стадия 2. Получение N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперазин-4-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 1 выше, осуществили получение N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперазин-4-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (54.2 мг, 65%).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.32 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.49 (dd, $J=7.4, 2.1$ Гц, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 6.69 (br s, 1H), 6.39 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.39 (br s, 8H), 2.93 (s, 3H); LC-MS вычислила $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 537.2, обнаружила 537.8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение примера 32 было получено согласно примеру реакции 22 ниже.

Пример реакции 22



Пример 32. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение 5-хлор-N²-(2-метокси-4-морфолинофенил)-N⁴-(2-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамина.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 6 выше, осуществили получение 5-хлор-N²-(2-метокси-4-морфолинофенил)-N⁴-(2-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамина (125.2 мг, 39%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11.08 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.52 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 8.28 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.86 (d, $J=7.1$ Гц, 1H), 4.12 (br s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (br s, 4H).

LC-MS вычислила $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_4$ 457.1, обнаружила 456.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 2. Получение N⁴-(2-аминофенил)-5-хлор-N²-(2-метокси-4-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамина.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 6 выше, осуществили получение N⁴-(2-аминофенил)-5-хлор-N²-(2-метокси-4-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамина (43.2 мг, 92%).

LC-MS вычислила $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}_2$ 427.2, обнаружила 426.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 3. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид.

К раствору дихлорметана (2 мл) и N⁴-(2-аминофенил)-5-хлор-N²-(2-метокси-4-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамина (43.2 мг, 0.10 ммоль) добавили триэтиламин (50 мкл, 0.40 ммоль) и метансульфонилхлорид (30 мкл, 0.30 ммоль) при 0°C. Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Вышеуказанную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очистили посредством колоночной флеш-хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:1) с получением N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (16.1 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета) с выходом 32%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.27 (br s, 1H), 6.47 (sd, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.30 (dd, $J=8.9, 2.5$ Гц, 1H), 3.88-3.85 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.10-3.07 (m, 4H), 2.90 (s, 3H); LC-MS вычислила $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ 505.1, обнаружила 504.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 33. Получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано в примере 19 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (10.7 мг, 18%).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 9.65 (s, 1H), 9.31 (dd, $J=7.3, 2.1$ Гц, 1H), 9.14-9.04 (m, 2H), 9.06-8.95 (m, 1H), 9.00-8.86 (m, 2H), 8.44 (sd, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.20 (dd, $J=8.9, 2.5$ Гц, 1H), 5.54 (s, 3H), 5.41 (d, $J=14.7$ Гц, 2H), 5.22-5.02 (m, 3H), 4.82-4.60 (m, 3H), 4.52 (s, 3H), 4.32 (t, $J=12.3$ Гц, 2H), 3.76 (d, $J=12.6$ Гц, 2H), 3.62-3.40 (m, 2H), 2.95 (d, $J=6.4$ Гц, 6H); LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) вычислила $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 615.3, обнаружила 615.1.

Пример 34. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано в примере 19 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (15.3 мг, 27%).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.38 (qd, $J=7.3$, 1.8 Гц, 2H), 7.25 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 6.70 (sd, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.50 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.10 (dd, $J=19.2$, 8.3 Гц, 2H), 3.92 (d, $J=13.2$ Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.48-3.34 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.28 (d, $J=12.1$ Гц, 2H), 1.87 (qd, $J=12.3$, 4.2 Гц, 2H); LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) вычислила $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ 588.2, обнаружила 588.0.

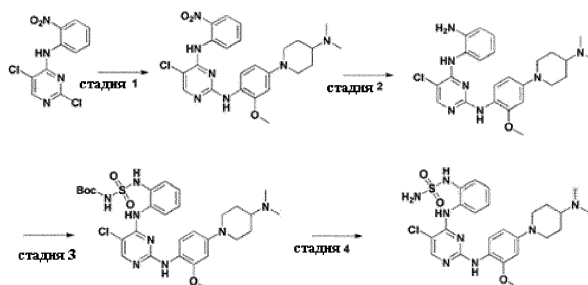
Пример 35. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано в примере 19 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (7.8 мг, 14%).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.38 (qd, $J=7.3$, 1.8 Гц, 2H), 7.25 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 6.70 (sd, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.50 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.10 (dd, $J=19.2$, 8.3 Гц, 2H), 3.92 (d, $J=13.2$ Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.48-3.34 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.28 (d, $J=12.1$ Гц, 2H), 1.87 (qd, $J=12.3$, 4.2 Гц, 2H); LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) вычислила $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 572.2, обнаружила 572.0.

Соединение примера 36 было получено согласно примеру реакции 23 ниже.

Пример реакции 23



Пример 36. Получение (N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамоил)карбамата.

Стадия 1. Получение 5-хлор-N2-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-N4-(2-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамина.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 6 выше, осуществили получение 5-хлор-N2-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-N4-(2-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамина (120 мг, 45%).

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) 10.65 (s, 1H), 9.00 (dd, $J=8.7$, 1.3 Гц, 1H), 8.29 (dd, $J=8.5$, 1.6 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.60 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.54 (dd, $J=8.8$, 2.6 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (d, $J=11.8$ Гц, 2H), 2.75 (td, $J=12.2$, 2.4 Гц, 2H), 2.41 (bs, 7H), 2.02 (d, $J=12.4$ Гц, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H).

Стадия 2. Получение N4-(2-аминофенил)-5-хлор-N2-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамина.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 6 выше, осуществили получение N4-(2-аминофенил)-5-хлор-N2-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамина (90 мг, 85%).

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.19 (td, $J=7.7$, 1.5 Гц, 1H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.52 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 6.33-6.29 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 3H), 2.68 (td, $J=12.2$, 2.3 Гц, 3H), 2.47-2.38 (bs, 8H), 2.00 (dd, $J=11.9$, 3.2 Гц, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H).

Стадия 3. Получение трет-бутил (N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамоил)карбамата.

Таким же образом, как описано на стадии 3 примера 6 выше, осуществили получение трет-бутил (N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамоил)карбамата (62 мг, 48%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 8.06 (s, 1H), 7.9-7.88 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.61 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.38 (dd, $J=8.9$, 2.5 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (d, $J=12.2$ Гц, 2H), 2.66-2.54 (m, 9H), 1.92 (d, $J=12.4$ Гц, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

Стадия 4. Получение (N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамоил)карбамата.

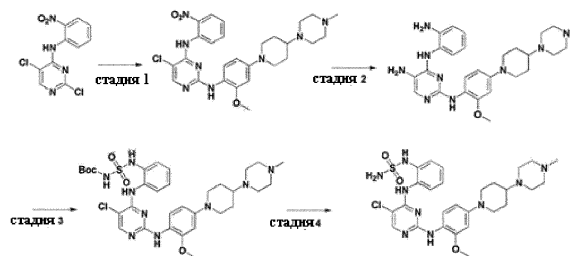
Таким же образом, как описано на стадии 4 примера 6 выше, осуществили получение (N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамоил)карбамата (30 мг, 60%).

