

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291810** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.19

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

(22) Дата подачи заявки
2020.12.03

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИНГИБИТОРА FGFR

(31) 62/943,406

(32) 2019.12.04

(33) US

(86) PCT/US2020/063038

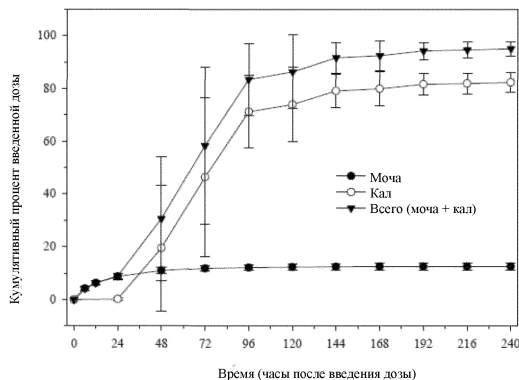
(87) WO 2021/113462 2021.06.10

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Тао Мин, Боер Джейсон (US)

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

(57) Изобретение относится к производным (например, гидроксилу, кето, глюкурониду, сульфокислотной и дейтерированным формам) ингибитора рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR), включая способы их получения, и промежуточным соединениям при их получении, которые полезны при лечении опосредованного FGFR заболевания, такого как рак.



A1

202291810

202291810

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574452RU/061

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНГИБИТОРА FGFR

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая заявка относится к производным (например, гидроксилу, кето, глюкурониду, сульфокислотной и дейтерированным формам) ингибитора рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR), включая способы их получения, и промежуточным соединениям при их получении, которые полезны при лечении опосредованного FGFR заболевания, такого как рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) представляют собой рецепторные тирозинкиназы, которые связываются с лигандами фактора роста фибробластов (FGF). Существует четыре белка FGFR (FGFR1-4), которые способны связывать лиганды и участвуют в регуляции многих физиологических процессов, включая развитие тканей, ангиогенез, заживление ран и регуляцию метаболизма. При связывании лиганда рецепторы подвергаются димеризации и фосфорилированию, что приводит к стимуляции активности протеинкиназы и привлечению многих внутриклеточных докинг-белков. Эти взаимодействия способствуют активации ряда внутриклеточных сигнальных путей, включая Ras-MAPK, АКТ-PI3K и фосфолипазу C, которые важны для клеточного роста, пролиферации и выживания (обзор в Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005).

Аберрантная активация этого пути либо из-за сверхэкспрессии лигандов FGF или FGFR, либо активирующих мутаций в FGFR может привести к развитию, прогрессированию опухоли и устойчивости к традиционным методам лечения рака. При человеческом раке описаны генетические изменения, включая амплификацию генов, хромосомные транслокации и соматические мутации, которые приводят к не зависящей от лиганда активации рецептора. Генетические изменения могут включать мутации, слияния, перестройки (например, транслокации, делеции, инверсии) и амплификацию генов. Крупномасштабное секвенирование DNA тысяч образцов опухолей показало, что компоненты пути FGFR являются одними из наиболее часто мутируемых при человеческом раке. Многие из этих активирующих мутаций идентичны мутациям зародышевой линии, которые приводят к синдромам скелетной дисплазии. Механизмы, которые приводят к аберрантной лиганд-зависимой передаче сигналов при заболевании человека, включают сверхэкспрессию FGF и изменения в сплайсинге FGFR, которые приводят к рецепторам с более беспорядочными способностями связывания лиганда (обзор в Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010). Следовательно, разработка ингибиторов, нацеленных на FGFR, может быть полезной при клиническом лечении заболеваний, которые имеют повышенную активность FGF или FGFR.

Типы рака, в которые вовлечены FGF/FGFR, включают, но не ограничиваются

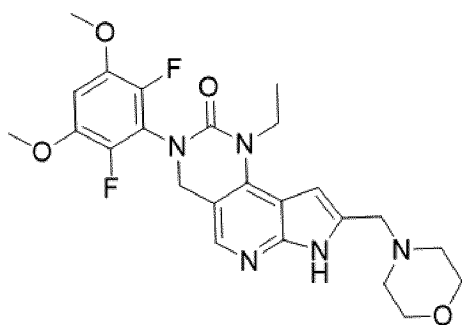
ими: карциномы (например, мочевого пузыря, груди, шейки матки, колоректальный, эндометрия, желудка, головы и шеи, почек, печени, легких, яичников, простаты); кроветворные злокачественные новообразования (например, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, острый миелогенный лейкоз, неходжкинская лимфома, миелопролиферативные новообразования и макроглобулинемия Вальденстрема); и другие новообразования (например, глиобластома, меланома и рабдосаркома). Помимо роли в онкогенных новообразованиях, активация FGFR также участвует в заболеваниях скелета и хондроцитов, включая, помимо прочего, синдромы ахондроплазии и краниосиностоза. Ось передачи сигналов FGFR4-FGF19, в частности, вовлечена в патогенез ряда видов рака, включая гепатоцеллюлярную карциному (Heinzle et al., *Cur. Pharm. Des.* 2014, 20:2881). Было показано, что эктопическая экспрессия FGF19 у трансгенных мышей приводит к образованию опухоли в печени, и было обнаружено, что нейтрализующее антитело к FGF19 ингибирует рост опухоли у мышей. Кроме того, сверхэкспрессия FGFR4 наблюдалась при множестве типов опухолей, включая гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак груди, поджелудочной железы, простаты, легких и щитовидной железы. Более того, активирующие мутации в FGFR4 описаны при рабдомиосаркоме (Taylor et al. *JCI* 2009,119:3395).

Ингибиторы FGFR в настоящее время разрабатываются для лечения рака. К примеру, молекула 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она и другие низкомолекулярные ингибиторы FGFR описаны, к примеру, в публикациях США №№: 2012/0165305; 2014-0045814; 2013-0338134; 2014/0171405; 2014/0315902; 2016/0115164; 2016/0244448; 2016/0244449; и 2016-0244450.

Соответственно, постоянно необходимы новые или улучшенные агенты, ингибирующие FGFR, для разработки новых и более эффективных фармацевтических препаратов для лечения рака и других заболеваний. Соединения, включая производные этих соединений, композиции и способы, описанные в данном документе, направлены на эти потребности и другие цели.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предлагаются, среди прочего, производные Соединения 1:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение дополнительно направлено на способы ингибирования фермента FGFR, включающие приведение фермента в контакт с соединением по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой солью.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения заболевания, связанного с аномальной активностью или экспрессией фермента FGFR, включающему введение соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям по данному изобретению для применения при лечении заболевания, связанного с аномальной активностью или экспрессией фермента FGFR.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения расстройства, опосредованного ферментом FGFR или его мутантом, у пациента, нуждающегося в этом, включающему стадию введения указанному пациенту соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения расстройства, опосредованного ферментом FGFR или его мутантом, у пациента, нуждающегося в этом, включающему стадию введения пациенту соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с другим средством терапии или лекарственным средством, как описано в данном документе.

Настоящее изобретение дополнительно направлено на применение соединений по данному изобретению в приготовлении лекарственного средства для применения в терапии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На ФИГ. 1 представлен график, показывающий средний кумулятивный процент радиоактивной дозы, обнаруженной в моче и фекалиях через определенные интервалы времени после однократного перорального приема 13 мг (250 мкКи) [14C] Соединения 1 здоровыми субъектами мужского пола.

На ФИГ. 2 представлен график, показывающий среднюю радиоактивность (эквиваленты нМ) в крови или плазме и Соединение 1 (нМ) в плазме после однократного перорального приема приблизительно 13 мг [14C] Соединения 1 здоровыми добровольцами мужского пола натощак.

На ФИГ. 3 представлен масс-спектр циркулирующих в организме человека метаболитов Соединения 1.

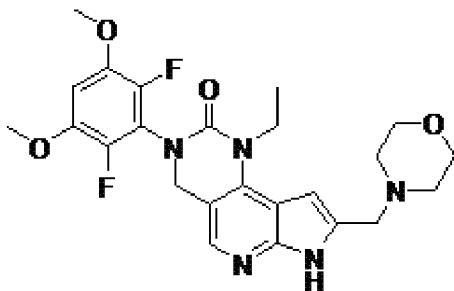
На ФИГ. 4 представлен масс-спектр метаболитов Соединения 1, выделенных из

мочи.

На ФИГ. 5 представлен масс-спектр метаболитов Соединения 1, выделенных из фекалий.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее описание направлено, среди прочего, на соединения, которые являются производными 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (Соединение 1), а также процессы и промежуточные продукты для получения данных производных. Структура Соединения 1 показана ниже.

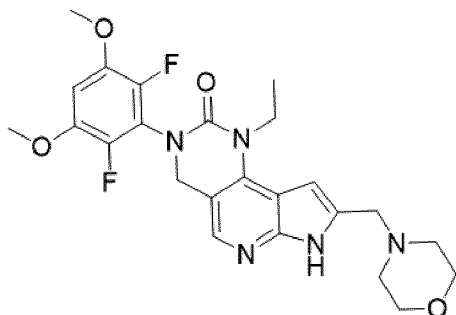


Соединение 1.

Соединение 1 описано в Патенте США No. 9,611,267, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой метаболит Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой активный метаболит, который может модулировать активность одного или более белков FGFR и может быть полезен, например, при лечении заболеваний, связанных с экспрессией или активностью FGFR. В некоторых вариантах осуществления измеряется и составляется профиль уровня метаболитного соединения, описанного в данном документе, чтобы помочь практикующему врачу в корректировке уровней дозировки Соединения 1.

Соответственно, в настоящем изобретении также предложено соединение Формулы I:

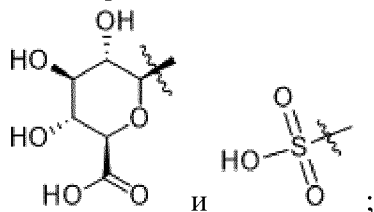


I,

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

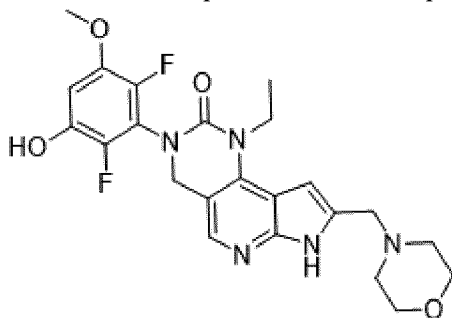
одна или более групп OCH_3 необязательно заменены группой OH , при этом группа OH необязательно заменена группой O-X ,

одна группа С-Н необязательно заменена группой С-Х,
одна группа СН₂ необязательно заменена группой С=О,
каждая из одной или более групп СН₂ морфолинового кольца необязательно
заменена группой С(ОН)Н,
группа N-H необязательно заменена группой N-X, и
где Х представляет собой группу, выбранную из:

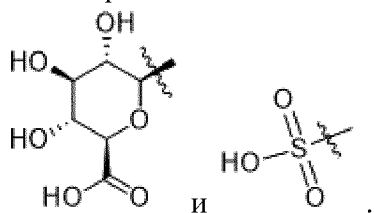


при условии, что соединение имеет одну или более групп, выбранных из ОН, О-Х,
С-Х, С=О и N-X.

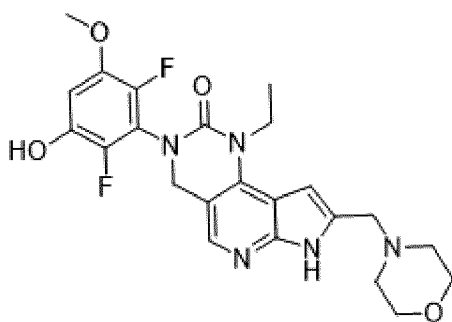
В данном изобретении также предложено соединение Формулы II:



II,
или его фармацевтически приемлемая соль, где:
одна группа С-Н необязательно заменена группой С-Х,
одна группа СН₂ необязательно заменена группой С=О,
группа N-H необязательно заменена группой N-X, и
группа О-Н необязательно заменена группой О-Х;
где Х представляет собой группу, выбранную из:

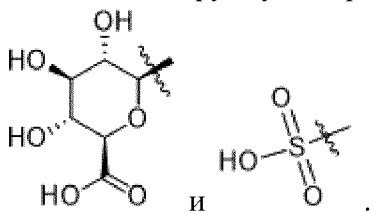


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения также предложено
соединение Формулы II:



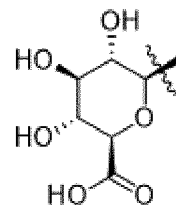
II,

или его фармацевтически приемлемая соль, где одна группа С-Н заменена группой С-Х, группа N-H заменена группой N-X или группа О-Н заменена группой О-Х; где Х представляет собой группу, выбранную из:

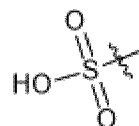


В некоторых вариантах осуществления одна или более групп OCH_3 необязательно заменены группой OH , при этом группа OH необязательно заменена группой O-X . В некоторых вариантах осуществления группа OH необязательно заменена группой O-X . В некоторых вариантах осуществления одна группа C-H необязательно заменена группой C-X . В некоторых вариантах осуществления одна группа CH_2 необязательно заменена группой C=O . В некоторых вариантах осуществления группа N-H необязательно заменена группой N-X . В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или более групп CH_2 морфолинового кольца необязательно заменена группой C(OH)H .

В некоторых вариантах осуществления одна или более групп OCH_3 заменены группой OH , где группа OH заменена группой O-X . В некоторых вариантах осуществления одна или более групп OCH_3 заменены группой OH . В некоторых вариантах осуществления группа OH заменена группой O-X . В некоторых вариантах осуществления одна группа C-H заменена группой C-X . В некоторых вариантах осуществления одна группа CH_2 заменена группой C=O . В некоторых вариантах осуществления группа N-H заменена группой N-X . В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или более групп CH_2 морфолинового кольца заменена группой C(OH)H .

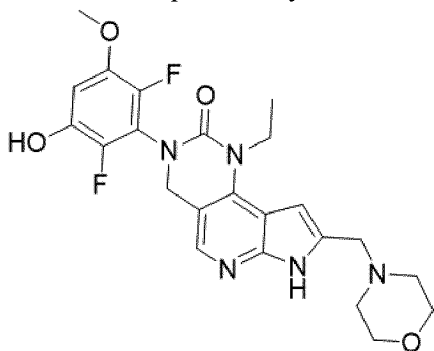


В некоторых вариантах осуществления Х представляет собой



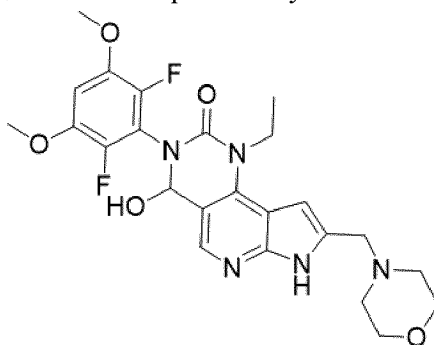
некоторых вариантах осуществления Х представляет собой

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 3-(2,6-дифтор-3-гидрокси-5-метоксифенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (Соединение 2) или его фармацевтически приемлемую соль. Структура Соединения 2 показана ниже:



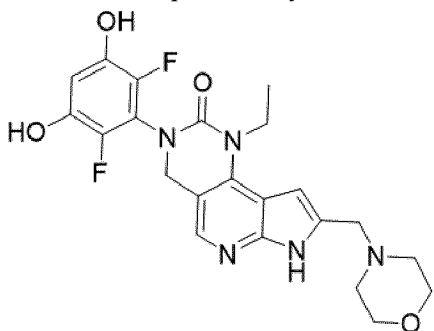
Соединение 2.

В настоящем изобретении также предложено соединение, которое представляет собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-4-гидрокси-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (Соединение 3) или его фармацевтически приемлемую соль. Структура Соединения 3 показана ниже:



Соединение 3.

В настоящем изобретении также предложено соединение, которое представляет собой 3-(2,6-дифтор-3,5-дигидроксифенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (Соединение 4) или его фармацевтически приемлемую соль. Структура Соединения 4 показана ниже:



Соединение 4.

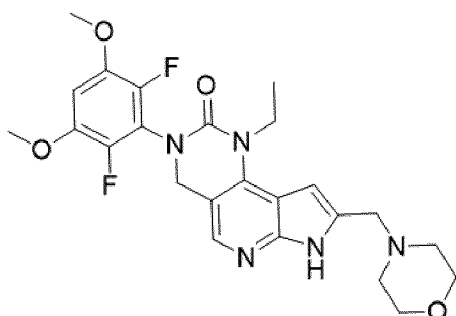
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

3-(2,6-дифтор-3-гидрокси-5-метоксифенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-

тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она; и

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-4-гидрокси-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она, или их фармацевтически приемлемой соли.

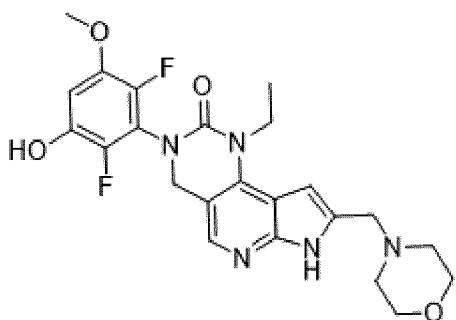
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение Формулы I:



I,

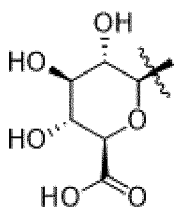
или его фармацевтически приемлемую соль, где одна группа CH_2 морфолинового кольца заменена группой $(\text{C}=\text{O})$.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение Формулы II:

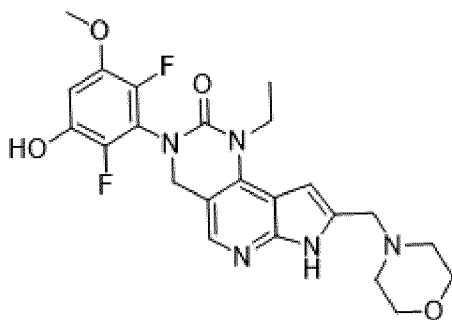


II,

или его фармацевтически приемлемую соль, где одна группа C-H заменена группой C-X , группа N-H заменена группой N-X , или группа O-H заменена группой O-X ; где X представляет собой следующую группу:

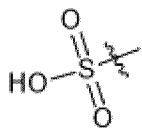


В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение Формулы II:

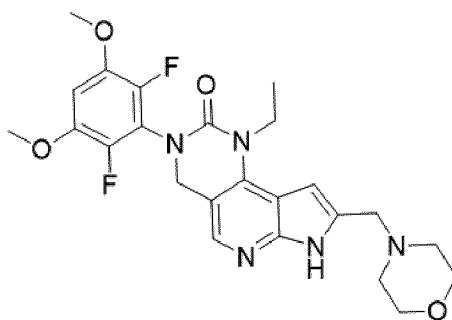


II,

или его фармацевтически приемлемую соль, где одна группа C-H заменена группой C-X, группа N-H заменена группой N-X, или группа O-H заменена группой O-X; где X представляет собой следующую группу:



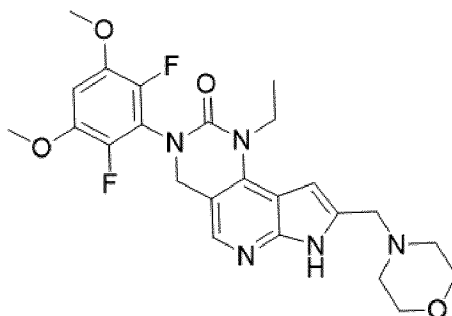
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение Формулы I:



I,

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая из двух групп CH₂ морфолинового кольца заменена группой C(OH)H.

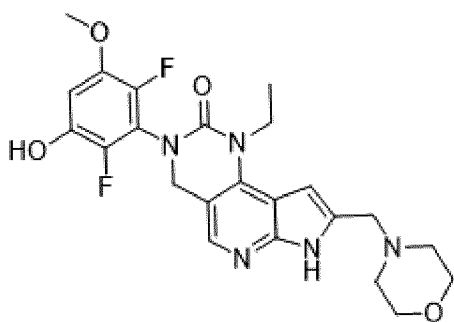
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение Формулы I:



I,

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая группа OCH₃ заменена группой OH; и одна группа CH₂ морфолинового кольца заменена группой (C=O).

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение Формулы II:

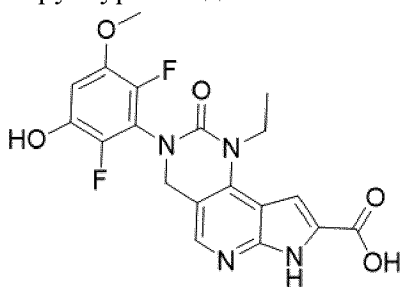


II,

или его фармацевтически приемлемую соль, где одна группа CH_2 морфолинового кольца заменена группой $(\text{C}=\text{O})$.

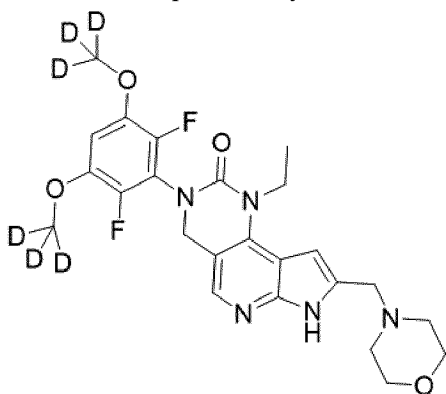
В данном документе также предложено соединение, которое представляет собой 3-(2,6-дифтор-3-гидрокси-5-метоксифенил)-1-этил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновую кислоту (Соединение 5) или ее фармацевтически приемлемую соль.

Структура Соединения 5 показана ниже:



Соединение 5.

В данном документе также предложено соединение, которое представляет собой 3-(2,6-дифтор-3,5-бис(метокси-d3)фенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (Соединение 6) или его фармацевтически приемлемую соль. Структура Соединения 6 показана ниже:



Соединение 6.

Каждый из вышеупомянутых вариантов осуществления предполагает соблюдение правил надлежащей валентности.

Некоторые описанные в данном документе соединения являются метаболитами 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-

пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (Соединение 1). Метаболиты выделяли из образцов крови/сыворотки, мочи и фекалий человека, собранных в ходе фармакокинетических и токсикокинетических исследований Соединения 1. Метаболиты по данному изобретению могут быть ингибиторами FGFR и могут иметь преимущества в свойствах (ФК, ФД, токсичность и т.д.) по сравнению с исходным соединением (Соединение 1). Например, метаболиты по данному изобретению (например, Соединение 2) могут быть лучшими субстратами для транспорта Pgp по сравнению с Соединением 1. Таким образом, метаболиты по данному изобретению (например, Соединение 2) могут быть более подходящими кандидатами для внутривенного введения или инфузии в печеночную артерию для лечения заболеваний и нарушений, раскрытых в данном документе (например, холангиокарциномы).

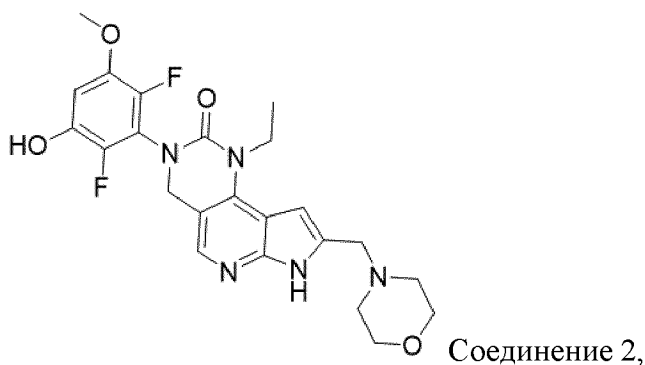
В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению являются по существу выделенными. Под «по существу выделены» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением по данному изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе метаболита.

Также в данном документе предложена композиция, содержащая соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, содержащая по меньшей мере около 50% по массе соединения или соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере около 60% по массе соединения или соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере около 70% по массе соединения или соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере около 80% по массе соединения или соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере около 90% по массе соединения или соли.

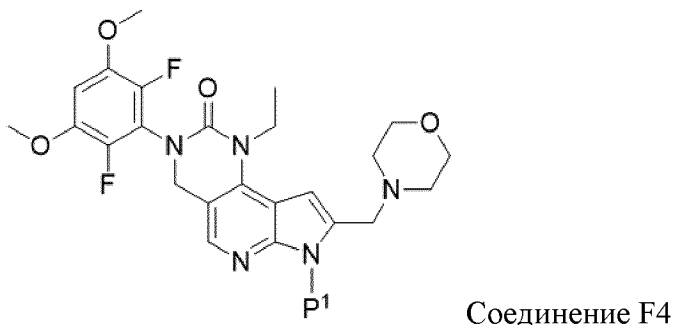
Способ получения Соединения 2

Настоящая заявка дополнительно предоставляет способ получения Соединения 2, в котором процесс может быть подходящим для масштабирования.

В данном документе предложен способ получения Соединения 2, имеющего формулу:



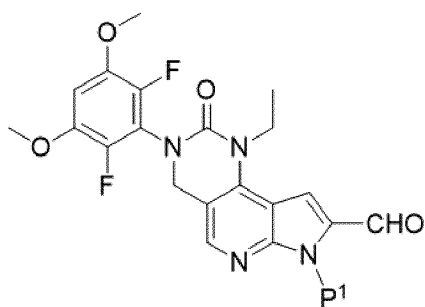
или его соли, включающий снятие защиты с Соединения F4, имеющего формулу:



или его соль, где P^1 представляет собой аминокзащитную группу. В некоторых вариантах осуществления P^1 представляет собой сульфонамидную группу. В некоторых вариантах осуществления P^1 представляет собой $-SO_2N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления снятия защиты соединения F4 включает взаимодействие соединения F4 с A1, где A1 представляет собой кислоту. В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой водную хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления снятия защиты проводят при температуре 70-90°C (например, 80°C). В некоторых вариантах осуществления снятия защиты проводят в присутствии S1, где S1 представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S1 представляет собой 1,4-диоксан. В некоторых вариантах осуществления снятия защиты с соединения F4 включает использование от около 1 до около 50 молярных эквивалентов средства для снятия защиты по сравнению с соединением F4, от около 10 до около 30 молярных эквивалентов средства для снятия защиты по сравнению с соединением F4 или около 20 молярных эквивалентов средства для снятия защиты по сравнению с соединением F4.

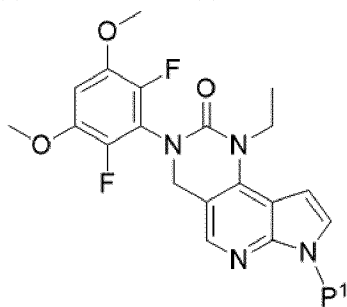
Соединение F4 или его соль можно получать с помощью процесса, включающего взаимодействие с соединением F3, имеющим формулу:



Соединение F3,

или его соль с морфолином в присутствии RA1, где RA1 представляет собой восстанавливающий агент. В некоторых вариантах осуществления RA1 представляет собой триацетоксиборгидрид натрия. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения F3 с RA1 проводят в присутствии A2, где A2 представляет собой кислоту. В некоторых вариантах осуществления A2 представляет собой органическую кислоту. В некоторых вариантах осуществления A2 представляет собой уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения F3 с RA1 проводят в присутствии S2, где S2 представляет собой растворитель. В некоторых вариантах осуществления S2 представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S2 представляет собой метиленхлорид.

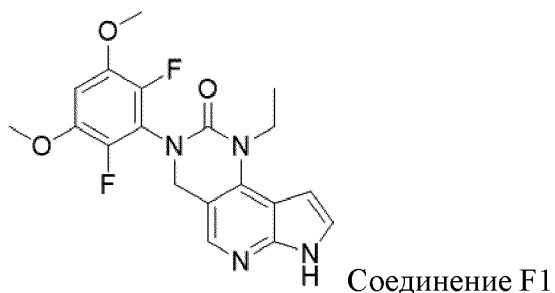
Соединение F3 или его соль можно получать с помощью процесса, включающего взаимодействие с соединением F2, имеющим формулу:



Соединение F2

или его соли с ДМФ в присутствии B1, где B1 представляет собой основание. В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой диизопропиламид лития (LDA). В некоторых вариантах осуществления реакцию соединения F2 с ДМФ в присутствии B1 проводят в присутствии S3, где S3 представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S3 представляет собой тетрагидрофуран. Реакцию соединения F2 с ДМФ в присутствии B1 можно проводить при температуре от около -100°C до около -50°C (например, около -64°C).

Соединение F2 или его соль можно получать с помощью процесса, включающего взаимодействие с соединением F1, имеющим формулу:

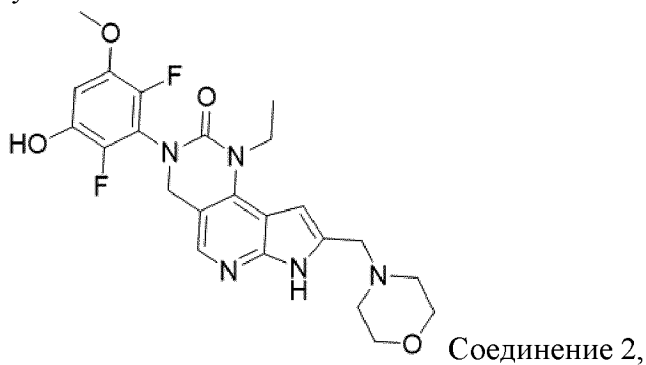


или его солью с агентом для защиты аминогруппы, включающим P1.

В некоторых вариантах осуществления агент для защиты аминогруппы представляет собой P^1-X , где X представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления агент для защиты аминогруппы представляет собой Me_2NSO_2Cl . Взаимодействие соединения F1 с агентом для защиты аминогруппы можно проводить в присутствии B2, где B2 представляет собой основание. В некоторых вариантах осуществления B2 представляет собой основание гидроксида металла. В некоторых вариантах осуществления B2 представляет собой NaOH.

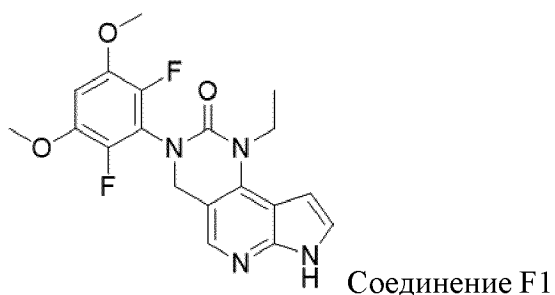
Взаимодействие соединения F1 с агентом для защиты аминогруппы можно проводить в присутствии гидросульфата тетрабутиламмония. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения F1 с агентом для защиты аминогруппы проводят в присутствии S4, где S4 представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S4 представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения F1 с агентом для защиты аминогруппы проводят при температуре от около $0^{\circ}C$ до около $50^{\circ}C$ (например, от около $0^{\circ}C$ до около $30^{\circ}C$).

В данном документе предложен способ получения Соединения 2, имеющего формулу:

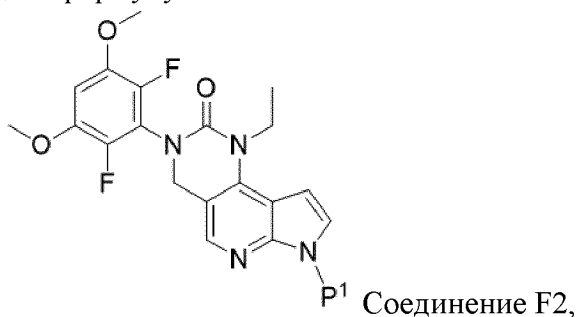


или его соли, включающий:

взаимодействие Соединения F1, имеющего формулу:

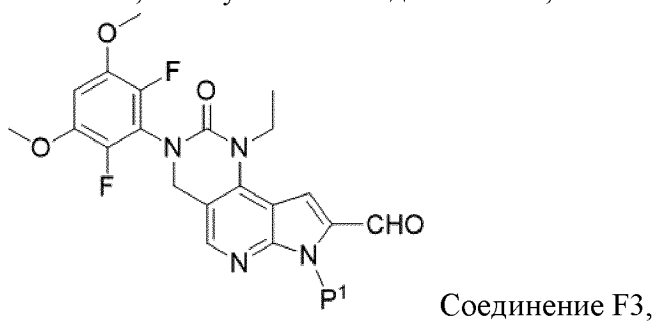


с агентом для защиты аминогруппы, содержащим P^1 , с получением соединения F2, имеющего формулу:



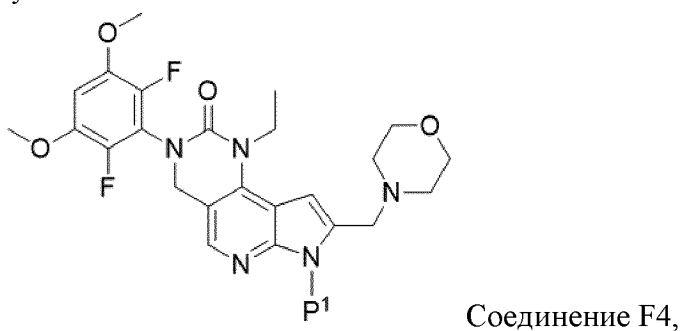
или его соль, где P^1 представляет собой аминозащитную группу;

взаимодействие Соединения F2 с ДМФ в присутствии В1, где В1 представляет собой основание, с получением соединения F3, имеющего формулу:



или его соли;

взаимодействие соединения F3 с морфолином в присутствии RA1, где RA1 представляет собой восстанавливающий агент, с получением соединения F4, имеющего формулу:

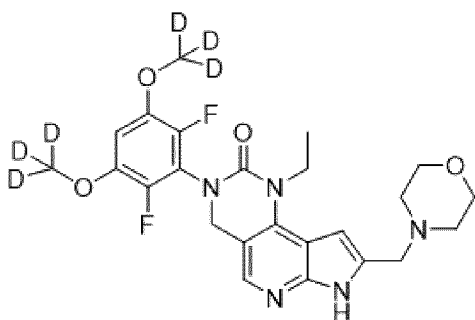


или его соли; и

снятие защиты с Соединения F4 с получением Соединения 2 или его соли.

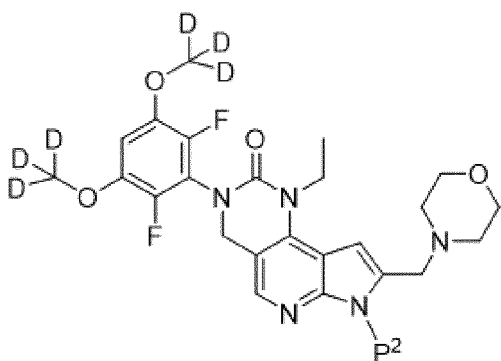
Способ получения Соединения 6

В данном описании предложен способ получения Соединения 6, имеющего формулу:



Соединение 6,

или его соли, включающий снятие защиты с Соединения F5, имеющего формулу:

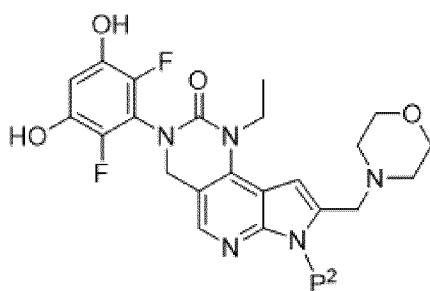


Соединение F5,

или его соль, где P^2 представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах осуществления P^2 представляет собой $-SO^2$ -фенил.

Снятие защиты с соединения F5 может включать обработку соединения F5 соединением В3, где В3 представляет собой основание. В некоторых вариантах осуществления В3 представляет собой основание гидроксида металла. В некоторых вариантах осуществления В3 представляет собой NaOH. В некоторых вариантах осуществления В3 представляет собой водный раствор NaOH. В некоторых вариантах осуществления снятие защиты с соединения F5 проводят в присутствии S5, где S5 представляет собой 1,4-диоксан. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие Соединения F5 с В3 включает использование от около 1 до около 10 молярных эквивалентов В3 по сравнению с Соединением F5, от около 2 до около 8 молярных эквивалентов В3 по сравнению с соединением F5 или около 4 молярных эквивалентов В3 по сравнению с Соединением F5.

Соединение F5 может быть получено способом, включающим взаимодействие с соединением F6, имеющим формулу:

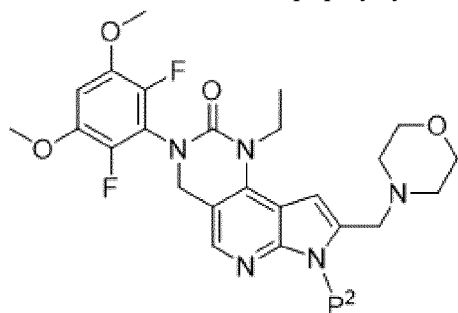


Соединение F6

с CD_3I в присутствии В4, где В4 представляет собой основание. В некоторых вариантах осуществления В4 представляет собой гидрид натрия.

Взаимодействие соединения F6 с CD_3I можно проводить в присутствии S6, где S6 представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S6 представляет собой ДМФ. Взаимодействие соединения F6 с CD_3I может включать использование от около 1 до около 5 молярных эквивалентов CD_3I по сравнению с Соединением F6, от около 1 до около 3 молярных эквивалентов CD_3I по сравнению с Соединением F6 или около 2 молярных эквивалентов CD_3I по сравнению с Соединением F6. Взаимодействие соединения F6 с CD_3I может включать использование от около 1 до около 10 молярных эквивалентов В4 по сравнению с Соединением F6, от около 2 до около 8 молярных эквивалентов В4 по сравнению с Соединением F6 или от около 4 до около 5 молярных эквивалентов В4 по сравнению с Соединением F6.