^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) 8.04 (dd, $J=8.0$, 1.7 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.47 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 6.66 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 6.44 (dd, $J=8.8$, 2.5 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H),

3.69 (d, $J=12.1$ Гц, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.36 (bs, 7H), 2.02 (d, $J=12.3$ Гц, 2H), 1.66 (dd, $J=12.1$, 3.8 Гц, 2H).

Соединение примера 37 было получено согласно примеру реакции 24 ниже.

Пример реакции 24



Пример 37. Получение (N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамоил)карбамата.

Стадия 1. Получение 5-хлор-N2-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-N4-(2-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамина.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 6 выше, осуществили получение 5-хлор-N2-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-N4-(2-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамина (130 мг, 44%).

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) 10.65 (s, 1H), 9.00 (dd, $J=8.6$, 1.3 Гц, 1H), 8.29 (dd, $J=8.5$, 1.7 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.63 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 6.59 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.53 (dd, $J=8.8$, 2.5 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (d, $J=11.8$ Гц, 2H), 2.80-2.69 (m, 6H), 2.64-2.42 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.00 (d, $J=12.4$ Гц, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H).

Стадия 2. Получение N4-(2-аминофенил)-5-хлор-N2-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамина.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 6 выше, осуществили получение N4-(2-аминофенил)-5-хлор-N2-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамина (110 мг, 89%).

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.18 (td, $J=7.6$, 1.5 Гц, 1H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.51 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.32 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (bs, 2H), 3.62 (d, $J=11.9$ Гц, 3H), 2.72-2.36 (m, 12H), 2.34 (s, 3H), 1.96 (d, $J=12.4$ Гц, 2H), 1.77-1.67 (m, 3H).

Стадия 3. Получение трет-бутил (N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамоил)карбамата.

Таким же образом, как описано на стадии 3 примера 6 выше, осуществили получение трет-бутил (N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамоил)карбамата (65 мг, 44%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) 8.83 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.22 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.60 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.39 (dd, $J=8.8$, 2.4 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (d, $J=12.1$ Гц, 3H), 2.80-2.58 (m, 10H), 2.43 (bs, 4H), 1.85 (d, $J=12.0$ Гц, 3H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

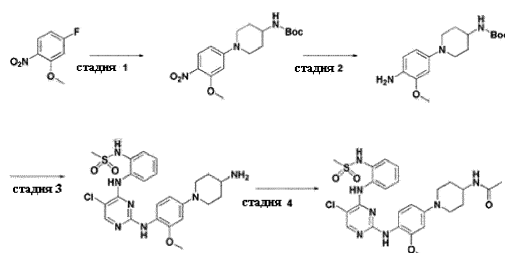
Стадия 4. Получение (N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамоил)карбамата.

Таким же образом, как описано на стадии 4 примера 6 выше, осуществили получение (N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамоил)карбамата (50 мг, 66%).

^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8.01 (dd, $J=7.9$, 1.6 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.44 (dd, $J=7.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.63 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.41 (dd, $J=8.8$, 2.5 Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (d, $J=12.2$ Гц, 2H), 2.79-2.38 (m, 11H), 2.30 (s, 3H), 2.00 (d, $J=12.3$ Гц, 2H), 1.736-1.58 (m, 1H).

Соединения примеров 38 и 39 получили согласно примеру реакции 25 ниже.

Пример реакции 25



где соединение, полученное после осуществления стадии 3, представляет собой соединение примера 38, и соединение, полученное после осуществления стадии 4, представляет собой соединение примера 39.

Пример 38. Получение N-(2-((2-((4-аминопиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение трет-бутил (1-(3-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)карбамата.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 19 выше, осуществили получение трет-бутил (1-(3-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)карбамат (400 мг, 78%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 7.88 (d, J=9.5 Гц, 1H), 6.89 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.58 (dd, J=9.5, 2.5 Гц, 1H), 6.50 (d, J=2.5 Гц, 1H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.44-1.35 (m, 11H).

Стадия 2. Получение трет-бутил (1-(4-амино-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)карбамата.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 19 выше, осуществили получение трет-бутил (1-(4-амино-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)карбамата (320 мг, 87%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 6.85 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.57-6.51 (m, 2H), 6.33 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.87 (bs, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.59 (t, J=11.8 Гц, 2H), 1.79 (d, J=12.1 Гц, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

Стадия 3. Получение N-(2-((2-((4-аминопиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Таким же образом, как описано на стадии 3 примера 19 выше, осуществили получение N-(2-((2-((4-аминопиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (80 мг, 49%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 9.31 (s, 1H), 8.97 (bs, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95-7.88 (bs, 2H), 7.83 (d, J=3.7 Гц, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.66 (d, J=2.3 Гц, 1H), 6.40 (d, J=8.9 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (d, J=12.7 Гц, 2H), 3.22 (bs, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (t, J=12.6 Гц, 2H), 1.97 (d, J=11.9 Гц, 2H), 1.69-1.54 (m, 1H).

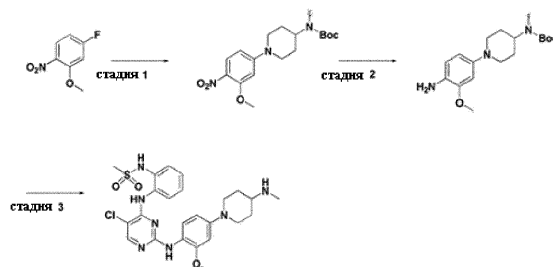
Пример 39. Получение N-(1-(4-((5-хлор-4-((2-(метилсульфонамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)ацетамида.

Таким же образом, как описано в примере 15 выше, осуществили получение N-(1-(4-((5-хлор-4-((2-(метилсульфонамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)ацетамида (25 мг, 78%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 9.28 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.37 (dd, J=7.8, 1.6 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.19 (td, J=7.6, 1.6 Гц, 1H), 6.61 (d, J=2.5 Гц, 1H), 6.38 (dd, J=8.7, 2.5 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (bs, 1H), 3.61 (d, J=12.4 Гц, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.75 (t, J=10.7 Гц, 1H), 1.86-1.79 (m, 5H), 1.55-1.44 (m, 2H).

Соединение примера 40 было получено согласно примеру реакции 26 ниже.

Пример реакции 26



Пример 40. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

Стадия 1. Получение трет-бутил (1-(3-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата.

Таким же образом, как описано на стадии 1 примера 19 выше, осуществили получение трет-бутила (1-(3-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамат (450 мг, 84%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) 8.02 (d, J=9.3 Гц, 1H), 6.44 (dd, J=9.4, 2.6 Гц, 1H), 6.34 (d, J=2.5 Гц, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

Стадия 2. Получение трет-бутил (1-(4-амино-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата.

Таким же образом, как описано на стадии 2 примера 19 выше, осуществили получение трет-бутил (1-(4-амино-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (400 мг, 96%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6.66 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.56 (bs, 1H), 6.50-6.40 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.53 (d, J=12.2 Гц, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.71 (d, J=12.2 Гц, 2H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

Стадия 3. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида.

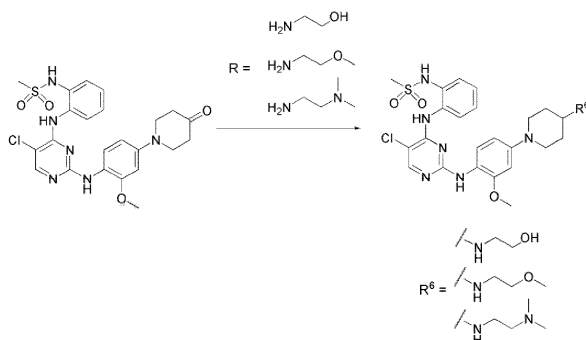
Таким же образом, как описано на стадии 3 примера 19 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (50 мг, 33%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 8.96 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.9 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (d,

$J=8.7$ Гц, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 6.94 (td, $J=7.7$, 1.6 Гц, 1H), 6.81 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.63 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.46 (dd, $J=8.7$, 2.5 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (d, $J=12.6$ Гц, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.71 (d, $J=12.2$ Гц, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.99 (d, $J=12.3$ Гц, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H).

Соединения примеров 41-43 получили согласно примеру реакции 27 ниже.

Пример реакции 27



в которой R представляет собой вещество, реагирующее с исходным веществом, соединение, в котором R^6 представляет собой $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, представляет собой соединение примера 41,

соединение, в котором R^6 представляет собой $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, представляет собой соединение примера 42, и

соединение, в котором R^6 представляет собой $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, представляет собой соединение примера 43.

Пример 41. Получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-((2-гидроксиэтил)амино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид.

Таким же образом, как описано в примере 19 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-((2-гидроксиэтил)амино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид (25 мг, 46%).

^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.31 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 6.71 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.51 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 3.93-3.81 (m, 7H), 3.23 (t, $J=5.2$ Гц, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (dd, $J=13.4$, 11.2 Гц, 2H), 2.25 (d, $J=12.4$ Гц, 2H), 1.90-1.73 (m, 2H).

Пример 42. Получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-((2-метоксиэтил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид.

Таким же образом, как описано в примере 19 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-((2-метоксиэтил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид (22 мг, 40%).

^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.33 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.70 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.50 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 3.91-3.80 (m, 5H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.85 (t, $J=12.0$ Гц, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H).

Пример 43. Получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-((2-диметиламино)этил)амино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид.

Таким же образом, как описано в примере 19 выше, осуществили получение N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-((2-диметиламино)этил)амино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамида (10 мг, 18%).

^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8.07 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.54 (dd, $J=7.6$, 1.9 Гц, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.38 (dd, $J=7.5$, 2.0 Гц, 1H), 7.28 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.61-6.50 (m, 1H), 3.90 (d, $J=11.7$ Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.64-3.54 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 3.00 (s, 4H), 2.93 (d, $J=11.6$ Гц, 2H), 2.28 (d, $J=12.4$ Гц, 2H), 1.94-1.78 (m, 2H).

Химическая структура соединений, полученных в примерах 1-43, была представлена и указана в табл. 1-3 ниже.

Таблица 1

Пример	Химическая структура	Пример	Химическая структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

Таблица 2

Пример	Химическая структура	Пример	Химическая структура
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

Таблица 3

Пример	Химическая структура	Пример	Химическая структура
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		-	-

Экспериментальный пример 1. Измерение ингибирующей способности в отношении EGFR дикого типа и мутации EGFR соединения, представленного формулой (1) согласно настоящему изобретению, (N2,N4-дифенилпиримидин-2,4-диаминовое производное).

Чтобы подтвердить ингибирующую способность в отношении EGFR дикого типа и мутации EGFR соединения дикого типа, представленного формулой (1) согласно настоящему изобретению, эксперимент проводили, как описано ниже. Результаты показаны в табл. 4 ниже.

Измерение активности в отношении EGFR дикого типа и фермента с мутацией соединения согласно настоящему изобретению было проведено экспериментально с использованием системы HTRF, продаваемой Cisbio, следующим образом. Использовали EGFR дикого типа и EGFR с мутацией del19, EGFR del19/T790M, приобретая рекомбинантные белки, предоставляемые Cerna Biosciences, и фермент EGFR с мутацией del19/T790M/C797S использовали в качестве источника фермента, приобретая белки, предоставляемые SignalChem.

Состав буфера для анализа, используемого при измерении активности, составлял 50 мМ Трис-НСl, pH 7,5, 100 мМ NaCl, 7,5 мМ MgCl₂, 3 мМ KCl, 0,01% Tween 20, 0,1% BSA, 1 мМ DTT. Ферментативную реакцию проводили с использованием пептидного субстрата, меченного ATP с концентрацией 50 мМ и биотином с концентрацией 0,5 мМ. Анализ эффекта ингибирования активности EGFR соединения проводили в соответствии с составом для анализа реакции, приведенным ниже.

Компонент 1: 4 мл EGFR дикого типа или фермента с мутацией.

Компонент 2: 2 мл раствора соединения.

Компонент 3: 4 мл пептида, меченного ATP и биотином.

Ферментативную реакцию инициировали путем смешивания компонента 1 и компонента 2, а затем добавления компонента 3. После реакции в течение 2 ч при 37°C 10 мл измерительного раствора, состоящего из стрептавидина-XL665, предоставленного Cisbio, и антитела против фосфотирозина, мечен-

ного европиум, добавляли к ферментативному реакционному раствору и проводили реакцию в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Наконец, соотношение значений флуоресценции при 615 и 665 нм было получено с использованием оборудования Envision Perkin-Elmer, и была количественно измерена ферментативная активность, и была подтверждена ингибирующая способность соединения. Измеренные значения, измеренные при семи концентрациях соединения, анализировали с использованием программы Prism (версия 5.01, Graphpad Software, Inc.) и рассчитывали IC₅₀ значение соединения, которое является показателем ингибирующей способности.