Соединение F6 может быть получено способом, включающим взаимодействие с соединением F7, имеющим формулу:



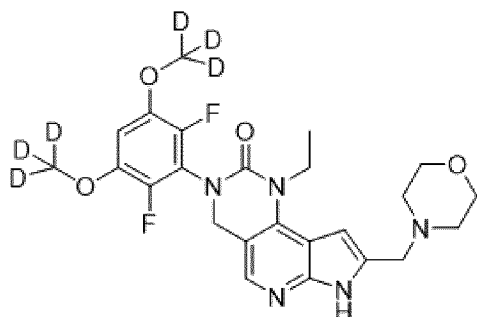
Соединение F7

с А3, где А3 представляет собой кислоту Льюиса. В некоторых вариантах осуществления А3 представляет собой VBBr_3 .

Взаимодействие соединения F7 с А3 можно проводить в присутствии S7, где S7 представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S7 представляет собой метиленхлорид. Взаимодействие соединения F7 с А3 можно проводить при температуре от около -100°C до около 30°C (например, от около -100°C до комнатной температуры). Взаимодействие соединения F7 с А3 может включать использование от около 1 до около 20 молярных эквивалентов А3 по сравнению с Соединением F7, от около 5 до около 15 молярных эквивалентов А3 по сравнению с Соединением F7 или от около 8 до около 12 молярных эквивалентов А3 по сравнению с Соединением F7.

В данном документе предложен способ получения Соединения 6, имеющего

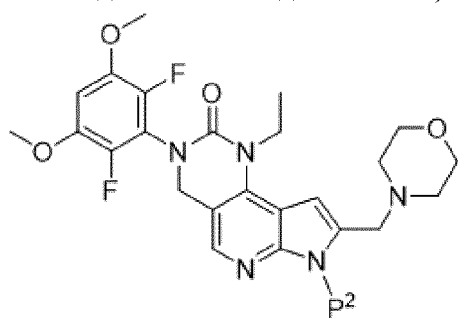
формулу:



Соединение 6,

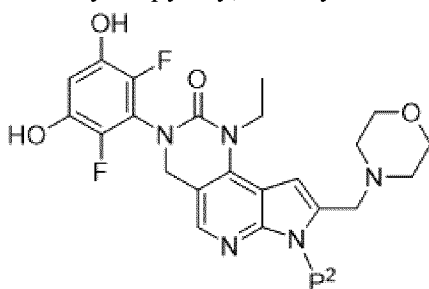
или его соли, включающий:

взаимодействие Соединения F7, имеющего формулу:



Соединение F7

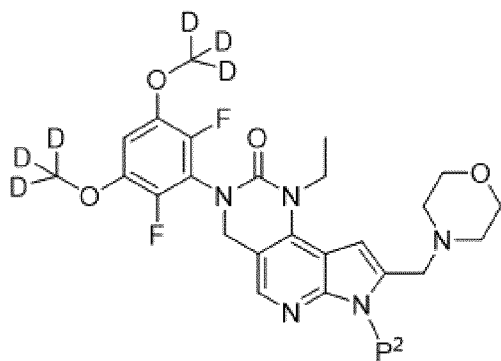
с A3, где A3 представляет собой кислоту Льюиса, и где P² представляет собой аминозащитную группу, с получением Соединения F6, имеющего формулу:



Соединение F6,

или его соли;

взаимодействие соединения F6 с CD₃I в присутствии B4, где B4 представляет собой основание, с получением соединения F5, имеющего формулу:



Соединение F5,

или его соли; и

снятие защиты с Соединения F5 с получением Соединения 6 или его соли.

Процессы, описанные в данном документе можно контролировать в соответствии с

любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно отслеживать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая область) или масс-спектрометрия; или с помощью хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография. Соединения, полученные в результате реакций, могут быть очищены любым подходящим методом, известным в данной области техники. К примеру, хроматографией (среднее давление) на подходящем адсорбенте (к примеру, силикагеле, оксиде алюминия и т.п.), ВЭЖХ или препаративной тонкослойной хроматографией; дистилляцией; сублимацией, растиранием или перекристаллизацией. Чистота соединений, как правило, определяется физическими методами, такими как измерение температуры плавления (в случае твердого вещества), получение спектра NMR или выполнение разделения с помощью HPLC. Если температура плавления снижается, если нежелательные сигналы в спектре NMR уменьшаются или если посторонние пики на кривой HPLC удалены, можно сказать, что соединение очищено. В некоторых вариантах реализации соединения по существу очищены.

Получение соединений может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Специалист в данной области техники может легко определить необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп. Химические методы для защитных групп можно найти, например, в книге Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. Используемый здесь термин «аминозащитная группа» относится к любой защитной группе для защиты аминов. Примеры аминозащитных групп включают, но не ограничиваются, фенилсульфонил, бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(триметилсилил)этоксикарбонил (Teoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), трет-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TсBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридилметил, N',N'-диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM) или 2-тетрагидропиранил (THP), три(C₁₋₄ алкил)силил (к примеру, три(изопропил)силил), 1,1-диэтоксиметил или N-пивалоилоксиметил (POM).

Реакции описанных в данном документе способов можно проводить при подходящих температурах, которые может легко определить квалифицированный специалист в данной области техники. Температура реакции будет зависеть, к примеру, от точек плавления и кипения реагентов и растворителя, если он присутствует; термодинамики реакции (к примеру, может потребоваться проведение сильно экзотермических реакций при пониженных температурах); и кинетики реакции (к

примеру, для создания барьера с высокой энергией активации могут потребоваться повышенные температуры).

В некоторых вариантах реализации изобретения концентрирование раствора, как описано в данном документе, относится к раствору, объем которого уменьшается путем испарения растворителя, нагревания раствора, воздействия на раствор пониженного давления или любой их комбинации.

Реакции описанных здесь способов можно проводить в подходящих растворителях, которые может легко выбрать квалифицированный специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть в значительной степени не реагирующими с исходными веществами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, к примеру, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции могут быть выбраны подходящие растворители для конкретной стадии реакции. В некоторых вариантах реализации изобретения реакции можно проводить в отсутствие растворителя, к примеру, когда по меньшей мере один из реагентов представляет собой жидкость или газ.

Подходящие растворители могут включать галогенированные растворители, такие как четыреххлористый углерод, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, бутилхлорид, дихлорметан (метиленхлорид), тетрахлорэтилен, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтан, 2-хлорпропан, α,α,α -трифтортолуол, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дибромэтан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,2-дихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, их смеси и тому подобное.

Подходящие эфирные растворители включают: диметоксиметан, тетрагидрофуран, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фуран, тетрагидрофуран (THF), диэтиловый эфир, диметиловый эфир этиленгликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир диэтиленгликоля (диглим), диэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметиловый эфир триэтиленгликоля, анизол, *трет*-бутилметиловый эфир, их смеси и т.п.

Подходящие протонные растворители могут включать, в качестве примера и без ограничения, воду, метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксиэтанол, 1-бутанол, 2-бутанол, *изобутиловый* спирт, *трет*-бутиловый спирт, 2-этоксиэтанол, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-пентанол, неопентиловый спирт, *трет*-пентиловый спирт, монометиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол или глицерин.

Подходящие апротонные растворители могут включать, в качестве примера и без ограничения, N, N-диметилформамид (DMF), N, N-диметилацетамид (DMA), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI),

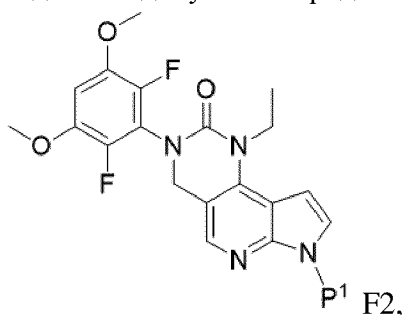
N-метилпирролидинон (NMP), формамид, N-метилацетамид, N-метилформаид, ацетонитрил, диметилсульфоксид, пропионитрил, этилформиат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, этилметилкетон, этилацетат, сульфолан, N, N-диметилпропионамид, тетраметилмочевина, нитрометан, нитробензол или гексаметилфосфораид.

Подходящие углеводородные растворители включают бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, этилбензол, м-, о- или п-ксилол, октан, индан, нонан или нафталин.

Реакции описанных здесь процессов можно проводить на воздухе или в инертной атмосфере. Обычно реакции, содержащие реагенты или продукты, которые по существу реагируют с воздухом, могут быть проведены с использованием чувствительных к воздуху методов синтеза, которые хорошо известны специалисту в данной области.

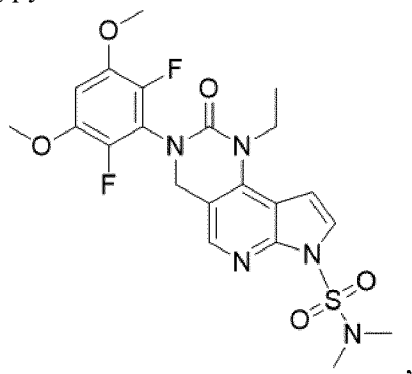
Выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура», как они используются здесь, понятны в данной области техники и обычно относятся к температуре, *например*, температуре реакции, которая примерно равна температуре комнаты, в которой проводится реакция, например, температуры от примерно 20 °C до примерно 30 °C. Термин «повышенная температура», используемый здесь, понимается в данной области техники и обычно относится к температуре, например, температуре реакции, которая выше комнатной температуры, например, выше 30 °C.

В данном документе предложено Соединение F2:



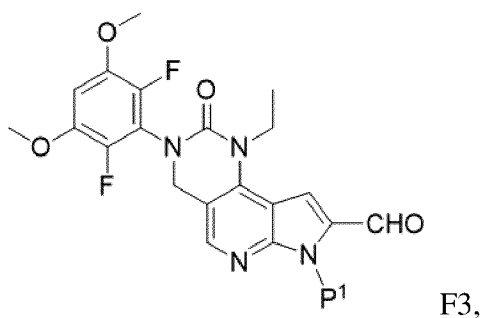
или его соль, где P¹ представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления Соединение F2 имеет следующую структуру:



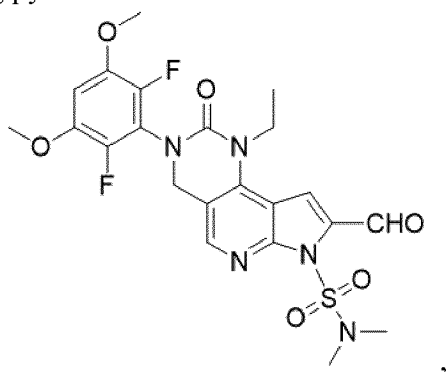
или его соль.

В данном документе предложено Соединение F3:



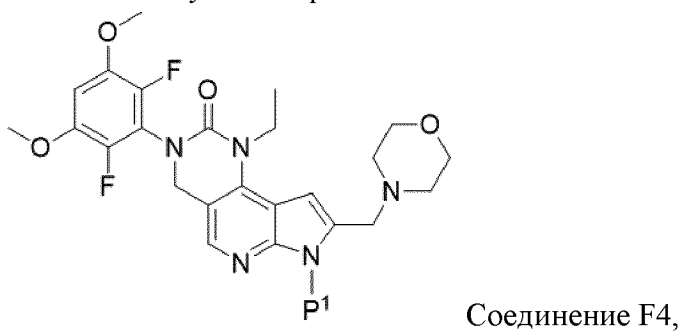
или его соль, где P¹ представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления Соединение F3 имеет следующую структуру:



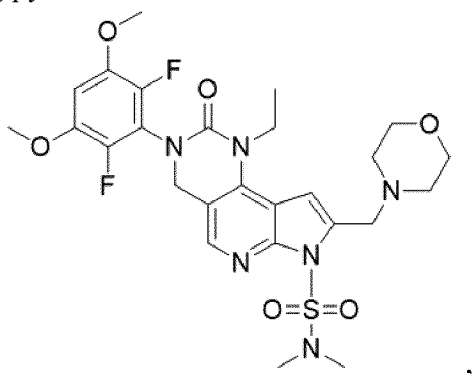
или его соль.

В данном документе предложено Соединение F4:



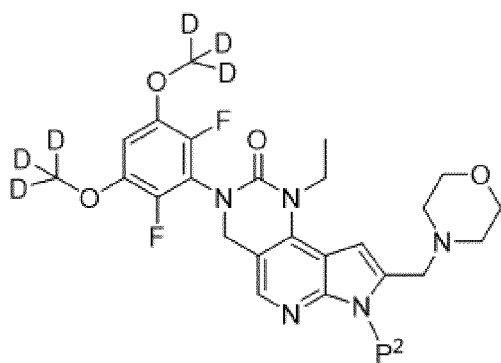
или его соль, где P¹ представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления Соединение F4 имеет следующую структуру:



или его соль.

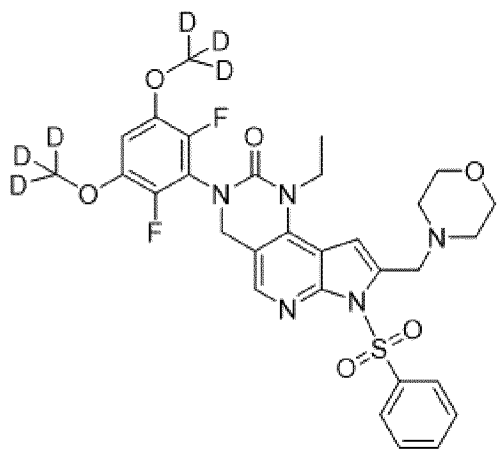
В данном документе предложено Соединение F5:



Соединение F5,

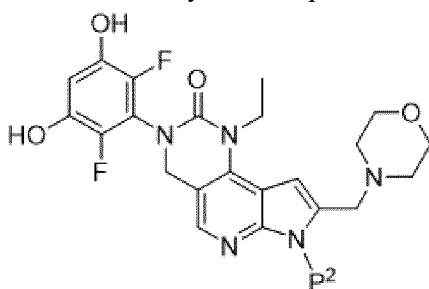
или его соль, где P^2 представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления Соединение F5 имеет следующую структуру:



или его соль.

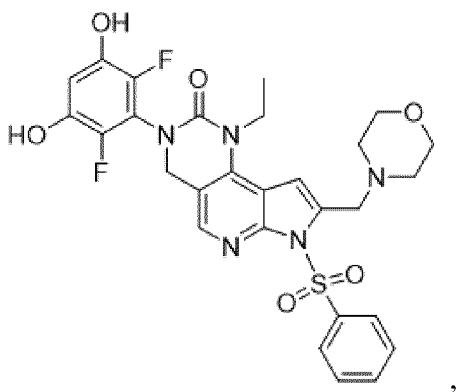
В данном документе предложено Соединение F6:



Соединение F6,

или его соль, где P^2 представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления Соединение F6 имеет следующую структуру:



или его соль.

Соединения по данному изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате перестановки одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые являются состояниями изомерного протонирования, имеющими ту же эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически заблокированы в одну форму посредством соответствующего замещения.

Соединения по данному изобретению также включают все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. К примеру, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или более составляющих атомов соединений по данному изобретению можно заменять или замещать изотопами атомов в природном или искусственном соотношении. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. К примеру, один или несколько атомов водорода в соединении согласно настоящему описанию могут быть заменены дейтерием. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение включает два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов дейтерия. Синтетические методы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Изотопно-меченные соединения могут использоваться в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замена на более тяжелые изотопы такие как дейтерий, может обеспечивать

определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например повышенным временем полужизни *in vivo* или необходимостью меньших дозировок, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. (A. Kerekes et.al. J. Med. Chem. **2011**, 54, 201-210; R. Xu et.al. J. Label Compd. Radiopharm. **2015**, 58, 308-312).

Термин «соединение» в контексте данного документа, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Термин также предназначен для обозначения соединений по данному изобретению, независимо от того, как они получены, например, синтетическим путем, посредством биологического процесса (например, метаболизма или преобразования с помощью ферментов) или их комбинации.

Способы применения

Соединения, описанные в данном документе, могут ингибировать активность фермента FGFR. Например, соединения по данному изобретению можно использовать для ингибирования активности фермента FGFR в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании данного фермента, путем введения ингибирующего количества соединения в клетку, индивидууму или пациенту.

В качестве ингибиторов FGFR соединения по данному изобретению применимы при лечении различных заболеваний, связанных с аномальной экспрессией или активностью фермента FGFR или лигандов FGFR. Соединения, которые ингибируют FGFR, будут полезны для обеспечения средств предотвращения роста или индукции апоптоза в опухолях, в частности, путем ингибирования ангиогенеза. Таким образом, ожидается, что соединения по данному изобретению окажутся полезными для лечения или профилактики пролиферативных нарушений, таких как рак. В частности, опухоли с активирующими мутантами рецепторных тирозинкиназ или повышающей регуляцией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно чувствительны к ингибиторам.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способ лечения опосредованного FGFR расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

Например, соединения по данному изобретению применимы при лечении рака. Примеры рака включают рак мочевого пузыря, рак груди (например, гормон R-положительный, тройной отрицательный), рак шейки матки, колоректальный рак, рак тонкой кишки, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак заднего прохода, рак эндометрия, рак желудка (например, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта), рак головы и шеи (например, раки гортани, гипофаринкса, носоглотки, ротоглотки, губ и рта, плоскоклеточный рак головы и шеи), рак почек (например, почечно-клеточная карцинома, уротелиальная карцинома, саркома, опухоль Вильмса), рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиоцеллюлярная карцинома, ангиосаркома печени, гепатобластома), рак легких (например, аденокарцинома, мелкоклеточный рак легкого и

немелкоклеточные карциномы легких, парноклеточная и непарноклеточная карцинома, бронхиальная карцинома, бронхиальная аденома, плеврорлегочная бластома), рак яичников, рак простаты, рак яичек, рак матки, рак вульвы, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы (например, экзокринная карцинома поджелудочной железы), рак желудка, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, нейроэндокринный рак (например, феохромоцитома, рак клеток Меркеля, нейроэндокринная карцинома), рак кожи (например, плоскоклеточный рак, саркома Капоши, рак кожи клеток Меркеля) и рак мозга (например, астроцитомы, медуллобластома, эпендимомы, нейроэктодермальные опухоли, опухоли эпифиза).