Таблица 4

Пример	EGFR дикого типа IC ₅₀ (мкМ)	EGFR del19 IC ₅₀ (мкМ)	EGFR del19/T790M IC ₅₀ (мкМ)	EGFR del19/T790M/C797S IC ₅₀ (мкМ)
1	2.1	0.020	0.016	0.015
2	0.73	0.012	0.012	0.003
3	0.84	0.018	0.005	0.002
4	nd	nd	nd	0.72
5	4.3	0.033	0.013	0.014
6	0.39	0.026	0.010	0.011
7	>10	0.079	0.038	0.002
8	nd	nd	nd	0.36
9	nd	nd	nd	0.093
10	0.43	0.0007	0.004	0.0002
11	0.28	0.0078	0.0031	0.006
12	1.2	0.022	0.13	0.002
13	1.9	0.013	0.25	0.033
14	1.4	0.006	0.095	0.034
15	nd	nd	nd	0.33
16	5.4	0.044	0.34	0.023
17	0.6	0.004	0.078	0.012
18	0.97	0.013	0.092	0.03
19	0.7	0.0007	0.069	0.042
20	nd	nd	nd	0.3
21	0.16	0.0001	0.014	0.005
22	0.26	0.0004	0.031	0.0008

23	2.7	0.025	0.032	0.029
24	0.82	0.003	0.064	0.012
25	0.3	0.0002	0.018	0.009
26	nd	nd	nd	0.11
27	0.28	0.0003	0.021	0.001
28	0.64	0.0009	0.027	0.009
29	1.2	0.005	0.004	0.007
30	1.8	0.024	0.034	0.003
31	0.58	0.036	0.029	0.007
32	1.3	0.004	0.16	0.014
33	nd	nd	nd	<0.001
34	nd	nd	nd	<0.001
35	0.027	0.0011	0.0083	<0.001
36	nd	nd	nd	0.0003
37	0.0028	0.0071	0.0027	0.0002
38	nd	nd	nd	0.0005
39	nd	nd	nd	0.0003
40	nd	nd	nd	0.0004
41	nd	nd	nd	0.0002
42	nd	nd	nd	0.0003
43	nd	nd	nd	0.0006

В табл. 4 выше nd означает "нет данных".

Как показано в табл. 4 выше, можно видеть, что все соединения примеров согласно настоящему изобретению показывают относительно слабое ингибирующее действие на активность EGFR в отношении EGFR дикого типа, селективно более высокую ингибирующую способность в отношении мутации EGFR, в частности более высокую ингибирующую способность в отношении EGFR del19/T790M/C797S, которая является тройной мутацией.

Экспериментальный пример 2. Измерение ингибирующей способности на Ba/F3 EGFR дикого типа и мутации Ba/F3 EGFR в клеточной линии Ba/F3 соединения, представленного формулой (1) согласно настоящему изобретению N2,N4-дифенилпиримидин-2,4-диаминовое производное).

Чтобы подтвердить ингибирующую способность в отношении Ba/F3 EGFR дикого типа и мутации Ba/F3 EGFR на клеточной линии Ba/F3 соединения, представленного формулой (1) согласно настоящему изобретению, эксперимент проводили, как описано ниже. Результаты показаны в табл. 5 ниже.

Измерение активности в отношении клеточной линии EGFR Ba/F3 дикого типа и с мутацией соединения согласно настоящему уровню было проведено экспериментально с использованием системы CellTiter-Glo, продаваемой Promega, следующим образом. Анализ CellTiter-Glo представляет собой метод измерения АТФ, присутствующего в клетках в условиях культивирования клеток, для определения жизнеспособности клеток. Ba/F3 EGFR дикого типа и Ba/F3 EGFR del19, Ba/F3 EGFR del19/T790M, Ba/F3 del19/T790M/C797S мутированные клеточные линии были использованы посредством приобретения клеточных линий, поставляемых Crown Bioscience, Inc. Ba/F3 EGFR дикого типа и Ba/F3 EGFR del19, Ba/F3 EGFR del19/T790M, Ba/F3 del19/T790M/C797S мутированные клеточные линии культивировали в инкубаторе с 37°C, 5% CO₂, добавляя 1 мкг пуромицина в RPMI, содержащей 10% FBS, 1% пенициллин-стрептомицина.

Анализ влияния ингибирующей способности на EGFR соединения проводили в соответствии с анализом ниже.

2500 клеток/90 мкл культивировали путем пассирования на 96-луночной планшете для культивирования клеток и через 24 ч обрабатывали соединением, представленным формулой (1), при концентрациях 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 (мкМ). После реакции в течение 72 ч планшет, обработанный соединением, оставляли стоять в течение 30 мин при температуре окружающей среды, а затем дополнительно обрабатывали 100 мкл реагента и встряхивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды. Наконец, соотношение значений флуоресценции при 570 нм было получено с использованием оборудования и количественно измерено, и ингибирующая способность соединения была подтверждена. Измеренные значения, измеренные при восьми концентрациях соединения, анализировали с использованием программы Prism (версия 5.01, Graphpad Software, Inc.), и рассчитывали значение IC₅₀ соединения, которое является показателем ингибирующей способности.

Таблица 5

Пример	Ba/F3 EGFR дикого типа IC ₅₀ (мкМ)	Ba/F3 EGFR del19 IC ₅₀ (мкМ)	Ba/F3 EGFR del19/T790M IC ₅₀ (мкМ)	Ba/F3 EGFR del19/T790M/C797S IC ₅₀ (мкМ)
1	>15	6.6	7.1	nd
2	2.8	3.8	1.8	2.4
3	4.1	1	1.2	1.6
5	2.4	0.26	0.57	0.79
6	>15	6.4	9	5.8
7	3.4	0.47	1.6	3.3
10	1	0.18	0.099	0.063
11	0.34	0.0047	0.031	0.038
12	0.32	0.33	0.38	0.08
13	4.4	0.98	0.65	1.5
14	0.75	0.5	0.54	0.11
16	>10	>10	2.3	>10
17	2.1	2.2	1.7	0.68
18	4.4	2.7	1.4	2
19	3.1	1.1	0.66	0.97
21	2.2	3.6	0.55	1.7
22	nd	0.9	0.39	1.3
24	>10	0.45	0.32	0.41
25	0.34	0.21	0.78	0.027
27	nd	1.1	0.94	>10
28	1.4	1.4	0.69	1.7
29	2.8	1.9	2.1	2.9
30	5.4	0.68	0.85	2.7
32	8	1.9	1.3	3.3
33	nd	nd	nd	0.12
34	nd	nd	nd	0.16
35	nd	nd	nd	0.084
36	nd	nd	nd	0.93
37	nd	nd	nd	0.099
38	nd	nd	nd	0.84
39	nd	nd	nd	0.68
40	nd	nd	nd	0.5

В табл. 5 выше nd означает "нет данных".

Подтверждено, что соединения примеров согласно настоящему изобретению показали высокую ингибирующую способность в отношении мутации EGFR, включая EGFR del19/T790M/C797S, которая является тройной мутацией.

Кроме того, можно видеть, что соединения примеров согласно настоящему изобретению показывают относительно более слабую ингибирующую способность активности в отношении EGFR дикого типа в клеточной линии Ba/F3 и значительно более высокую ингибирующую способность в отношении мутации EGFR, включая EGFR del19/T790M/C797S, которая является тройной мутацией.

Экспериментальный пример 3. Измерение ингибирующей способности в отношении FLT киназы соединения, представленного формулой (1) согласно настоящему изобретению (N2,N4-дифенилпиримидин-2,4-диаминовое производное).

Чтобы подтвердить ингибирующую способность в отношении FLT киназы, которая также хорошо известна как киназа, связанная с гематологической злокачественной опухолью, соединения, представленного формулой (1) согласно настоящему изобретению, эксперимент проводили, как описано ниже. Результаты показаны в табл. 5 ниже.

Ингибирующая активность в отношении FLT киназы, такой как дикий тип FLT1, FLT3, FLT4, и FLT3 мутированные формы, FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V),

FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q), была измерена.

Конкретный способ эксперимента описан ниже.

Ингибирование киназы FLT3 осуществляли методом KINOMEscan (DiscoverX Inc.). Метод KINOMEscan состоит из следующих процессов. Бактериофаг T7, меченный FLT-киназой, культивировали путем инфицирования *E.coli*, производимого из BL21. После заражения *E. coli* при 0,4 MOI (множественность заражения) ее культивировали в течение 90-150 мин при 32°C с лизисом *E. coli*. Клеточный дебрис удаляли центрифугированием и фильтрацией, а киназный белок, присутствующий в супернатанте, выделяли. Кроме того, киназный белок метили ДНК для qPCR измерения. Магнитные шарики, меченные стрептавидином, обрабатывали стандартным соединением, меченным биотином, и проводили реакцию в течение 30 мин. Полученные шарики использовали в качестве аффинных шариков для измерения киназной активности. Реакцию связывания инициировали смешиванием киназного белка, аффинных шариков, связанных с лигандом, и соединения. В этом случае используемый буферный раствор представлял собой 20% SeaBlock, 0,17x PBS, 0,05% Tween 20, 6 mM DTT. Все реакции проводили в объеме 20 мкл на 384-луночном планшете. После реакции в течение 1 ч при температуре окружающей среды шарики промывали раствором, состоящим из 1x PBS, 0,05% Tween 20. Наконец, киназу, связанную с шариками, элюировали с использованием 1x PBS, 0,05% Tween 20, 0,5 мкМ стандартного соединения без метки биотином. Сродство тестируемого соединения косвенно измеряли путем количественного определения элюированной киназы с помощью qPCR.

Таблица 6

Пример	Обозначение гена	Модификатор	Kd (нМ)
10	FLT1	>	10000
10	FLT3	=	3.7
10	FLT3(D835H)	=	38
10	FLT3(D835V)	=	0.29
10	FLT3(D835Y)	=	4.2
10	FLT3(ITD)	=	18
10	FLT3(ITD,D835V)	=	0.32
10	FLT3(ITD,F691L)	=	1.1
10	FLT3(K663Q)	=	39
10	FLT3(N841I)	=	6.5
10	FLT3(R834Q)	=	33
10	FLT4	=	200
11	FLT1	=	910
11	FLT3	=	1.2
11	FLT3(D835H)	=	1.8
11	FLT3(D835V)	=	0.082
11	FLT3(D835Y)	=	1.5
11	FLT3(ITD)	=	4.2
11	FLT3(ITD,D835V)	=	0.16
11	FLT3(ITD,F691L)	=	0.27
11	FLT3(K663Q)	=	20
11	FLT3(N841I)	=	3.8
11	FLT3(R834Q)	=	19
11	FLT4	=	81

Как указано в табл. 6 выше, было подтверждено, что соединения примеров 10 и 11 согласно настоящему изобретению показали избирательно превосходную ингибирующую способность в отношении киназы FLT3 по сравнению с FLT 1 и FLT 4, а также показали высокую ингибирующую способность в отношении FLT3 дикого типа, а также мутированных форм FLT3, такие как FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q).

Экспериментальный пример 4. Оценка клеточной активности на клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S в соответствии с комбинаторным введением.

Для подтверждения активности клеток на клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S при введении соединения согласно настоящему изобретению в комбинации со стандартными лекарственными

средствами, цетуксимаб для применения в одиночной или комбинированной терапии с противораковой химиотерапией при метастатическом колоректальном раке, метастатическом плоскоклеточном эпителиальном раке головы и шеи и тому подобном, использовали для оценки активности клеток в соответствии с комбинаторным введением.

В частности, бригатиниб применяли в качестве контрольного лекарственного средства, и каждое из 30 нМ бригатиниба, 30 нМ соединения примера 10 согласно настоящему изобретению и 15 нМ соединения примера 11 вводили клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S в комбинации с 10 мкг цетуксимаба, который является моноклональным антителом. Относительную жизнеспособность клеток измерили и показали на фиг. 1-4.

Кроме того, при введении каждого из бригатиниба, соединений примеров 10 и 11 согласно настоящему изобретению при 30, 100, 300, 1000 нМ отдельно или в комбинации с 10 мкг цетуксимаба, субсигнальная активность на клеточной линии a/F3 Del19/T790M/C797S была оценена, и результаты показаны на фиг. 5-7.

Фиг. 1 представляет собой график, показывающий относительную жизнеспособность клеток во время введения бригатиниб в комбинации с цетуксимабом клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S (вычислено посредством t-теста (**P<0.001, *P>0.01)).

Фиг. 2 представляет собой график, показывающий относительную жизнеспособность клеток во время введения соединения примера 10 в комбинации с цетуксимабом клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S (вычислено посредством t-теста (**P<0.001, *P>0.01)).

Фиг. 3 представляет собой график, показывающий относительную жизнеспособность клеток во время введения соединения примера 11 в комбинации с цетуксимабом клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S (вычислено посредством t-теста (**P<0.001, *P>0.01)).

Фиг. 4 представляет собой график, показывающий относительную жизнеспособность клеток во время введения только цетуксимаб самого по себе или в комбинации с цетуксимабом клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S (вычислено посредством t-теста (**P<0.001, *P>0.01)).