Другие примеры рака включают злокачественные гемопоэтические заболевания, такие как лейкоз или лимфома, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, В-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, острый миелогенный лейкоз, Ходжкинская или неходжкинская миелопластическая лимфома, миелопролиферативные новообразования (например, миелопролиферативный синдром 8p11, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз), миелодиспластический синдром, хронический эозинофильный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема, волосистоклеточная лимфома, хроническая миелогенная лимфома, острая лимфобластная лимфома, лимфомы, связанные со СПИДом, и лимфома Беркитта.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставляется способ лечения миелоидных/лимфоидных новообразований у пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации миелоидные/лимфоидные новообразования представляют собой миелопролиферативный синдром 8p11. Используемый здесь термин «миелопролиферативный синдром 8p11» (EMS) предназначен для обозначения миелоидных/лимфоидных новообразований, связанных с эозинофилией и аномалиями FGFR1 или миелоидными/лимфоидными новообразованиями (MLN) с перегруппировкой FGFR1. Миелопролиферативный синдром восемь-Р-одиннадцать рассматривается в Jackson, Courtney C., et.al. *Human Pathology*, 2010, 41, 461-476. Определяющей особенностью EMS является наличие транслокации с участием гена FGFR1, расположенного в локусе хромосомы 8p11, и в EMS было идентифицировано по крайней мере 10 дополнительных транслокаций и 1 вставка, каждая из которых нарушает FGFR1 и создает новые гены слияния с различными партнерами. См. Jackson, Courtney C., et.al. *Human Pathology*, 2010, 41, 461-476.

В некоторых вариантах реализации миелоидное/лимфоидное новообразование характеризуется генетическим изменением FGF/FGFR. Генетические изменения могут включать мутации, слияния, перестройки (например, транслокации, делеции, инверсии) и амплификацию генов. В некоторых вариантах реализации миелоидное/лимфоидное новообразование проявляет слияние FGFR1. Слияние FGFR1 может быть транслокацией, интерстициальной делецией или хромосомной инверсией. В некоторых вариантах реализации слияние FGFR1 представляет собой транслокацию FGFR1. В некоторых

вариантах реализации миелоидное/лимфоидное новообразование демонстрирует транслокацию 8p11. В некоторых вариантах реализации транслокация 8p11 связана с активацией FGFR1. В некоторых вариантах реализации миелоидное/лимфоидное новообразование проявляет изменения FGF/FGFR, отличные от транслокаций FGFR1. В некоторых вариантах реализации у пациента не удалось по меньшей мере одно предыдущее лечение миелоидных/лимфоидных новообразований (например, миелопролиферативного синдрома 8p11). В некоторых вариантах реализации предыдущее лечение представляет собой хирургическое вмешательство или лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации у пациента в анамнезе есть гепатит. В некоторых вариантах реализации изобретения гепатит представляет собой хронический гепатит В или гепатит С. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента нет гепатита в анамнезе.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения рака, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению. В некоторых вариантах реализации рак выбран из рака мочевого пузыря, рака груди, рака шейки матки, рака тонкой кишки, колоректального рака, рака эндометрия, рака желудка, рака головы и шеи, рака почки, рака печени, рака легких, рака яичников, рака простаты, рака яичек, рака матки, рака вульвы, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, рака мозга, лейкоза, множественной миеломы, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелогенного лейкоза, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, миелопролиферативного новообразования, хронической миелогенной лимфомы, острой лимфобластной лимфомы, Т лимфобластной лимфомы, волосисто-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, глиобластомы, меланомы, рабдомиосаркомы, лимфосаркомы и остеосаркомы.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак мочевого пузыря (например, уротелиальную карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному).

В некоторых вариантах реализации рак печени представляет собой холангиоцеллюлярную карциному (например, внутripеченочную, внутригрудную или перихилиарную, дистальную внепеченочную). В контексте настоящего описания холангиоцеллюлярная карцинома аналогична холангиокарциноме или раку желчных протоков. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома представляет собой запущенную или метастатическую холангиокарциному. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома неоперабельна. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома является внутripеченочной. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома является внепеченочной. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома проявляет слияния тирозинкиназы FGFR2, которые определяют определенный молекулярный подтип, как описано у Arai, Yasuhito, et. al. *Hepatology*, 2014, 59, 1427-1434. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома характеризуется

опухолями, генетически измененными FGF/FGFR. В некоторых вариантах реализации опухоли демонстрируют слияния FGFR2. Слияние FGFR2 может быть транслокацией, интерстициальной делецией или хромосомной инверсией. В некоторых вариантах реализации слияние FGFR2 представляет собой транслокацию FGFR2. Транслокации FGFR2 могут быть выбраны из группы, включающей, но не ограничиваясь ими, FGFR2-BICC1, FGFR2-ANCYL1, FGFR2-MACF1, FGFR2 перестройку интрона 17. В некоторых вариантах реализации опухоль демонстрирует изменения FGF/FGFR, отличные от транслокаций FGFR2. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома не демонстрирует опухоли, генетически измененные FGF/FGFR.

Другие виды рака, поддающиеся лечению соединениями по настоящему изобретению, включают опухоли глаза, глиобластома, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому, лейомиосаркому, уротелиальную карциному (например, мочеочника, уретры, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала) и остеосаркому.

Соединения по данному изобретению также могут применяться для ингибирования метастазирования опухоли.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению можно использовать для лечения болезни Альцгеймера, ВИЧ или туберкулеза.

Помимо онкогенных новообразований, соединения по данному изобретению могут быть полезны при лечении заболеваний скелета и хондроцитов, включая, помимо прочего, ахондроплазию, гипохондроплазию, карликовость, танатофорную дисплазию (TD) (клинические формы TD I и TD II), синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона-Вейсса, синдром кутисовой извилины Бира-Стивенсона, синдром Пфайффера и синдромы краниосиностоза.

Соединения, представленные в настоящем документе, могут быть дополнительно полезны при лечении фиброзных заболеваний, таких как симптомы или расстройства, характеризующиеся фиброзом. Примеры фиброзных заболеваний включают цирроз печени, гломерулонефрит, легочный фиброз, системный фиброз, ревматоидный артрит и заживление ран.

В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения гипофосфатемического расстройства, такого как, например, X-связанный гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит и аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит или индуцированная опухолью остеромаляция.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставляется способ увеличения выживаемости или выживаемости без прогрессирования заболевания у пациента, включающий введение пациенту соединения, представленного в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации у пациента рак. В некоторых вариантах реализации у пациента имеется описанное здесь заболевание или расстройство. В некоторых вариантах реализации у пациента холангиокарцинома. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставляется способ увеличения выживаемости

или выживаемости без прогрессирования у пациента, у которого есть холангиокарцинома, при этом холангиокарцинома характеризуется слиянием FGFR2, включающий введение пациенту соединения, представленного в настоящем документе. В данном контексте выживаемость без прогрессирования относится к продолжительности времени во время и после лечения солидной опухоли, в течение которого пациент живет с этим заболеванием, но не ухудшается. Выживаемость без прогрессирования может относиться к продолжительности времени от первого введения соединения до наступления смерти или прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания можно определить с помощью RECIST v. 1.1 (Критерии оценки ответа при солидных опухолях), оцениваемых независимым централизованным комитетом радиологической экспертизы. В некоторых вариантах реализации введение соединения приводит к выживаемости без прогрессирования заболевания, которая превышает примерно 1 месяц, примерно 2 месяца, примерно 3 месяца, примерно 4 месяца, примерно 5 месяцев, примерно 6 месяцев, примерно 8 месяцев, примерно 9 месяцев, примерно 12 месяцев, примерно 16 месяцев или примерно 24 месяца. В некоторых вариантах реализации введение соединения приводит к выживаемости без прогрессирования заболевания, которая составляет по меньшей мере примерно 1 месяц, примерно 2 месяца, примерно 3 месяца, примерно 4 месяца, примерно 5 месяцев, примерно 6 месяцев, примерно 8 месяцев, примерно 9 месяцев или примерно 12 месяцев; и менее чем примерно 24 месяца, примерно 16 месяцев, примерно 12 месяцев, примерно 9 месяцев, примерно 8 месяцев, примерно 6 месяцев, примерно 5 месяцев, примерно 4 месяца, примерно 3 месяца или примерно 2 месяца. В некоторых вариантах реализации введение соединения приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования заболевания, которая составляет по меньшей мере примерно 1 месяц, примерно 2 месяца, примерно 3 месяца, примерно 4 месяца, примерно 5 месяцев, примерно 6 месяцев, примерно 8 месяцев, примерно 9 месяцев или примерно 12 месяцев; и менее чем примерно 24 месяца, примерно 16 месяцев, примерно 12 месяцев, примерно 9 месяцев, примерно 8 месяцев, примерно 6 месяцев, примерно 5 месяцев, примерно 4 месяца, примерно 3 месяца или примерно 2 месяца.

Используемый здесь термин «клетка» предназначен для обозначения клетки, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, вырезанного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может быть клеткой в культуре клеток. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

В контексте настоящего документа, термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, «контактирование» фермента FGFR с описанным здесь соединением (например, Соединением 1) включает введение соединения, описанного в данном документе, индивиду или пациенту, такому как человек, имеющему FGFR, а также, например, введение соединения, описанного в данном документе (например, Соединение 1), в

образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент FGFR.

Используемый здесь термин «индивидуум» или «пациент», используемый взаимозаменяемо, относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей.

В контексте настоящего описания фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, такому как количество любой из его твердых форм или солей, раскрытых в настоящем документе, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном, пациенте или человеке, которого разыскивает исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист. Подходящее «эффективное» количество в любом индивидуальном случае может быть определено с использованием методов, известных специалисту в данной области.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется здесь для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или дозированных форм, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Используемая в данном документе фраза «фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующее вещество. Вспомогательные вещества или носители, как правило, безопасны, нетоксичны и не являются нежелательными ни с биологической, ни с другой стороны, и включают в себя вспомогательные вещества или носители, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также в фармацевтике для человека. В одном варианте каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», как определено здесь. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

Используемый здесь термин «лечение» или «врачевание» относится к подавлению заболевания; например, ингибирование заболевания, состояния или расстройства у пациента, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*то есть* прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматологии) или облегчение заболевания; например, облегчение заболевания, состояния или расстройства у пациента, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства

(то есть изменение патологии и/или симптоматологии), такое как уменьшение тяжести заболевания.

Понятно, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления (в то время как варианты осуществления предназначены для объединения, как если бы они были записаны во множественно зависимой форме). Напротив, различные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Комбинированная Терапия

Один или более дополнительных фармацевтических агентов или методов лечения, таких как, например, противовирусные агенты, химиотерапевтические или другие противораковые агенты, усилители иммунной системы, иммунодепрессанты, радиация, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (например, IL2, GM-CSF и т.д.), и/или ингибиторы тирозинкиназы можно использовать в комбинации с соединением, описанным в данном документе, для лечения связанных с FGFR заболеваний, расстройств или состояний или заболеваний или состояний, как описано в данном документе. Агенты можно комбинировать с настоящими соединениями в одной лекарственной форме, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназы для лечения заболеваний, таких как рак, на которые воздействуют множественные пути передачи сигналов. Например, комбинация может включать один или более ингибиторов следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-киназу, киназу фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Кроме того, твердые формы ингибитора FGFR, описанные здесь, можно комбинировать с ингибиторами киназ, связанных с сигнальным путем PIK3/Akt/mTOR, такими как PI3K, Akt (включая Akt1, Akt2 и Akt3) и киназы mTOR.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами рецепторов фермента или белка, такими как HPK1, SBLB, TUT4, A2A/A2B, CD47, CDK2, STING, ALK2, LIN28, ADAR1, MAT2a, RIOK1, HDAC8, WDR5, SMARCA2 и DCLK1 для лечения заболеваний и расстройств. Примеры заболеваний и нарушений включают рак, инфекцию, воспаление и нейродегенеративные нарушения.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с терапевтическим агентом, нацеленным на

эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают ингибиторы бромодоменов, гистоновые лизинметилтрансферазы, гистоновые аргининметилтрансферазы, гистоновые деметилазы, гистоновые деацетилазы, гистоновые ацетилазы и ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы гистондеацетилазы включают, *например*, воринонстат.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с целевыми видами терапии, включая ингибиторы киназы JAK (Руксолитиниб, дополнительно JAK1/2 и JAK1-селективный, *барицитиниб или INCB39110*), ингибиторы киназы Pim (например, LGH447, INCB053914 и SGI-1776), ингибиторы киназы PI3, включая селективные к PI3K-дельта и ингибиторы PI3K широкого спектра действия (например, INCB50465 и INCB54707), ингибиторы PI3K-гамма, такие как селективные ингибиторы PI3K-гамма, ингибиторы MEK, ингибиторы CSF1R (например, PLX3397 и LY3022855), ингибиторы тирозинкиназ рецептора TAM (Tug-3, Axl и Mer; например, INCB81776), ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы рецепторов интерлейкина, ингибиторы циклин-зависимых киназ, ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасом (Бортезомиб, Карфилзомиб), ингибиторы HDAC (панобинонстат, воринонстат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы бромо и экстратерминальных членов семейства (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как OTX015, CPI-0610, INCB54329 или INCB57643), ингибиторы LSD1 (например, GSK2979552, INCB59872 и INCB60003), ингибиторы аргиназы (например, INCB1158), ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы (например, эпикадостат, NLG919 или BMS-986205), ингибиторы PARP (например, олапариб или рупартиб) и ингибиторы ВТК, такие как ибрутиниб. Кроме того, для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения, описанные в данном документе, можно использовать в сочетании с таргетной терапией, такой как, например, ингибиторы c-MET (например, капматиниб), антитело к CD19 (например, тафаситамаб), ингибитор ALK2 (например, INCB00928); или их комбинации.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с химиотерапевтическими агентами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими антипролиферативными агентами. Соединения, описанные в данном документе, также можно использовать в комбинации с медицинской терапией, такой как хирургия или лучевая терапия, например гамма-излучение, нейтронно-лучевая терапия, электронно-лучевая терапия, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы.

Примеры подходящих химиотерапевтических агентов включают любое из такого как: абареликс, абиратерон, афатиниб, афлиберцепт, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, амидокс, амсакрин, анастрозол, афидиколон, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, бендамустин, бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бортезомиб, бриваниб, бупарлисиб, бусульфан для внутривенного введения, бусульфан для перорального

введения, калустерон, камптосар, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цедираниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризотиниб, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дакомитиниб, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, дактиномицин, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дезоксикоформицин, дексразоксан, дидокс, доцетаксел, доксорубицин, дролоксафин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, энзалутамид, эпидофиллотоксин, эпирубицин, эпотилоны, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанила цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, идегализиб, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, леупролида ацетат, левамизол, лонафарниб, ломустин, мехлорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митрамицин, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролона фенпропионат, навельбен, нецитумумаб, неларабин, нератиниб, нилотиниб, нилутамид, нирапариб, нофетумумаб, осерелин, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, панобинонат, пазопаниб, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексединарий, пентостатин, пиларалисиб, пипоброман, пликамицин, понатиниб, порфимер, преднизон, прокарбазин, хинакрин, ранибизумаб, расбуриказа, регорафениб, релоксафин, ревлимид, ритуксимаб, рукапариб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, тегафур, темозоломид, тенипозид, тестолактон, тезацитабин, талидомид, тиогуанин, тиотепа, типифарниб, топотекан, торемифен, тозитумумаб, трастузумаб, третиноин, триапин, тримидокс, трипторелин, урациловый иприт, валрубицин, вандетаниб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин, вориностат, велипариб, талазопариб и золедронат.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек. Типичные ингибиторы иммунных контрольных точек включают ингибиторы против молекул иммунных контрольных точек, таких как CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3 (например, INCAGN2385), TIM3 (например, INCB2390), VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах реализации молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу стимулирующей контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40 (например, INCAGN1949), GITR (например, INCAGN1876) и CD137. В некоторых вариантах реализации молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу ингибиторной контрольной точки, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 и VISTA. В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или несколькими агентами, выбранными из ингибиторов KIR,

ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов бета TGFR.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой низкомолекулярный ингибитор PD-L1. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор PD-L1 имеет IC50 менее 1 мкМ, менее 100 нМ, менее 10 нМ или менее 1 нМ в анализе PD-L1, описанном в патентных публикациях США № US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253 и US 20180016260, каждая из которых полностью включена посредством ссылки для всех целей.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело против PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-1 представляет собой MGA012 (ретифанлимаб), ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001, ипилумимаб или AMP-224. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации антитело против PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации антитело против PD1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой MGA012 (ретифанлимаб). В некоторых вариантах реализации антитело против PD1 представляет собой SHR-1210. Другие противораковое средство(а) включает терапевтические антитела, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб).

В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему описанию можно использовать в комбинации с INCB086550.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело против PD-L1. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известное как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело против CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело к LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525 или INCAGN2385.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, например, антитело против TIM3. В

некоторых вариантах осуществления антитело к TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR, например, антитело против GITR. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело анти-GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 или MEDI1873.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки является агонистом OX40, например агонистом антитела OX40 или слитого белка OX40L. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело анти-OX40 представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах реализации слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD20, например, антитело против CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутумаб или ритуксимаб.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF β .

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному описанию можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпикадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более агентами для лечения таких заболеваний, как рак. В некоторых вариантах реализации агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах реализации кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

Подходящие противовирусные агенты, предназначенные для использования в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут включать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные

ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеаз и другие противовирусные лекарственные средства.

Примеры подходящих NRTIs включают зидовудин (AZT); диданозин (ddI); зальцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир (BMS-180194); BСН-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4С и называемый бета-L-2',3'-дikleокси-5-фторцитиден); DAPD, ((-)-бета-D-2,6, -диаминопуриндиоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные подходящие ННИОТ включают невирапин (BI-RG-587); делавирадин (ВНАР, U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; МКС-442 (1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1Н,3Н)-пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеаз включают: саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (МК-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; и AG-1 549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид и Yisum Project № 11607.

Подходящие агенты для использования в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, для лечения рака включают химиотерапевтические агенты, целевые методы лечения рака, средства иммунотерапии или лучевую терапию. Соединения, описанные в данном документе, могут быть эффективны в комбинации с антигормональными средствами для лечения рака молочной железы и других опухолей. Подходящими примерами являются антиэстрогенные агенты, включая, но не ограничиваясь ими, тамоксифен и торемифен, ингибиторы ароматазы, включая, но не ограничиваясь ими, летрозол, анастрозол и экземестан, адренкортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, мегастрол ацетат) и антагонисты рецепторов эстрогена (например, фулвестрант). Подходящие антигормональные агенты, используемые для лечения рака простаты и других видов рака, также можно комбинировать с соединениями, описанными в данном документе. К ним относятся антиандрогены, включая, но не ограничиваясь ими, флутамид, бикалутамид и нилутамид, аналоги лютеинизирующего гормоно-высвобождающего гормона (LHRH), включая лейпролид, гозерелин, трипторелин и гистрелин, антагонисты LHRH (например, дегареликс), блокаторы рецепторов андрогенов (например, энзалутамид) и агенты, подавляющие выработку андрогенов (например, абиратерон).

Соединения, описанные в данном документе, можно комбинировать с другими агентами против киназ мембранных рецепторов или использовать последовательно с ними, особенно для пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная устойчивость к целевой терапии. Эти терапевтические агенты включают ингибиторы или антитела против EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1 или Flt-3 и против связанных с раком слитых протеинкиназ, таких как Bcr-Abl и EML4-Alk. Ингибиторы против EGFR включают гефитиниб и эрлотиниб, а ингибиторы против EGFR/Her2 включают, но не ограничиваются ими, дакомитиниб, афатиниб, лапитиниб и нератиниб. Антитела против

EGFR включают, но не ограничиваются ими, цетуксимаб, панитумумаб и нецитумумаб. Ингибиторы с-Met могут использоваться в комбинации с ингибиторами FGFR. К ним относятся онартумзумаб, тивантиниб и INC-280. Агенты против Abl (или Bcr-Abl) включают иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб, а агенты против Alk (или EML4-ALK) включают кризотиниб.

Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективными при некоторых опухолях в комбинации с ингибиторами FGFR. К ним относятся антитела против VEGF или VEGFR или ингибиторы киназ VEGFR. Антитела или другие терапевтические белки против VEGF включают бевацизумаб и афлиберцепт. Ингибиторы киназ VEGFR и другие ингибиторы антиангиогенеза включают, но не ограничиваются ими, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

Активация внутриклеточных сигнальных путей часто встречается при раке, и агенты, нацеленные на компоненты этих путей, комбинируются с нацеленными на рецепторы агентами для повышения эффективности и снижения устойчивости. Примеры агентов, которые можно комбинировать с соединениями, описанными в данном документе, включают ингибиторы пути PI3K-AKT-mTOR, ингибиторы пути Raf-MAPK, ингибиторы пути JAK-STAT и ингибиторы белковых шаперонов и прогрессирования клеточного цикла.

Агенты против киназы PI3 включают, но не ограничиваются ими, топиларалисиб, идеалалисиб, бупарлисиб. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, сиролимус, темсиролимус и эверолимус, можно комбинировать с ингибиторами FGFR. Другие подходящие примеры включают, но не ограничиваются ими, вемурафениб и дабрафениб (ингибиторы Raf) и траметиниб, селуметиниб и GDC-0973 (ингибиторы MEK). Ингибиторы одной или более JAK (например, руксолитиниб, барицитиниб, тофацитиниб), Hsp90 (например, танеспимицин), циклинзависимые киназы (например, пальбоциклиб), HDAC (например, панобиностат), PARP (например, олапариб) и протеасомы (например, олапариб) и протеасомы (например, бортезомиб, карфилзомиб) также можно комбинировать с соединениями, описанными в данном документе. В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3.

Другие подходящие агенты для использования в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, включают химиотерапевтические комбинации, такие как дублеты на основе платины, используемые при раке легких и других солидных опухолях (цисплатин или карбоплатин плюс гемцитабин; цисплатин или карбоплатин плюс доцетаксел; цисплатин или карбоплатин плюс паклитаксел; цисплатин или карбоплатин плюс пеметрексед) или гемцитабин плюс частицы, связанные с паклитакселом (Abraxane®).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, алкилирующие агенты (включая, без ограничения, азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как

урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (CytoxanTM), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилентioфосфорамин, бусульфам, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Другие подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, включают стероиды, включая 17-альфа-этинилэстрадиол, диэтилстилбестрол, тестостерон, преднизолон, флуоксиместерон, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклоротетимид и медроксипрогестеронацетат.

Другие подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, включают: дакарбазин (DTIC), необязательно, вместе с другими химиотерапевтическими препаратами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; «режим Дартмута», состоящий из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинация цисплатина, винбластин и DTIC; или темозоломид. Соединения, описанные в данном документе, также можно комбинировать с иммунотерапевтическими препаратами, включая цитокины, такие как интерферон альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухоли (TNF).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, антиметаболиты (включая, без ограничения, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флосуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты дополнительно включают, например, определенные натуральные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, ага-С, паклитаксел (TAXOLTM), митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназу, интерфероны (особенно IFN-α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические агенты включают навельбен, СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифозамид и дролоксафин.

Также подходят цитотоксические агенты, такие как эпидофиллотоксин; противоопухолевый фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цис-платин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические агенты; лейковорин; тегафур; и гематопозитические факторы роста.

Другое противораковое средство(а) включает терапевтические антитела, такие как трастузумаб (Герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB, антитела PD-L1 и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF-β, и т.д.).

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

CCR4.

Другие противораковые агенты также включают те, которые усиливают иммунную систему, такие как адъюванты или адаптивный перенос Т-клеток.

Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина ГМ-КСФ.

Соединения по данному описанию можно применять в сочетании с трансплантатом костного мозга для лечения разнообразных опухолей гематопоезической природы.

Способы безопасного и эффективного введения большинства из этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в "Physicians' Desk Reference" (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, как если бы было изложено во всей полноте.

Как предусмотрено в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, агенты и т.д. могут быть объединены с настоящим соединением в единой или непрерывной лекарственной форме, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Фармацевтические составы и лекарственные формы

В некоторых вариантах осуществления соединение по данному изобретению или его фармацевтическая композиция подходят для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления соединение по данному изобретению или его фармацевтическая композиция подходят для внутривенного введения. В некоторых вариантах осуществления соединение по данному изобретению или его фармацевтическая композиция подходят для артериального введения. В некоторых вариантах осуществления артериальное введение представляет собой инфузию в печеночную артерию.

При использовании в качестве фармацевтических средств соединения, описанные в данном документе, можно вводить в форме фармацевтических композиций, которые относятся к комбинации одного или более соединений, описанных в данном документе, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать 20% по массе соединения или его соли. Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать 30% по массе соединения или его соли. Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать 40% по массе соединения или его соли. Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать 50% по массе соединения или его соли.

Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать 60% по массе соединения или его соли. Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать 70% по массе соединения или его соли. Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать 80% по массе соединения или его соли. Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать 90% по массе соединения или его соли. Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать 95% по массе соединения или его соли. Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать 99% по массе соединения или его соли.

Эти композиции могут быть приготовлены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут вводиться различными путями, в зависимости от того, желательно ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (в том числе через глаз и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в частности с помощью распылителя; интратрахеальным, интраназальным, эпидермальным и чрескожным), глазным, пероральным или парентеральным. Способы внутриглазной доставки могут включать местное введение (глазные капли), субконъюнктивальную, периокулярную или интравитреальную инъекцию или введение с помощью баллонного катетера или офтальмологических вставок, хирургическим путем помещаемых в конъюнктивальный мешок. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; или внутричерепное, например интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме однократной болюсной дозы или может осуществляться, например, с помощью перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п. могут быть необходимыми или желательными.

Это описание также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединения по данному изобретению в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. При изготовлении описанных здесь композиций активный ингредиент обычно смешивают с наполнителем, разбавляют наполнителем или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда наполнитель служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким веществом, который действует как переносчик, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, элексиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториях, стерильных инъекционных растворов или

стерильных упакованных порошков.

При приготовлении препарата активное соединение можно измельчить до получения частиц подходящего размера перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно измельчить до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение в значительной степени растворимо в воде, размер частиц можно регулировать путем измельчения для обеспечения практически равномерного распределения в составе, например, около 40 меш.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоат; подсластители; и ароматизаторы. Описанные здесь композиции могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области.

Композиции могут быть составлены в виде стандартной лекарственной формы, каждая доза содержит от около 5 до около 100 мг, чаще от около 10 до около 30 мг активного ингредиента. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в фармацевтически эффективном количестве. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводят, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, весом и ответом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и тому подобным.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный компонент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом чтобы получить твердую предварительную композицию, содержащую гомогенную смесь соединения по данному изобретению. Когда указывают, что эти предварительные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделять на равные эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем подразделяется на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, например, от 0,1 до примерно

500 мг активного ингредиента настоящего изобретения.

Таблетки или пилюли настоящего изобретения могут быть покрыты оболочкой или иным образом составлены для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения дезинтеграции в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстной кишке неповрежденным или задерживать высвобождение. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые соединения по данному изобретению или композиции, описанные в данном документе, могут быть включены для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, приемлемо ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошках. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. В некоторых вариантах реализации композиции вводятся пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с помощью инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства, или распыляющее устройство может быть прикреплено к палатке с масками для лица или дыхательному аппарату с периодическим положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или назально с помощью устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

Количество соединения или композиции, вводимой пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т.п. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния болезни, которое лечат, а также от заключения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как серьезность заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т.п.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными

методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для использования как есть или лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат перед введением объединяют со стерильным водным носителем. Уровень pH составов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование некоторых из вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединения, описанного в данном документе, может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и патологическим состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения, описанного в данном документе, в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и способ введения. Например, соединение, описанное в данном документе, может быть предоставлено в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% мас./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от примерно 1 мкг/кг до примерно 1 г/кг веса тела в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из моделей тест-систем *in vitro* или животных.

Соединение по данному изобретению также может быть составлено в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами, которые могут включать любой фармацевтический агент, такой как противовирусные агенты, вакцины, антитела, усилители иммунитета, иммуносупрессоры, противовоспалительные агенты и тому подобное.

ПРИМЕРЫ

Ниже представлены экспериментальные процедуры для соединений по настоящему изобретению. Подготовительные ЖХ-МС очистки некоторых из полученных соединений проводили в системах масс-направленного фракционирования Waters. Базовая настройка оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для работы этих систем подробно описаны в литературе. См., например, «Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS», K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); «Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification», K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); и «Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K.

Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. *Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Разделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХМС) для проверки чистоты в следующих условиях: прибор; Agilent 1100 серии ЖХ/МСД, колонка: Waters SunfireTM C₁₈ 5 мкм, 2,1×5,0 мм; буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФК в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В за 3 минуты со скоростью потока 2,0 мл/мин.

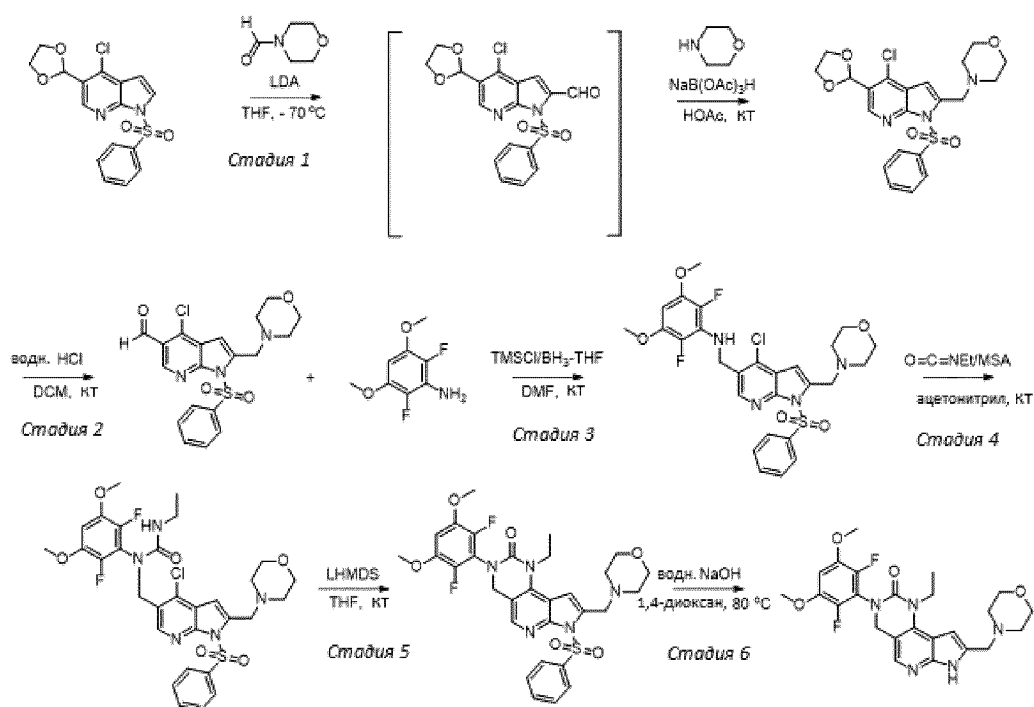
Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративной масштабе с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с детектором МС или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колонки для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC) следующие:

очистки при pH=2: Waters SunfireTM C₁₈ 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФК (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации способа, специфичного для соединения, как описано в литературе [см. «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

pH=10 очистки: Waters XBridge C₁₈ 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH₄OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе [см., “Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

Пример 1

Синтез 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (Соединение 1)



Стадия 1: Синтез 4-((4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)метил)морфолина

В колбу на 1 л добавляли 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (50,0 г, 137 ммоль) (см., например, Пример 2) и тетрагидрофуран (ТГФ, 266 г, 300 мл) в атмосфере N_2 . К этой смеси при $-70^\circ C$ добавляли 2,0 М диизопропиламид лития в смеси ТНФ/гептан/этилбензол (77,4 г, 95 мл, 190 ммоль, 1,4 экв.). Смесь перемешивали при $-70^\circ C$ в течение 1 часа. К смеси по каплям добавляли N-формилморфолин (29,7 г, 258 ммоль, 1,9 экв.) в ТГФ (22, 2 г, 25 мл). Реакцию проводили через 30 мин после добавления. ЖХ/МС показал, что желаемый продукт, 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-2-карбальдегид, был сформирован чисто. Реакцию гасили уксусной кислотой (16,4 г, 15,6 мл, 274 ммоль, 2,0 экв.) и охлаждение сухим льдом удаляли. К смеси добавляли морфолин (33,7 г, 33,5 мл, 387 ммоль, 2,83 экв.), а затем уксусную кислоту (74,0 г, 70 мл, 1231 ммоль и 9,0 экв.) при $0^\circ C$ (внутренняя температура повышалась с $0^\circ C$ до $18^\circ C$) и перемешивали в течение ночи. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (52,50 г, 247,7 ммоль, 1,8 экв.) и температуру реакционной смеси повышали с $20^\circ C$ до $32^\circ C$. Смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин. ВЭЖХ & ЖХ/МС показали, что реакция завершилась. Добавляли воду (100 г, 100 мл), а затем медленно (выделяющийся газ!) добавляли 2,0 М карбоната натрия (Na_2CO_3) в воду (236 г, 200 мл, 400 ммоль, 2,9 экв.). Смесь перемешивали около 30 мин. Органический слой отделяли и добавляли воду (250 г, 250 мл) и гептан (308 г, 450 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч и твердое вещество собирали фильтрацией. Влажный осадок дважды промывали гептаном (75,00 мл x 2, 51,3 г x 2) перед сушкой в сушильном шкафу при $50^\circ C$ в течение ночи с получением желаемого продукта, 4-((4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)метил)морфолина в виде твердого вещества светло-коричневого цвета

(52,00 г, выход 81,8%): ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{23}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: 464,00; Найдено: 464,0; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,48 (с, 1H), 8,38 (м, 2H), 7,72 (м, 1H), 7,64 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,12 (м, 2H), 4,00 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,55 (м, 4H), 2,47 (м, 4H).

*Стадия 2: Синтез 4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегида*

В реактор объемом 2 л с термopарой, капельной воронкой и механической мешалкой загружали 4-((4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)морфолин (20,00 г, 43,1 ммоль) и дихлорметан (265 г, 200 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (внутренняя температура 19,5 °С) до получения раствора. К полученному раствору добавляли водный раствор соляной кислоты (0,5 М, 240 г, 200,0 мл, 100 ммоль, 2,32 экв.) при комнатной температуре в течение 7 минут. После более 23 ч перемешивания при комнатной температуре двухслойная реакционная смесь превратилась в густую бесцветную суспензию. Когда ВЭЖХ показала, что реакция завершилась, суспензию охлаждали до 0-5 °С и добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 н, 104 г, 100 мл, 100 ммоль и 2,32 экв.) в течение примерно 10 минут для корректирования рН реакционной смеси до 10-11. Добавляли *n*-гептан (164 г, 240 мл), и реакционную смесь и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердое вещество собирали фильтрованием, и влажный осадок промывали водой (2×40 мл), гептаном (2×40 мл) перед сушкой в сушильном шкафу при 50 °С под вакуумом с получением желаемого продукта, 4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегида в виде светло-коричневого твердого вещества (16,9 г, выход 93%): ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{19}ClN_3O_4S$ $[M+H]^+$: 420,00; Найдено: 420,0; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,33 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,42 (м, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 3,96 (м, 2H), 3,564 (м, 4H), 2,51 (м, 4H).

*Стадия 3: Синтез N-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)метил)-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина*

В реактор объемом 2 л, оборудованный термopарой, впускным отверстием для азота и механической мешалкой, загружали N, N-диметилформамид (450 мл, 425 г), 4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегид (30,0 г, 71,45 ммоль) и 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин (14,2 г, 75,0 ммоль). К этой суспензии (внутренняя температура 20 °С) по каплям добавляли хлортриметилсилан (19,4 г, 22, 7 мл, 179 ммоль) в течение 10 минут при комнатной температуре (внутренняя температура 20-23 °С). Суспензия превращалась в раствор через 5 мин после добавления хлортриметилсилана. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем охлаждали до 0-5 °С на ледяной бане. Комплекс боран-ТГФ в ТГФ (1,0 М, 71,4 мл, 71,4 ммоль, 64,2 г, 1,0 экв.) добавляли по каплям через дополнительную воронку в течение 30 мин, поддерживая температуру на уровне 0-5 °С. После добавления смесь перемешивали в течение 4 часов. Добавляли воду (150 г, 150 мл) при охлаждении на ледяной бане в течение 20 минут с последующим медленным

добавлением раствора гидроксида аммония (28% NH_3 , 15,3 г, 17 мл, 252 ммоль, 3,53 экв.) до pH 9-10 при поддержании температуры ниже 10 °C. Через дополнительную воронку добавляли еще воды (250 мл, 250 г). Суспензию перемешивали в течение 30 минут, и твердые вещества собирали фильтрацией. Влажный осадок промывали водой (90 г $\times$ 2, 90 мл $\times$ 2) и гептаном (61,6 г $\times$ 2, 90 мл $\times$ 2). Продукт сушили под вакуумом в течение ночи с получением желаемого продукта N-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (41,6 г, выход 96%): ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$: 593,10; Найдено: 593,1; ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,36 (м, 2H), 8,28 (с, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 6,29 (м, 1H), 5,82 (м, 1H), 4,58 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,76 (с, 6H), 3,56 (м, 4H), 2,47 (м, 4H).

Стадия 4: Синтез 1-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-этилмочевина

В 2-литровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную термопарой, впускным отверстием для барботера азота и магнитной мешалкой, загружали N-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин (67,0 г, 113 ммоль) и ацетонитрил (670 мл, 527 г). Суспензию охлаждали до 0-5 °C. В смесь загружали этилизоцианат (17,7 мл, 15,9 г, 224 ммоль, 1,98 экв.) в течение 30 секунд. После загрузки температура не изменилась и составила 0,7 °C. Метансульфоновую кислоту (16,1 мл, 23,9 г, 248 ммоль, 2,2 экв.) загружали по каплям в течение 35 минут, поддерживая температуру ниже 2 °C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Через 24 часа после добавления показано, что продукт составляет 93,7%, непрореагировавшего SM составляет 0,73%, а основная примесь (бис-изоцианатный аддукт) составляет 1,3%. Смесь охлаждали на ледяной бане и гасили раствором гидроксида натрия (NaOH) (1,0 М, 235 мл, 244 г, 235 ммоль, 2,08 экв.) в течение 20 минут, а затем насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (NaHCO_3) (1,07 М, 85 мл, 91 г, 0,091 моль, 0,80 экв.) через 10 мин. Добавляли воду (550 мл, 550 г), и жидкость становилась однофазной. Смесь перемешивали в течение 2 ч, и твердые вещества собирали фильтрацией, промывали водой (165 мл, 165 г), получая 1-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-этилмочевина (70,3 г, выход 93,7%).