Фиг. 5 показывает субсигнальную активность во время введения бригатиниба самого по себе или в комбинации с цетуксимабом клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

Фиг. 6 показывает субсигнальную активность во время введения соединения примера 10 самого по себе или в комбинации с цетуксимабом клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

Фиг. 7 показывает субсигнальную активность во время введения соединения примера 11 самого по себе или в комбинации с цетуксимабом клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

Как показано на фиг. 1-4, можно видеть, что соединения примеров 10 и 11 согласно настоящему изобретению показывают более низкую жизнеспособность клеток по меньшей мере на 30% на клеточной линии Ba/F3 Del19/T790M/C797S при введении отдельно, чем цетуксимаб, и показывают, что жизнеспособность клеток снижается по меньшей мере на 50% при введении в комбинации с цетуксимабом, чем при введении отдельно, и, таким образом, демонстрируют превосходную способность к апоптозу раковых клеток на клеточной линии с тройной мутацией EGFR даже при введении отдельно, а также демонстрируют заметно повышенный противораковый эффект при введении в комбинации со стандартным лекарственным средством.

В частности, можно видеть, что соединения примеров 10 и 11 согласно настоящему изобретению показывают, что жизнеспособность клеток снижается по меньшей мере на 20%, чем при введении бригатиниба, который является обычным применяемым лекарственным средством, в комбинации с цетуксимабом, и, таким образом, показывают более хороший противоопухолевый эффект, чем бригатиниб.

Как показано на фиг. 5 и 6, можно видеть, что соединения примеров 10 и 11 согласно настоящему изобретению показывают концентрационно-зависимую активность на pERK, pAKT, pS6, что является суб-сигналом EGFR, даже при введении отдельно, а также проявляют превосходную активность при введении в комбинации с цетуксимабом.

В частности, можно видеть, что соединения примеров 10 и 11 согласно настоящему изобретению проявляют более высокую активность, чем при введении бригатиниба, который является обычным применяемым лекарственным средством, в комбинации с цетуксимабом, и, таким образом, показывают более хороший противораковый эффект, чем бригатиниб.

Поэтому соединение, представленное формулой (1) согласно настоящему изобретению, показывает высокую ингибирующую способность в отношении мутации EGFR, и, таким образом, может эффективно применяться для лечения рака с EGFR мутацией, как, например, EGFR del19, EGFR del19/T790M, EGFR del19/T790M/C797S, EGFR L858R, EGFR L858R/T790M, EGFR L858R/T790M/C797S и тому подобное. В частности, соединение, представленное формулой (1), согласно настоящему изобретению показывает заметно более высокую ингибирующую способность в отношении EGFR del19/T790M/C797S или EGFR L858R/T790M/C797S, которые являются тройной мутацией, и, таким образом, может эффективно применяться для лечения рака с EGFR del19/T790M/C797S или EGFR L858R/T790M/C797S.

Кроме того, соединение, представленное формулой (1), согласно настоящему изобретению показывает высокую ингибирующую способность в отношении FLT3 и ее мутации, как, например, FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L),

FLT3(K663Q), FLT3(N841I), или FLT3(R834Q), и, таким образом, может эффективно применяться для лечения рака, связанного с активностью FLT3 или мутированной формы FLT3, в частности гематологической злокачественной опухоли.

Кроме того, соединение, представленное формулой (1) согласно настоящему изобретению показывает синергетический эффект при введении в комбинации со стандартным лекарственным средством, и, таким образом, может эффективно применяться при введении в комбинации со стандартным лекарственным средством.

Пример состава 1. Получение порошков.

Производное, представленное формулой (1) 2 г.

Лактоза 1 г.

Порошки были приготовлены путем смешивания вышеуказанных ингредиентов и наполнения в герметичный пакет.

Пример состава 2. Получение таблеток.

Производное, представленное формулой (1) 100 мг.

Кукурузный крахмал 100 мг.

Лактоза 100 мг.

Стеарат магния 2 мг.

Таблетки готовили путем смешивания вышеуказанных ингредиентов и затем таблетирования в соответствии с традиционными способами изготовления таблеток.

Пример состава 3. Получение капсул.

Производное, представленное формулой (1) 100 мг.

Кукурузный крахмал 100 мг.

Лактоза 100 мг.

Стеарат магния 2 мг.

Капсулы были приготовлены путем смешивания вышеуказанных ингредиентов и затем заполнения желатиновых капсул в соответствии с традиционными способами изготовления капсул.

Пример состава 4. Получение инъекций.

Производное, представленное формулой (1) 100 мг.

Маннит 180 мг.

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 26 мг.

Дистиллированная вода 2974 мг.

Инъекции готовили путем содержания указанных выше ингредиентов в содержании, указанном выше, в соответствии с традиционными способами изготовления инъекций.

Пример состава 5. Получение лечебных пищевых продуктов.

Производное, представленное формулой (1), 500 нг.

Смесь витаминов по необходимости.

Витамин А ацетат 70 мг.

Витамин Е 1.0 мг.

Витамин 0.13 мг.

Витамин B2 0.15 мг.

Витамин B6 0.5 мг.

Витамин B12 0.2 мг.

Витамин С 10 мг.

Биотин 10 мг.

Никотинамид 1.7 мг.

Фолиевая кислота 50 мг.

Пантотенат кальция 0.5 мг.

Смесь минералов по необходимости.

Сульфат железа 1.75 мг.

Оксид цинка 0.82 мг.

Карбонат магния 25.3 мг.

Дигидрофосфат калия 15 мг.

Гидрофосфат кальция 55 мг.

Цитрат калия 90 мг.

Карбонат кальция 100 мг.

Хлорид магния 24.8 мг.

Что касается соотношения в составе смеси витаминов и минералов, ингредиенты, относительно подходящие для лечебных пищевых продуктов, были смешаны в соответствии с предпочтительными примерами, но соотношение на практике может быть необязательно изменено. Согласно общепринятым способам изготовления лечебных продуктов питания вышеуказанные ингредиенты смешивали и затем получали в виде гранул, и их можно использовать при получении композиций лечебных пищевых продуктов согласно общепринятым методам.

Пример состава 6. Получение лечебных напитков.
 Производное, представленное формулой (1), 500 нг.
 Лимонная кислота 1000 мг.
 Олигосахарид 100 г.
 Концентрат японского абрикоса 2 г.
 Таурин 1 г.

Очищенная вода, добавленная в общем до 900 мл.

Согласно общепринятым способам изготовления лечебных напитков, вышеуказанные ингредиенты смешивали, затем перемешивали и нагревали при 85°C в течение примерно 1 ч, а затем полученный раствор фильтровали, получали в стерилизованном контейнере, герметично закрывали, стерилизовали, затем хранили в холодильнике и использовали при получении композиций лечебных напитков.

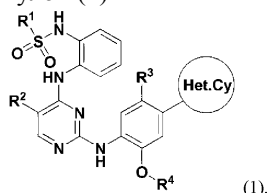
Что касается соотношения композиции, ингредиенты, относительно подходящие для предпочтительных напитков, были смешаны в соответствии с предпочтительными примерами, но соотношение смешивания может быть необязательно изменено на практике в соответствии с региональными и этническими предпочтениями, такими как класс спроса, страна спроса, назначение использования и тому подобное.