Неочищенную 1-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-этилмочевину (68,5 г, 103 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (616 мл, 485 г). Смесь нагревали до 60-65 °C и получали тонкую суспензию янтарного цвета. Твердое вещество отфильтровывали через целит, и целит промывали ацетонитрилом (68,5 мл, 53,8 г). К бледно-желтому фильтрату добавляли воду (685 г, 685 мл) с образованием суспензии. Суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и фильтровали. Твердое вещество добавляли к воде (685 мл, 685 г) и перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. Твердое вещество фильтровали и повторно суспендировали в гептане (685 мл, 469 г) в течение ночи. Продукт сушили в сушильном шкафу при 50 °C под вакуумом в течение 48 часов с

получением 1-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-этилмочевина в виде бесцветного твердого вещества (62,2 г, выход 90,8%, чистота 99,9% по площади ВЭЖХ%). КФ составил 0,028%. Ацетонитрил (по данным ^1H ЯМР) составлял около 1,56%, ДХМ (по данным ^1H ЯМР) 2,0%: ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: ЕМ: 664,17; Найдено: 664,2; ^1H (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (м, 2Н), 8,31 (с, 1Н), 7,72 (м, 1Н), 7,64 (м, 1Н), 6,96 (м, 2Н), 6,73 (с, 1Н), 6,43 (м, 1Н), 4,87 (с, 2Н), 3,90 (с, 2Н), 3,77 (с, 6Н), 3,54 (м, 4Н), 3,03 (м, 2Н), 2,46 (м, 4Н), 0,95 (м, 3Н).

*Стадия 5: Синтез 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она*

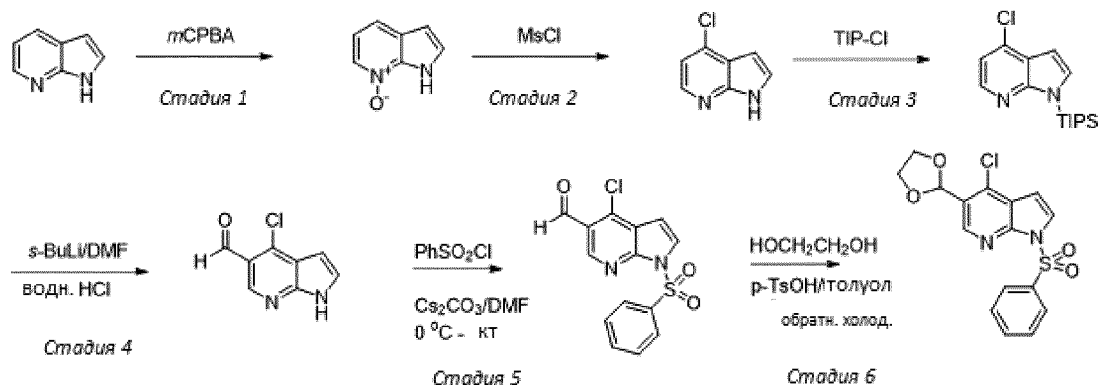
В колбу на 2000 мл, оборудованную термопарой, впускным отверстием для азота и механической мешалкой, загружали сухой 1-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-этилмочевина (30,0 г, 45,2 ммоль, КФ=0,11%) и тетрагидрофуран (1200 мл, 1063 г). В эту суспензию при комнатной температуре загружали 1,0 М гексаметилдисилазид лития в ТГФ (62,3 мл, 55,5 г, 62,3 ммоль, 1,38 экв.). После добавления основания смесь превращалась в раствор. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, и ВЭЖХ показала, что исходный материал не обнаруживается. К этой смеси добавляли 1,0 М хлористоводородную кислоту (18,1 мл, ~ 18,1 г, 18,1 ммоль, 0,4 экв.). Раствор концентрировали до 600 мл и добавляли воду (1200 мл, 1200 г). После добавления воды образовалась суспензия. Суспензию перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и твердое вещество собирали фильтрацией. Влажный осадок дважды промывали водой (60 мл×2, 60 г×2) и сушили при 50 °С в течение ночи с получением 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она в виде светло-коричневого твердого вещества (26,58 г, выход 93,7% как есть): ТГФ по данным ^1H ЯМР 0,32%, КФ 5,26%, скорректированный выход составил 88,5%: ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: ЕМ: 628,20; Найдено: 628,2; ^1H (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (м, 2Н), 8,07 (с, 1Н), 7,70 (м, 1Н), 7,63 (м, 2Н), 7,05 (м, 1Н), 6,89 (с, 1Н), 4,76 (с, 2Н), 4,09 (м, 2Н), 3,93 (с, 2Н), 3,89 (с, 6Н), 3,60 (м, 4Н), 2,50 (м, 4Н), 1,28 (м, 3Н).

*Стадия 6: Синтез 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она*

К перемешиваемой суспензии 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он (10,0 г, 15,93 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл, 103 г) в колбу емкостью 500 мл, снабженную впускным отверстием для азота, конденсатором, термопарой и нагревательным кожухом, добавляли 1 М водный гидроксид натрия (63,7 мл, 66,3 г, 63,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 18 часов. ЖХМС показала, что реакция завершена. Добавляли воду (100 мл, 100

г), чтобы получить густую суспензию. Эту суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и фильтровали. Осадок промывали водой (3×10 мл, 3×10 г) и гептаном (2×10 мл, $2 \times 6,84$ г). Осадок сушили в течение ночи, создавая вакуум через фильтровальный осадок, а затем сушили в сушильном шкафу при 50°C под вакуумом в течение ночи с получением 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (6,8 г, выход 87,6%): ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 488,20; Найдено: 488,2.

Пример 2. Синтез 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина



Стадия 1: Синтез 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксида

m-Хлорпероксибензойную кислоту (105,5 кг, 612 моль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 1H-пирроло [2,3-b]пиридина (60 кг, 507,6 моль) в дихлорметане (600 л) в течение 5 ч при перемешивании при $0-10^\circ\text{C}$. После завершения добавления смесь перемешивали при $0-10^\circ\text{C}$ в течение 3 часов. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гептаном и сушили с получением 1H-пирроло [2,3-b]пиридин-7-оксида. Маточную жидкость концентрировали, а остаток обрабатывали смесью дихлорметан: гептан (2: 3) и фильтровали для извлечения дополнительных веществ. Был получен неочищенный 1H-пирроло 2,3-b]пиридин-7-оксид (72 кг, чистота 96%), который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Синтез 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина

Неочищенный 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксид (72 кг, 253 моль) растворяли в DMF (360 л) и нагревали при 50°C . К раствору *по каплям* добавляли раствор метансульфонилхлорида (85,2 кг, 746 моль, 3,0 экв.), поддерживая температуру ниже 70°C . После перемешивания при 90°C в течение 2 часов реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 720 кг льда/воды. Смесь нейтрализовали 6,0 М NaOH при 0°C . Полученный осадок собирали фильтрацией и промывали водой. Твердое вещество смешивали с 72 л воды, 48 л этанола и 29 л 30% NaOH и перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 часов. Добавляли воду (144 л) и смесь обрабатывали 37% HCl, чтобы довести pH до ~ 1 . Продукт собирали фильтрованием и сушили с получением 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (неочищенный 26 кг, чистота 97%, который использовали без очистки): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,30 (с, 1H), 8,25 (м,

1H), 7,44 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 6,65 (м, 1H).

Стадия 3: Синтез 4-хлор-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина

Раствор неочищенного 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (24 кг, 155,2 моль) в ТГФ (216 л) перемешивали при 0 °С в виде NaH (60%, 7,56 кг, 188,6 моль, 1,3 экв.) добавляли порциями в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По каплям добавляли триизопропилсилилхлорид (39,6 кг, 188,6 моль, 1,3 экв.), поддерживая температуру ниже 25 °С. После перемешивания в течение 20 часов смесь гасили 144 л воды и экстрагировали 144 л гептана. Водный слой снова экстрагировали 72 л метил *трет*-бутилового эфира. Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением сырого 4-хлор-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина в виде жидкости. Вещество использовали без очистки, но его содержание воды контролировалось ниже 0,1%.

Стадия 4: Синтез 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида

В криогенный реактор объемом 1000 л загружали неочищенный 4-хлор-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (50 кг, ~138 моль) и безводный ТГФ (150 кг). Смесь охлаждали до -75 °С и перемешивали в атмосфере N₂, когда по каплям добавляли *S*-BuLi (1,3 М в циклогексане, 230 л, 300 моль, 2,2 экв.) в течение примерно 6,0 ч, поддерживая внутреннюю температуру ниже -60 °С. Смесь перемешивали при -75 °С еще 2 часа. N, N-Диметилформамид (30,4 кг, 416,1 моль, 3,0 экв.) добавляли по каплям в течение ~3,0 ч для контроля внутренней температуры ниже -65 °С. После перемешивания при -65~-75 °С в течение 2 часов смесь гасили, добавляя по каплям раствор 20% HCl в изопропиловом спирте (115 кг, 635 моль, 4,5 экв.). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре (20-25 °С) в течение ночи. pH доводили до 7-8 путем загрузки насыщенного NaHCO₃. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией. Осадок на фильтре промывали 76 л воды, получая 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегид (14 кг, выход 58%): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,54 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 6,72 (м, 1H).

Стадия 5: Синтез 4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида

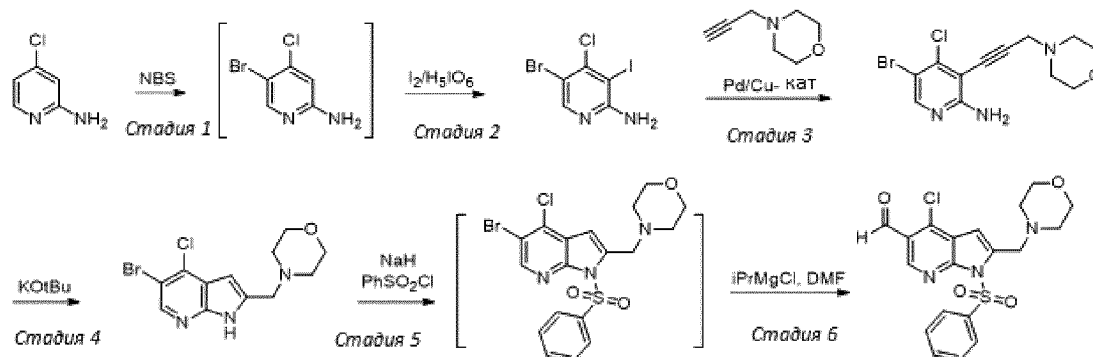
В реактор объемом 500 л загружают N, N-диметилформамид (108 л) и 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегид (10,8 кг, 59,8 моль) и охлаждают до 0-5 °С. В полученную густую суспензию загружали карбонат цезия (39 кг, 120 моль) при 0-5 °С. Суспензию перемешивали при 0 °С в течение примерно 20 минут, и смесь превратилась в тонкую суспензию янтарного цвета. К тонкой суспензии при температуре ниже 10 °С по каплям через капельную воронку добавляли бензолсульфонилхлорид (11,6 кг, 65,8 моль, 1,1 экв.). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при температуре ниже 10 °С, и ВЭЖХ показала, что реакция завершилась. Продолжительное перемешивание при комнатной температуре в течение ночи мало повлияло на профиль реакционной смеси. К этой смеси добавляли воду (160 л) и суспензию перемешивали в течение 1 часа. Твердое

вещество собирали фильтрацией (медленной). Осадок на фильтре промывали водой и сушили в сушильном шкафу под вакуумом с получением 4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида в виде светло-коричневого твердого вещества (17,8 кг, 93% выхода): ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{10}ClN_2O_3S$ $[M+H]^+$: 321,00; Найдено: 320,9; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 10,34 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,18 (м, 3H), 7,77 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,05 (м, 1H).

Стадия 6: Синтез 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина

В реактор на 1000 л загружали толуол (270 л) 4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегид (27 кг, 84,2 ммоль), моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (217 г, 1,26 моль, 0,015 экв.) и 1,2-этанediол (73,7 кг, 1187 моль, 14,1 экв.). Смесь перемешивали и нагревали до кипения с обратным холодильником для удаления воды (некоторое количество этиленгликоля также удалялось по ходу реакции) в течение 9 часов (LCMS показала завершение реакции). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь разбавляли этилацетатом (135 л) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли, и органический слой промывали 10% водн. раствором $NaCl$ и концентрировали. Добавляли гептан (108 л) и образовывалась суспензия. Твердое вещество собирали фильтрацией. Твердое вещество растворяли в дихлорметане (108 л) и фильтровали для удаления механических примесей. Фильтрат концентрировали, затем растворяли в 67,5 л (2,5 Об.) горячего этилацетата и перемешивали в течение 2 часов. Смеси давали остыть по мере образования твердого вещества. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина в виде почти белого твердого вещества (22 кг, выход 70%): ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{14}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$: 365,03; Найдено: 365,1; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,51 (с, 1H), 8,13 (м, 2H), 8,07 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 6,90 (м, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,12 (м, 2H), 3,98 (м, 2H).

Пример 3. Альтернативный синтез 4-хлор-2-(морфолин-4-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида



Стадия 1: Синтез 5-бром-4-хлорпиридин-2-амин

К суспензии 2-амино-4-хлорпиридина (100 г, 777,8 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (500 мл, 5 отн. об.) при 15-20 °C добавляли N-бромсукцинимид (131,5 г, 738,9 ммоль, 0,95

экв.) порциями в течение 2 ч, поддерживая температуру 15-20 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и степень превращения проверяли с помощью ВЭЖХ. В зависимости от конверсии добавляли 0-5 мол.% дополнительного N-бромсукцинимид и смесь перемешивали еще 15 мин. После того, как ВЭЖХ показала, что превращение завершилось, реакционную смесь нагревали и отгоняли ацетонитрил (300 мл) при нормальном давлении. Добавляли воду (250 мл), температуру доводили до 50-55 °С, и образовывалась суспензия. Полученную суспензию перемешивали в течение 30 минут и добавляли воду (350 мл) в течение 1 часа. Суспензию охлаждали до 20-25 °С, перемешивали в течение 1 часа и твердое вещество собирали фильтрацией. Влажный осадок промывали смесью воды (75 мл) и ацетонитрила (25 мл) с получением влажного продукта 5-бром-4-хлорпиридин-2-амин (191 г, 92,1% чистоты по данным ВЭЖХ). Влажный продукт растворяли в уксусной кислоте (500 мл, 5 отн. об. на 2-амино-4-хлорпиридине, 55-70 °С), и раствор непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2: Синтез 5-бром-4-хлор-3-иодпиридин-2-амин

Раствор 5-бром-4-хлорпиридин-2-амин в уксусной кислоте (191 г, 5-бром-4-хлорпиридин-2-амин в 500 мл уксусной кислоты) перегоняли при пониженном давлении при 40-60 °С для удаления растворителя. Затем добавляли серную кислоту (39,7 г, 96% мас./мас., 388,9 ммоль, 0,5 экв.) и йод (76,2 г, 300,3 ммоль, 0,386 экв.) и температуру доводили до 77-83 °С. При этой температуре в течение 2-3 часов добавляли раствор йодной кислоты (50% мас./мас., 54,89 г, 120,4 ммоль, 0,155 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2-3 часов при 77-83 °С и степень превращения проверяли с помощью ВЭЖХ ($SM < 1,0\%$ а/а). При 75-85 °С реакционную смесь гасили добавлением твердого сульфита аммония порциями по 4,53 г (0,05 экв.) до тех пор, пока тест KI/крахмал не был отрицательным. Обычно требовалось две порции (0,1 экв.) сульфита аммония. Конец заделки можно также увидеть по отсутствию пурпурного цвета йода. Затем реакционную смесь разбавляли водой (200 мл, 2,0 отн. об., при комнатной температуре), и температуру понижали до ~ 50 °С. Продукт выпадал в осадок. При 45-60 °С pH доводили до 3,0-3,5 с помощью аммиака (25% мас./мас. в воде, около 63,6 г, 0,93 моль, 1,2 экв.). Нейтрализация была сильно экзотермической. Суспензию перемешивали в течение 30 минут при 45-50 °С, а затем твердое вещество собирали фильтрованием. Осадок на фильтре промывали обычно примерно 600 мл воды, а затем промывали 2-пропанолом (200 мл). Влажный продукт сушили в вакуумном шкафу при 60 °С с получением 5-бром-4-хлор-3-иодпиридин-2-амин в виде твердого вещества от желтого до бежевого цвета (213,5 г, выход 82,3%): ЖХМС рассчитано для $C_5H_4BrClIN_2$ $[M+H]^+$: 332,82; Найдено: 332,8; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09 (с, 1H), 6,60 (с, 2H).

Стадия 3: Синтез 5-бром-4-хлор-3-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)пиридин-2-амин

5-Бром-4-хлор-3-иодпиридин-2-амин (50 г, 150 ммоль, 1,0 экв.), 4-(проп-2-инил)морфолин (22,5 г, 180 ммоль, 1,2 экв.), диизопропиламин (18,2 г, 180 ммоль, 1,2 экв.) и 150 мл толуола загружали в реактор. Раствор осторожно дегазировали, применяя 3 цикла вакуумирования аргоном. Затем добавляли CuI (0,29 г, 1,5 ммоль, 1 мол.%) и

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и снова продували колбу аргоном. Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи (17 ч). Одной порцией добавляли воду (50 мл, 1 объем) и смесь охлаждали до 20-25 °С. Неочищенный продукт отфильтровывали и промывали последовательно 10% -ным аммиаком (50 мл, 1,0 об.), водой (50 мл, 1 об.), толуолом (25 мл, 0,5 об.) и 2-изопропанолом (50 мл, 1,0 об.). После сушки в вакууме при 50°C получали 5-бром-4-хлор-3-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)пиридин-2-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (41,6 г, выход 87%): ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrClIN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329,99; Найдено: 330,0; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 6,69 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,61 (м, 4H), 2,54 (м, 4H).