Промышленная применимость

N2,N4-Дифенилпиримидин-2,4-диаминовое производное согласно настоящему изобретению может эффективно применяться для лечения рака, в частности рака с EGFR мутацией или рака с FLT3 или его мутацией.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (1)

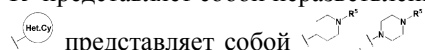


где R¹ представляет собой CH₃ или NH₂;

R² представляет собой водород, галоген, метокси или метил, незамещенный или замещенный одним или более галогенами;

R³ представляет собой водород, галоген или неразветвленный или разветвленный C₁₋₆алкил;

R⁴ представляет собой неразветвленный или разветвленный C₁₋₆алкил и



представляет собой или где R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного C₁₋₃алкила, неразветвленного или разветвленного гидроксиC₁₋₃алкила, ацетила, -NR^aR^b, морфолинила, пирролидинила и незамещенного или замещенного пиперидинила или пиперазинила, где R^a и R^b независимо представляют собой водород, неразветвленный или разветвленный C₁₋₃алкил, ацетил, неразветвленный или разветвленный гидроксиC₁₋₃алкил, неразветвленный или разветвленный C₁₋₃алкоксиC₁₋₂алкил, или неразветвленный или разветвленный диC₁₋₃алкиламиноC₁₋₂алкил, и замещенный пиперидинил или пиперазинил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из неразветвленного или разветвленного C₁₋₃алкила, неразветвленного или разветвленного гидроксиC₁₋₃алкила, ацетила и неразветвленного или разветвленного C₁₋₅алкоксикарбонила;

его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой CH₃.

3. Соединение, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой NH₂.

4. Соединение, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что

R² представляет собой водород, F, Cl, Br, метокси или метил, незамещенный или замещенный одним или более атомом фтора;

R³ представляет собой водород, F, Cl или неразветвленный или разветвленный C₁₋₃алкил и

R⁴ представляет собой неразветвленный или разветвленный C₁₋₃алкил.

5. Соединение, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что

R² представляет собой водород, Cl, Br, метил, CF₃ или метокси;

R³ представляет собой водород или метил и

R⁴ представляет собой метил.

6. Соединение, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что R^5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, гидроксиэтила, ацетила, $-NR^aR^b$, морфолинила, пирролидинила и незамещенного или замещенного пиперидинила или пиперазинила, где R^a и R^b независимо представляют собой водород, неразветвленный или разветвленный C_{1-3} -алкил, ацетил, неразветвленный или разветвленный гидрокси C_{1-3} -алкил, неразветвленный или разветвленный C_{1-3} -алкокси C_{1-2} -алкил, или неразветвленный или разветвленный ди C_{1-3} -алкиламино C_{1-2} -алкил, и замещенный пиперидинил или пиперазинил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, этила, гидроксиметила, гидроксиэтила, ацетила и трет-бутоксикарбонила.

7. Соединение, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что R^5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, гидроксиэтила, ацетила, $-NR^aR^b$, морфолинила, пирролидинила и незамещенного или замещенного пиперидинила или пиперазинила, где R^a и R^b независимо представляют собой водород, метил, ацетил, гидроксиэтил, $-(CH_2)_2OCH_3$ или $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, и замещенный пиперидинил или пиперазинил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, гидроксиэтила, ацетила и трет-бутоксикарбонила.

8. Соединение, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что R^5 независимо представляет собой водород, метил, гидроксиэтил, ацетил, $-NR^aR^b$, морфолинил, пирролидинил,  или  где R^a и R^b независимо представляют собой водород, метил, ацетил, гидроксиэтил, $-(CH_2)_2OCH_3$ или $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, и R^c и R^d независимо представляют собой водород, метил или этил, и R^6 независимо представляет собой водород, метил, гидроксиэтил, ацетил или трет-бутоксикарбонил.

9. Соединение, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что R^5 независимо представляет собой водород, метил, гидроксиэтил, ацетил, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NH(C=O)CH_3$, $-NH(CH_2)_2OH$, $-NH(CH_2)_2OCH_3$, $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, морфолинил, пирролидинил,  или  где R^c и R^d независимо представляют собой водород или метил, и R^6 независимо представляет собой водород, метил, гидроксиэтил, ацетил или трет-бутоксикарбонил.

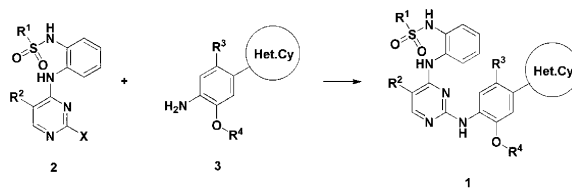
10. Соединение, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что  представляет собой  где R^5 независимо представляет собой $-NH(CH_3)$ или  где R^c и R^d независимо представляют собой водород и R^6 представляет собой метил.

11. Соединение, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что соединение, представленное формулой (1), представляет собой любое, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

- <1> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <2> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-5-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <3> N-(2-((5-бром-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <4> N-(2-((5-метокси-2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <5> N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <6> 4-(4-((5-хлор-4-((2-(сульфамоиламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин;
- <7> 4-(4-((5-бром-4-((2-(сульфамоиламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин;
- <8> N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино))-5-метилпиримидин-4-иламино)фенил)метансульфонамид;
- <9> N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <10> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <11> N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <12> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <13> N-(2-((5-хлор-2-((4-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;

- <14> N-(2-((5-хлор-2-((4-(1'-(2-гидроксиэтил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <15> N-(2-((2-((4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <16> N-(2-((2-((4-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <17> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <18> N-(2-((2-((4-(1'-ацетил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <19> N-(2-((2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <20> трет-бутил 4-(1-(4-((5-хлор-4-((2-(метилсульфонамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат;
- <21> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <22> N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <23> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <24> N-(2-((2-((4-(4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <25> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <26> трет-бутил 4-(4-(4-((5-хлор-4-((2-(метилсульфонамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат;
- <27> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <28> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <29> 4-(4-((5-хлор-4-((2-(сульфамоиламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин;
- <30> 4-(4-((5-бром-4-((2-(сульфамоиламино)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин;
- <31> N-(2-((2-((2-метокси-4-(пиперазин-4-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <33> N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <34> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <35> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <36> N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамоил)карбамат;
- <37> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)сульфамоил)карбамат;
- <38> N-(2-((2-((4-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <39> N-(1-(4-((5-хлор-4-((2-(метилсульфонамидо)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)ацетамид;
- <40> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <41> N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-((2-гидроксиэтил)амино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид;
- <42> N-(2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-((2-метоксиэтил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид и
- <43> N-(2-((5-хлор-2-((4-(4-((2-(диметиламино)этил)амино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метансульфонамид.