Стадия 4: Синтез 4-((5-бром-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)морфолина

Раствор KOtBu (18,1 г, 1,4 экв., 112,21 ммоль) в тетрагидрофуране (114 мл, 3 объема) нагревали до 30-35°C в виде 5-бром-4-хлор-3-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)пиридин-2-амин (38 г, 114,9 ммоль, 1,0 экв.) добавляли порциями в течение 1,0 часа при 30-35 °С. После перемешивания в течение 2 ч реакцию гасили раствором уксусной кислоты (10,4 г, 172,4 ммоль, 1,5 экв.) в воде (76 мл, 2 объема) и 76 мл ТГФ (76 мл) удаляли отгонкой. Затем раствор нагревали с обратным холодильником и добавляли MeOH (38 мл, 1 об.), и полученную суспензию охлаждали до 23 С в течение 1 часа. После перемешивания в течение 0,5 ч при 23°C твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (38 мл, 1 об.) и MeOH (38 мл, 1 об.). 4-((5-Бром-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)морфолин в виде светло-коричневого порошка 4-((5-бром-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)морфолина получали после сушки в вакууме при 50 °С (32,8 г, выход 86%): ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrClIN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329,99; Найдено: 329,8; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,22 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,58 (м, 4H), 2,42 (м, 4H).

Стадия 5: Синтез 4-((5-бром-4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)морфолина

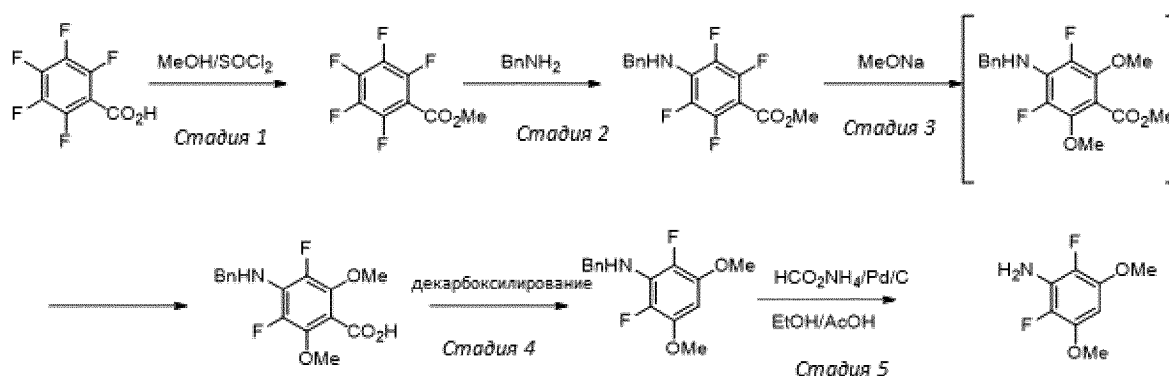
Суспензию 4-((5-бром-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)морфолина (10 г, 30,25 ммоль, 1,0 экв., анализ 94% мас./мас.) и NaH (1,69 г, 60%, 42,35 ммоль, 1,4 экв.) в 38 мл тетрагидрофурана охлаждали до 0-5°C при добавлении PhSO_2Cl (7,48 г, 42,35 ммоль, 1,4 экв.) Через 1,5 ч ВЭЖХ показала, что реакция не завершилась. Добавляли дополнительно NaH (0,34 г, 0,3 экв.), после чего наблюдали выделение газа. Когда ВЭЖХ показала, что реакция завершилась, реакционную смесь гасили уксусной кислотой (0,5 г) и смесью воды (15 мл) и метанола (15 мл). pH доводили до 6,5 с помощью каустической соды и продукт выделяли фильтрованием. Влажный осадок промывали 2-изопропанолом (20 мл) и водой (20 мл), а влажный продукт (14,8 г) сушили в вакуумном шкафу с получением 4-((5-бром-4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)морфолина в виде коричневого твердого вещества (12,57 г, выход 86%): ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrClIN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 469,99; Найдено: 470,0; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,33 (м, 2H), 7,73 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 3,91 (с, 2H),

3,53 (м, 4H), 2,46 (м, 4H).

Стадия 6: Синтез 4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида

К суспензии 4-((5-бром-4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)морфолина (5,0 г, 10,6 ммоль, 1,0 экв.) в 50 мл тетрагидрофурана при температуре от -10°C до 0°C добавляли $i\text{PrMgCl}$ (6,9 мл, 2М в тетрагидрофуране, 13,80 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания в течение 2 часов к реакционному раствору добавляли N, N-диметилформамид (1,55 г, 21,2 ммоль, 2,0 экв.) в течение 0,5 часа при температуре от -5°C до 0 °C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при температуре от -5°C до 0 °C, затем нагревали до 23°C в течение 0,5 часа и перемешивали в течение 1 часа при 23 °C. pH доводили до 6-7, добавляя 1,5 мл уксусной кислоты и 10 мл воды. К двухфазной смеси добавляли 25 мл MeOH и 15 мл воды. После перемешивания в течение 1 ч продукт отфильтровывали и промывали 20 мл MeOH/вода (1/1) и 30 мл воды. После сушки в вакууме при 50°C получали 4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегид в виде почти белого порошка (3,39 г, выход 76%): ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420,07; Найдено: 420,0; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,33 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,42 (м, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 3,96 (м, 4H), 3,564 (м, 4H), 2,51 (м, 4H).

Пример 4. Синтез 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина



Стадия 1: Синтез метилпентафторбензоата

К раствору пентафторбензойной кислоты (40 кг, 188,6 моль) в 68 л метанола по каплям в течение 4,0 часов при 20-50 °C. добавляли SOCl_2 (29,2 кг, 245,2 моль, 1,3 экв.). Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 17 часов. Метанол удаляли перегонкой в вакууме, а остаток растворяли в метил *трет*-бутиловом эфире (77 л). Раствор промывали насыщенным NaHCO_3 (37 л), сушили над MgSO_4 и упаривали с получением метилпентафторбензоата в виде бесцветного масла (39 кг, выход 91%): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,90 (с, 3H).

Стадия 2: Синтез метил-4-(бензиламино)-2,3,5,6-тетрафторбензоата

Метилпентафторбензоат (39 кг, 172,5 моль) и N, N-диизопропилэтиламин (26,8 кг, 207 моль, 1,2 экв.) растворяли в N-метилпирролидиноне (39 л). Раствор бензиламина (18,5 кг, 172,5 моль, 1,0 экв.) в 19,5 л N-метилпирролидинона добавляли по каплям в течение 3,5

часов, поддерживая внутреннюю температуру ниже 50 °С. Полученную густую желтую суспензию нагревали до 65 °С и перемешивали еще 1 час. Смесь выливали в 195 л раствора водной уксусной кислоты (10% уксусной кислоты и 90% H₂O), суспензию перемешивали в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и гептаном и сушили при 35 °С в вакууме, получая метил-4-(бензиламино)-2,3,5,6-тетрафторбензоат (38 кг, выход 70%): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37 (м, 5H), 4,67 (м, 2H), 4,58 (м, 1H), 3,93 (с, 3H).

Стадия 3: Синтез 4-(бензиламино)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойной кислоты

Метил-4-(бензиламино)-2,3,5,6-тетрафторбензоат (38 кг, 121,3 моль) в метаноле (72 л) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в виде раствора NaOMe в метаноле (25 мас.%, 110,8 кг, 545,85 моль, 4,5 экв.) добавляли по каплям в течение 3,0 ч, поддерживая температуру ниже 50 °С. После нагревания до 65-70 °С в течение 18 часов к реакционной смеси добавлял и 18 л воды и полученный раствор перемешивали 1 час. Растворитель удаляли вакуумной перегонкой. Добавляли воду (54 л) и полученный раствор подкисляли до pH 2 с помощью 37% HCl. Смесь трижды экстрагировали этилацетатом (по 54 кг каждый). Объединенные органические экстракты промывали водой (43 л) и концентрировали досуха с образованием твердого вещества. Твердое вещество растирали с гептаном (43 л) для удаления примесей. Твердое вещество собирали и сушили при 40°C в вакууме с получением 4-(бензиламино)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойной кислоты (35 кг, выход 86%): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,74 (с, 1H), 7,37 (м, 5H), 6,62 (с, 1H), 4,67 (м, 2H), 3,96 (с, 6H).

Стадия 4: Синтез n-бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина

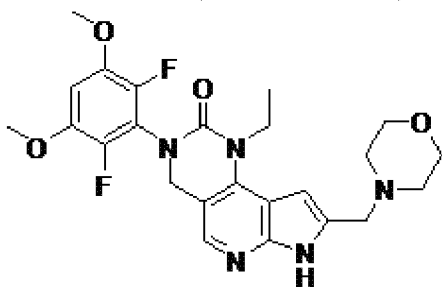
4-(Бензиламино)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойную кислоту (17 кг) нагревали в чистом виде до 75-85 С в атмосфере азота в течение 3-4 часов. После завершения реакции добавляли 40 л метил-*трет*-бутилового эфира и 20 л 1 М NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Органический слой отделяли и промывали водой (20 л) и рассолом (20 л). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Неочищенный продукт растирали с гептаном и сушили при 35°C в вакууме с получением N-бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (12 кг, выход 82%): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,35 (м, 5H), 6,09 (м, 1H), 4,53 (м, 2H), 4,00 (с, 1H), 3,85 (с, 6H).

Стадия 5: Синтез 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина

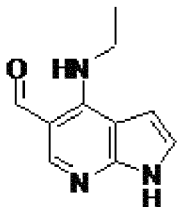
N-Бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин (24 кг, 85,9 моль) растворяли в смешанных растворителях этанола (120 л) и уксусной кислоты (20 л) в виде формиата аммония (13,2 кг) и добавляли 1,68 кг Pd/C. Смесь нагревали при 50°C в течение 2-3 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через подушку из Celite®, промывали этанолом (1,2 л × 2) и концентрировали. Неочищенный продукт добавляли к 80 л воды, и полученную суспензию фильтровали. Неочищенный продукт добавляли к 60 л метил-*трет*-бутилового эфира и 2,5 кг активированного угля, и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. После фильтрации и концентрирования полученное

твердое вещество добавляли к 36 л гептана и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь фильтровали и сушили при 35°C в вакууме с получением 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина в виде светло-коричневого твердого вещества (15,2 кг, выход 93%): ЖХМС рассчитано для $C_8H_{10}F_2NO_2$ $[M+H]^+$: 190,16; Найдено: 190,1; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,16 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,78 (с, 6H).

Пример 5. Альтернативный синтез 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (Соединение 1)

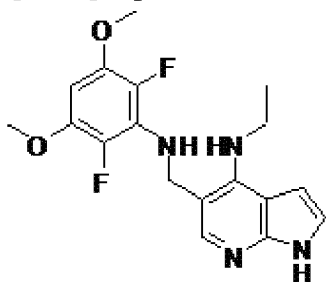


Стадия 1: 4-(этиламино)-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-5-карбальдегида



Смесь 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-5-карбальдегида (CAS № 958230-19-8, Lakestar Tech, партия: 124-132-29: 3,0 г, 17 ммоль) и этиламина (10 М в воде, 8,3 мл, 83 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (20 мл, 200 ммоль) нагревали до 130°C и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 1 н. HCl (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Осадок собирали фильтрованием, затем промывали водой и сушили, получая желаемый продукт (2,9 г, 92%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{10}H_{12}N_3O$ $[M+H]^+$ m/z: 190,1; Найдено: 190,1.

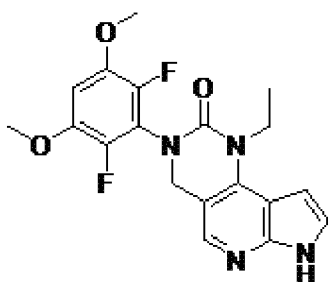
Стадия 2: 5-[(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-N-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-4-амин



Смесь 4-(этиламино)-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-5-карбальдегида (7,0 г, 37 ммоль), 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (9,1 г, 48 ммоль) и [(1S)-7,7-диметил-2-оксобикало[2,2,1]гепт-1-ил]метансульфокислоты (Aldrich, № по каталогу 21360: 2 г, 7

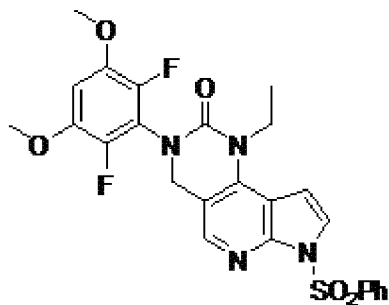
ммоль) в ксилолах (250 мл) нагревали до температуры кипения с азеотропным удалением воды с использованием насадки Дина-Старка в течение 2 дней, после чего ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (500 мл), затем медленно добавляли 2,0 М тетрагидроалюмината лития в ТГФ (37 мл, 74 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением воды, 15% водного раствора NaOH и воды. Смесь фильтровали и промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали, остаток промывали CH₂Cl₂ и затем фильтровали, получая чистый продукт (11 г, 82%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₈H₂₁F₂N₄O₂ [M+H]⁺ m/z: 363,2; Найдено: 363,1.

*Стадия 3: 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]тиридо[4,3-*d*]тимидин-2-он*



Раствор трифосгена (5,5 г, 18 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) медленно добавляли к смеси 5-[[[(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-N-этил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-амин] (5,6 г, 15 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0 °С, а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь охлаждали до 0 °С, затем медленно добавляли 1,0 М раствор гидроксида натрия в воде (100 мл, 100 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, образовавшийся осадок собирали фильтрованием, промывали водой и затем сушили, получая первую партию очищенного целевого продукта. Органический слой в фильтрате отделяли, а водный слой экстрагировали метиленхлоридом. Объединенный органический слой концентрировали и остаток растирали с метиленхлоридом, затем фильтровали и сушили, получая еще одну порцию продукта (всего 5,5 г, 92%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 389,1; Найдено: 389,1.

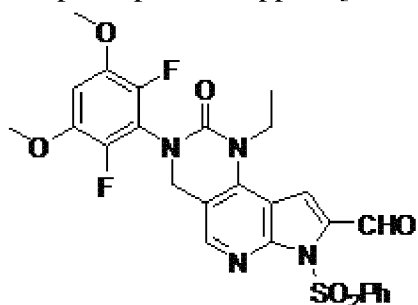
*Стадия 4: 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]тиридо[4,3-*d*]тимидин-2-он*



К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-

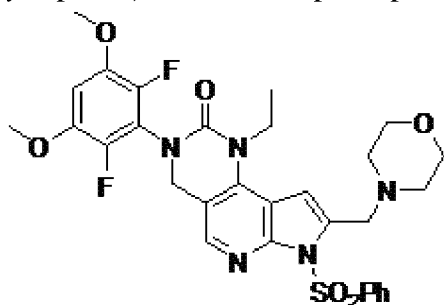
пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (900 мг, 2,32 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) при охлаждении до 0°C добавляли гидрид натрия (185 мг, 4,63 ммоль, 60 мас. % в минеральном масле). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли бензолсульфонилхлорид (0,444 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, после чего ЖХ-МС показала, что реакция завершилась с получением желаемого продукта. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли водой. Белый осадок собирали фильтрованием, затем промывали водой и гексаном, сушили с получением желаемого продукта (1,2 г, 98%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 529,1; Найдено: 529,1.

Стадия 5: 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбальдегид



К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (1,75 г, 3,31 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) при -78°C добавляли свежеприготовленный диизопропиламид лития (1 М в тетрагидрофуране (ТГФ), 3,48 мл, 3,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем медленно добавляли N, N-диметилформамид (1,4 мл, 18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли, а затем промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-20% EtOAc в ДХМ, с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,68 г, 91%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z: 557,1; Найдено: 556,9.

Стадия 6: 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



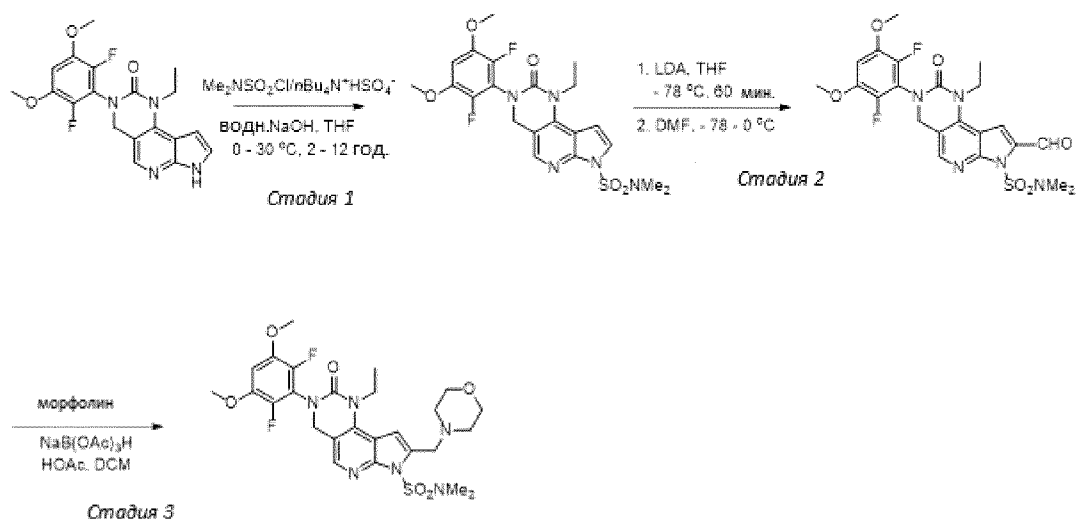
К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-

2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3', 2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбальдегида (1,73 г, 3,11 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли морфолин (0,95 мл, 11 ммоль), затем уксусную кислоту (2 мл, 30 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,3 г, 11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего ЖХ-МС показала, что реакция завершилась с образованием желаемого продукта. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO_3 , затем экстрагировали этилацетатом (EtOAc). Органические экстракты объединяли, а затем промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-40% EtOAc в ДХМ, с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (1,85 г, 95%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z : 628,2; Найдено: 628,0.

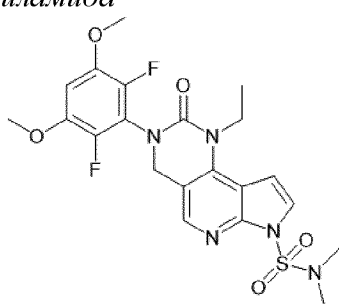
Стадия 7: 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (1,5 г, 2,4 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли фторид тетра-н-бутиламмония (1 М в ТГФ, 7,2 мл, 7,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водой. Смесь экстрагировали дихлорметаном (ДХМ), и органические экстракты объединяли, затем промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя от 0 до 10% MeOH в ДХМ, с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества, которое далее очищали препаративной ВЭЖХ ($\text{pH}=2$, ацетонитрил/ H_2O). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z : 488,2; Найдено: 488,0. ^1H (400 МГц, DMSO) δ 12,09 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,05 (т, $J=8,1$ Гц, 1Н), 6,87 (с, 1Н), 4,78 (с, 2Н), 4,50 (с, 2Н), 4,17 (к, $J=6,8$ Гц, 2Н), 3,97 (ш, 2Н), 3,89 (с, 6Н), 3,65 (ш 2Н), 3,37 (ш, 2Н), 3,15 (ш, 2Н), 1,37 (т, $J=6,8$ Гц, 3Н).