12. Способ получения соединения, представленного формулой (1), по п.1, включающий стадию реакции соединения, представленного формулой 2, и соединения, представленного формулой 3, с получением соединения, представленного формулой 1, как указано на реакционной схеме 1



Реакционная схема 1

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и Het.Cy имеют значения, как определено для формулы (1) в п.1; и X представляет собой галоген.

13. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения рака, содержащая соединение, представленное формулой (1), его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль по п.1 в качестве активного ингредиента.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что соединение ингибирует одно или более, выбранное из группы, состоящей из EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) с мутацией, FLT3 и FLT3 с мутацией.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, отличающаяся тем, что EGFR мутация представляет собой одну или несколько, выбранную из группы, состоящей из EGFR del19, EGFR del19/T790M, EGFR del19/T790M/C797S, EGFR L858R, EGFR L858R/T790MS и EGFR L858R/T790M/C797S.

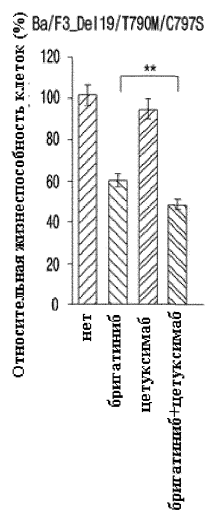
16. Фармацевтическая композиция по п.14, отличающаяся тем, что FLT3 мутация представляет собой одну или несколько, выбранную из группы, состоящей из FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I) и FLT3(R834Q).

17. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что рак имеет мутацию, экспрессированную на одном или более, выбранном из группы, состоящей из EGFR, ALK, FAK, FLT3, JAK3, KIT и PLK4.

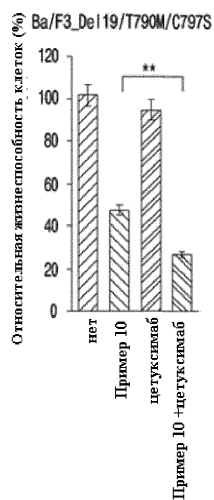
18. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что раком является один или более, выбранный из группы, состоящей из псевдомиксомы, внутрипеченочной холангиокарциномы, гепатобластомы, рака печени, рака щитовидной железы, рака толстой кишки, рака яичек, миелодиспластического синдрома, глиобластомы, рака ротовой полости, рака губы, грибовидного микоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, базальноклеточной карциномы, эпителиального рака яичников, эмбриональной карциномы яичника, рака молочной железы мужчин, рака головного мозга, аденомы гипофиза, множественной миеломы, рака желчного пузыря, холангиокарциномы, колоректального рака, хронического миелоидного лейкоза, хронического лимфатического лейкоза, ретинобластомы, хориоидальной меланомы, рака фатеровой ампулы, рака мочевого пузыря, перитонеального рака, рака парашитовидных желез, рака надпочечников, рака носовой полости и возле носовой полости, немелкоклеточного рака легких, рака языка, астроцитомы, мелкоклеточного рака легких, детского рака головного мозга, детской лимфомы, детского лейкоза, рака тонкой кишки, менингиомы, рака пищевода, глиомы, рака почечной лоханки, рака почки, рака сердца, рака двенадцатиперстной кишки, злокачественной опухоли мягких тканей, злокачественной опухоли костей, злокачественной лимфомы, злокачественной мезотелиомы, злокачественной меланомы, рака глаз, рака вульвы, рака мочеточников, рака уретры, злокачественной опухоли без выявленного первичного очага, лимфомы желудка, рака желудка, карциноида желудка, гастроинтестинальной стромальной опухоли, опухоли Вильмса, рака молочной железы, саркомы, рака полового члена, фарингеального рака, хориокарциномы матки, рака шейки матки, рака эндометрия, саркомы матки, рака предстательной железы, метастатического рака костей, метастатического рака головного мозга, средостенного рака, рака прямой кишки, карциноида прямой кишки, рака влагалища, спинального рака, невриномы слухового нерва, рака поджелудочной железы, рака слюнных желез, саркомы Капоши, болезни Паджета, тонзиллярного рака, плоскоклеточного рака, аденокарциномы легких, рака легких, плоскоклеточного рака легких, рака кожи, рака анального канала, рабдомиобластомы, рака гортани, рака плевры, гематологической злокачественной опухоли и рака вилочковой железы.

19. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция усиливает противораковое действие посредством комбинированного введения с противораковым средством.

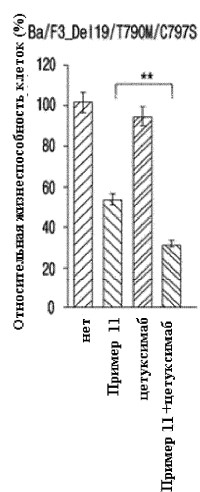
20. Лечебный функциональный пищевой продукт для профилактики или облегчения рака, содержащий соединение, представленное формулой (1), его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль по п.1, в качестве активного ингредиента.



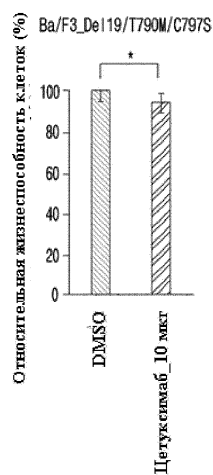
Бригатиинб 90 нМ
Фиг. 1



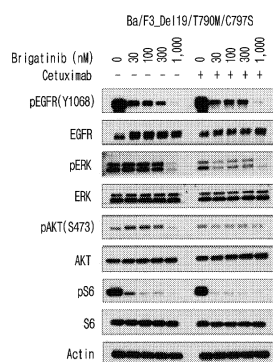
Пример 10 30нМ
Фиг. 2



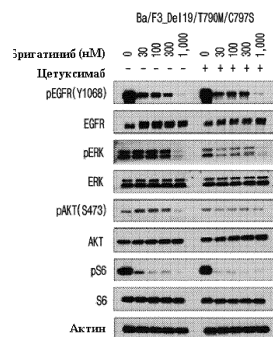
Пример 11 15 нМ
Фиг. 3



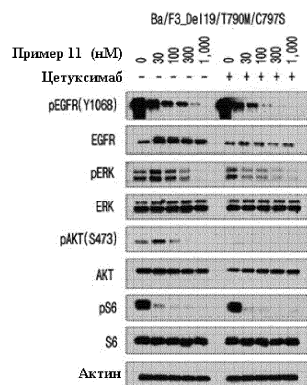
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