Пример 6. Синтез 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-этил-2-морфолин-4-илметил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-3,4,7,9-тетрааза-циклопента[а]нафталин-3-сульфоновой кислоты диметиламида



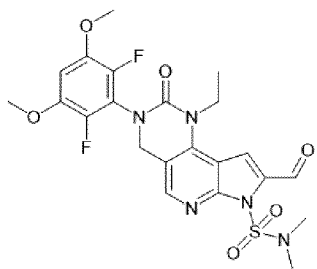
Стадия 1. Синтез 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-этил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-3,4,7,9-тетрааза-циклопента[а]нафталин-3-сульфоновой кислоты диметиламида



Стеклянный реактор на 200 л собирали с верхним перемешиванием, холодильником, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, и аппарат продували азотом. В реактор загружали питьевую воду (3,1 л) и гидроксид натрия (3093 г) и смесь перемешивали при температуре около 71 °С до получения раствора. Реакционную смесь охлаждали примерно до 30 °С и добавляли ТГФ (15,0 л). Реакционную смесь охлаждали до 10 °С и последовательно добавляли 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он (3000 г) и $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ (262 г), поддерживая температуру около 10 °С. Вещества смывали в реактор с помощью ТГФ (15,0 л), поддерживая температуру около 7 °С. Добавляли N, N-диметилсульфамонилхлорид (1,244 л), поддерживая температуру около 7 °С. Реакционную смесь нагревали примерно до 17 °С и перемешивали в течение 7 ч при температуре примерно 22 °С. Загружали питьевую воду (120,0 л), поддерживая температуру около 20 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре около 18 °С. Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре четыре раза промывали питьевой водой (по 30,0 л на каждую промывку). Продукт сушили воздухом на фильтре в течение 14,5 часов, получая неочищенный 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-7Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-7-сульфонамид (4694 г).

Очистка: Стекланный реактор на 100 л собирали с верхним перемешиванием, холодильником, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, и аппарат продували азотом. В хроматографическую колонку загружали CH_2Cl_2 (37,5 л) и силикагель (15000 г), тщательно перемешивали и элюировали на поверхности силикагеля. В колонку последовательно загружали морской песок (4000 г) и сульфат магния (6000 г). Неочищенный 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-7Н-пирроло[3', 2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-7-сульфонамид (6118 г) и CH_2Cl_2 (22,5 л) тщательно перемешивали до получения раствора, после чего раствор загружали в колонку. Скорость элюирования оказалась слишком низкой, поэтому сульфат магния и раствор удаляли из колонки и фильтровали. Осадок на фильтре промывали CH_2Cl_2 (20 л), и фильтрат загружали в колонку. Контейнер промывали CH_2Cl_2 (2,5 л), и промывную жидкость загружали в колонку. Колонку элюировали 5% EtOAc/ CH_2Cl_2 (приготовленным отдельно из 9,4 л EtOAc и 178,1 л CH_2Cl_2). Желаемые фракции частично концентрировали (используя для удобства 2 ротационных испарителя) в вакууме при температуре около 45°C до целевого общего оставшегося объема 24 л (~4 л на кг загруженного 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-7Н-пирроло[3', 2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-7-сульфонамида). Остаток после перегонки (24 л) загружали в реактор на 100 л и довели температуру около до 28°C. Загружали гептан (54 л) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре около 24°C. Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали гептаном (24 л). Продукт сушили воздухом на фильтре в течение примерно 3 часов с получением продукта (5382 г). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 495,5; Найдено: 495,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,12 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,14 (т, 2H), 3,91 (с, 6H), 2,96 (с, 6H), 1,35 (т, 3H).

Стадия 2. Синтез 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-этил-2-формил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-3,4,7,9-тетрааза-циклопента[а]нафталин-3-сульфоновой кислоты диметиламида



Стекланный реактор на 22 л и стекланный реактор на 200 л были собраны с верхней мешалкой, конденсатором, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, и каждое устройство было продуто азотом. ТГФ (2,38 л) и N, N-диизопропиламин (0,82 л) загружали в стекланный реактор объемом 22 л и смесь охлаждали до -72 °C. Загружали 2,5 М раствор *n*-BuLi в гексане (2,13 л), поддерживая температуру около -70 °C. Реакционную смесь перемешивали при -71°C в течение примерно 7 минут и нагревали до -2°C в течение 3,5 часов с образованием 1 М раствора

LDA.

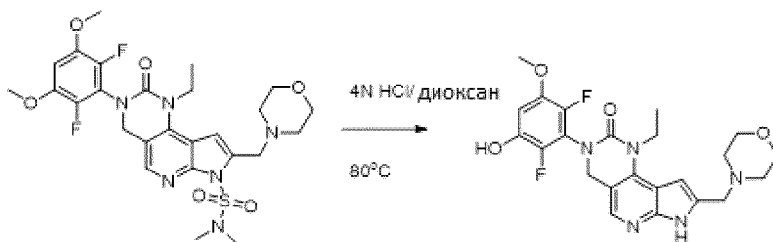
3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-7Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-7-сульфонамид (1075 г брутто, 93,07 мас.%, 1001 г нетто) и ТГФ (10,0 л) загружали в первый роторный испаритель и вращали при температуре около 63°C в течение примерно 28 минут без сбора растворителя до получения раствора. 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-7Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-7-сульфонамид (1075 г брутто, 93,07 мас.%, 1001 г нетто) и ТГФ (10,0 л) загружали во второй роторный испаритель и вращали при температуре около 61°C в течение примерно 35 минут без сбора растворителя до получения раствора. Обе смеси концентрировали примерно при 50°C при пониженном давлении. В каждый роторный испаритель загружали ТГФ (10,0 л на ротационный испаритель), и обе смеси концентрировали примерно при 50°C при пониженном давлении. В первый роторный испаритель загружали ТГФ (10,0 л) и смесь вращали при температуре около 64°C в течение 14 минут без сбора растворителя, пока не был получен раствор. ТГФ (10,0 л) загружали во второй роторный испаритель и смесь вращали при температуре около 64°C в течение 14 минут без сбора растворителя, пока не был получен раствор. ПКТ с помощью ГХ на остаточный CH_2Cl_2 был пройден. Оба раствора переносили в реактор объемом 200 л с использованием ТГФ (26 л) для облегчения переноса. Реакционную смесь охлаждали до -65 °C. Загружали 1 М раствор LDA (4,84 л) в течение примерно 1 часа, поддерживая температуру примерно около -64 °C, и реакционную смесь перемешивали при -65°C в течение 2,25 часов. ДМФ (1,56 л) загружали в течение 30 минут, поддерживая температуру около -65 °C. Реакционную смесь перемешивали при -64°C в течение 31 минуты и нагревали до -12°C в течение примерно 2 часов. Отдельно готовили водный раствор хлорида аммония путем тщательного смешивания хлорида аммония (160 г) и питьевой воды (1,6 л). Водный раствор хлорида аммония загружали в течение 17 минут, поддерживая температуру около -5 °C, и реакционную смесь нагревали до 19°C в течение примерно 7,5 часов. Реакционную смесь частично концентрировали (используя для удобства 2 ротационных испарителя) в вакууме при температуре около 45 °C. Общий объем 36 л был собран перегонкой (~18 л собрано на кг загруженного 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-7Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-7-сульфонамида). Остаток после перегонки загружали в реактор объемом 200 л, температуру доводили до примерно 23 °C и реакционную смесь перемешивали при 23 °C в течение примерно 2 часов. Добавляли питьевую воду (20,0 л) в течение примерно 1 ч и реакционную смесь перемешивали при температуре примерно 23 °C. Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре дважды промывали питьевой водой (по 10,0 л на каждую промывку). Продукт сушили воздухом на фильтре в течение примерно 3,5 ч с получением неочищенного продукта (2028 г). Неочищенный продукт суспендировали в МТБЭ при 46-53°C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, промывали дополнительным количеством МТБЭ с получением 7-(2,6-

дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-этил-2-формил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-3,4,7,9-тетрааза-циклопента[а]нафталин-3-сульфоновой кислоты диметиламида: ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{23}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$: 524,13; Найдено: 524,80. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,24 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,05 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,17 (м, 2H), 3,86 (с, 6H), 3,04 (с, 6H), 1,29 (м, 3H).

Стадия 3. Синтез 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-этил-2-морфолин-4-илметил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-3,4,7,9-тетрааза-циклопента[а]нафталин-3-сульфоновой кислоты диметиламида

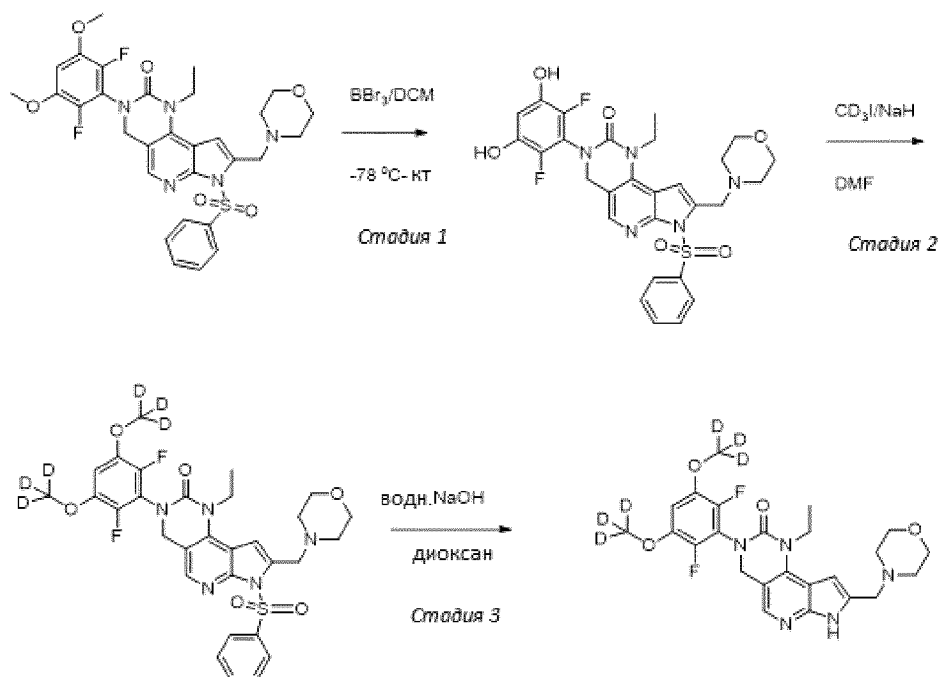
Стеклянный реактор на 200 л собирали с верхним перемешиванием, холодильником, термopарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, и аппарат продували азотом. В реактор загружали метиленхлорид (20,0 л) и 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-этил-2-формил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-3,4,7,9-тетрааза-циклопента[а]нафталин-3-сульфоновой кислоты диметиламид (2000 г), и смесь перемешивали при 18 °С до получения раствора. К реакционной смеси добавляли морфолин (1,7 л). Добавляли уксусную кислоту (2,0 л) в течение 34 минут, поддерживая температуру около 32 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре около 27°С в течение 4 часов. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1620 г) в течение 40 минут, поддерживая температуру около 28 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре около 24°С в течение 2,5 часов. Отдельно готовили раствор путем тщательного перемешивания бикарбоната натрия (2800 г) и питьевой воды (40,0 л) до получения раствора. Раствор добавляли в течение 36 минут, поддерживая температуру около 19°С до получения pH 8-9. Реакционную смесь перемешивали при температуре около 18°С в течение 30 минут. Фазы разделяли. Органическую фазу трижды экстрагировали метиленхлоридом (10,0 л на экстракцию). Объединенные органические фазы промывали питьевой водой (20,0 л). Отдельно готовили раствор путем тщательного перемешивания хлорида натрия (2001 г) и питьевой воды (20,0 л) до получения раствора. Органическую фазу промывали раствором хлорида натрия и сушили с помощью $MgSO_4$ (600 г). Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали метиленхлоридом (6,0 л). Объединенный фильтрат и промывную жидкость концентрировали при пониженном давлении при 38°С с получением неочищенного 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-этил-2-морфолин-4-илметил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-3,4,7,9-тетрааза-циклопента[а]нафталин-3-сульфоновой кислоты диметиламида (2200 г). Хроматография с 0-40% EtOAc в ДХМ дала 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-этил-2-морфолин-4-илметил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-3,4,7,9-тетрааза-циклопента[а]нафталин-3-сульфоновой кислоты диметиламида: ЖХМС рассчитано для $C_{26}H_{32}F_2N_6O_6S$ $[M+H]^+$: 595,21; Найдено: 474,2. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,10 (с, 1H), 7,05 (т, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,12 (м, 2H), 3,91 (с, 6H), 3,79 (с, 2H), 3,57 (м, 4H), 3,10 (с, 6H), 2,50 (м, 4H), 1,35 (м, 3H).

Пример 7. Синтез 3-(2,6-дифтор-3-гидрокси-5-метоксифенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-

2-она (Соединение 2)

Смесь 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-N, N-диметил-8-(морфолин-4-илметил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-7Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-7-сульфонамида (44,88 г, 75,48 ммоль) в 1,4-диоксане (400 мл, 4000 ммоль) перемешивали в атмосфере азота, в виде смеси 12,0 М хлористого водорода в воде (1260 мл, 1510 ммоль) и воды (1260 мл, 6990 ммоль) добавляли через дополнительную воронку (внутренняя температура достигала 35 °С). Полученный раствор нагревали при 80 °С в течение 18 часов. ЖХ-МС показала, что исходного вещества не осталось. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, органический растворитель концентрировали, и полученный водный раствор HCl разбавляли 200 мл 2 н. раствором HCl. Полученный водный раствор экстрагировали ДХМ (3×80 мл) и объединенные фазы ДХМ повторно экстрагировали 6 н. HCl (80 мл). Объединенный водный раствор HCl перемешивали и охлаждали до 0-5°С на смеси воды и льда. Кислый раствор нейтрализовали добавлением по каплям 25% NaOH (~200 мл) до pH >12. Полученное твердое вещество (непрореагировавшее исходное вещество со снятой защитой или Соединение 1) фильтровали и промывали водой (3×250 мл). Основной водный раствор подкисляли водным раствором HCl до pH~6 и экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенный раствор ДХМ сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Затем неочищенный продукт суспендировали в МТБЭ, фильтровали, промывали дополнительным количеством МТБЭ и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 50°С в течение ночи с получением 3-(2,6-дифтор-3-гидрокси-5-метоксифенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (277 мг): ЖХМС рассчитано для C₂₃H₂₆F₂N₅O₄ [M+H]⁺: 474,47; Найдено: 474,2. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,40 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 6,78 (м, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,09 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,60 (м, 6H), 2,41 (м, 4H), 1,28 (м, 3H).

Пример 8. Синтез 3-(2,6-дифтор-3,5-бис(метокси-d3)фенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (Соединение 6)



*Стадия 1. Синтез 3-(2,6-дифтор-3,5-дигидроксифенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он*

Раствор 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (2,0 г, 3,2 ммоль) в 25,0 мл ДХМ перемешивали при -78°C и по каплям добавляли BBr_3 (3,10 мл, 10,0 экв.) (чистый). Через 30 мин баню с сухим льдом удаляли и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Через 2 часа ВЭЖХ показала, что исходного вещества больше нет. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C , осторожно обрабатывали 20 мл ледяной воды и перемешивали в течение 30 мин. Полученное твердое вещество фильтровывали, промывали дополнительным количеством воды и сушили на воронке в течение ночи. Неочищенный продукт обрабатывали 20% MeOH в ДХМ (10 мл) и перемешивали в течение 20 минут, затем фильтровали и сушили, получая 3-(2,6-дифтор-3,5-дигидроксифенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он в виде белого твердого вещества (1,208 г, выход 61%): ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 600,17; Найдено: 600,4. Вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия 2. Синтез 3-(2,6-дифтор-3,5-бис(метокси-*d*3)фенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он*

3-(2,6-Дифтор-3,5-дигидроксифенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он (1,20 г, 2,00 ммоль) и NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 216 мг, 9,01 ммоль) в ДМФ (12,4 мл, 160 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в

течение 15 мин (все растворилось), затем по каплям добавляли MeI-D³ (0,263 мл, 4,20 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь охлаждали до 0 °С, добавляли 30 мл воды со льдом, и полученное твердое вещество перемешивали в течение 30 минут. Полученное твердое вещество фильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт очищали хроматографией Biotage с помощью 0-6% MeOH в ДХМ, получая 3-(2,6-дифтор-3,5-бис(метокси-d3)фенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он в виде белого твердого вещества (950 мг, выход 75%): ЖХМС рассчитано для C₃₀H₂₆D₆F₂N₅O₆S [M+H]⁺: 634,23; Найдено: 634,5. ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,41 (м, 2Н), 8,07 (с, 1Н), 7,70 (м, 1Н), 7,63 (м, 2Н), 7,05 (м, 1Н), 6,89 (с, 1Н), 4,76 (с, 2Н), 4,09 (м, 2Н), 3,93 (с, 2Н), 3,60 (м, 4Н), 2,50 (м, 4Н), 1,28 (м, 3Н).

Стадия 3. Синтез 3-(2,6-дифтор-3,5-бис(метокси-d3)фенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она

В колбу на 25 мл добавляли 3-(2,6-дифтор-3,5-бис(метокси-d3)фенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (1000 мг, 1,578 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) и 1 н. раствор гидроксида натрия в воде (6312 мкл, 6,31 ммоль). Раствор нагревали до 74 °С (внутренняя температура) в течение 15 часов. ЖХ-МС указывала на завершение реакции. Прозрачный светло-желтый раствор охлаждали до комнатной температуры (твердые вещества начинают осаждаться из раствора по мере охлаждения смеси) с получением почти белой суспензии. Добавляли воду (10,0 мл) при 20-25 °С и полученное твердое вещество перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровывали, промывали водой 6 раз и проверяли pH последней промывки (pH≈7). Н-ЯМР неочищенного продукта (0,70 г) указывает на присутствие некоторого количества диоксана.

Неочищенный 3-(2,6-дифтор-3,5-бис(метокси-d3)фенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (0,70 г, 1,418 ммоль) в ДХМ (3,88 мл, 60,3 ммоль) нагревали до 22-36 °С и перемешивали до получения прозрачного раствора. Примерно через 5 мин добавляли МТБЭ (0,693 мл, 5,82 ммоль). После перемешивания в течение примерно 1 часа образовался осадок, и смесь перемешивали еще в течение 30 минут. Смесь фильтровали, промывали МТБЭ, промывали гептаном и сушили в вакуумном шкафу в атмосфере N₂ при 50 °С с получением продукта (0,63 г, выход 81%, чистота по ВЭЖХ 96%). Неочищенное твердое вещество очищали с помощью хроматографии Biotage с использованием 0-10% MeOH в ДХМ, фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакуумном шкафу при 50 °С с получением 3-(2,6-дифтор-3,5-бис(метокси-d3)фенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она с чистотой по ВЭЖХ 99,5%: ЖХМС рассчитано для C₂₄H₂₂D₆F₂N₅O₄ [M+H]⁺: 494,24; Найдено: 494,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,75 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,05 (м, 1Н), 6,89 (с, 1Н), 4,76 (с, 2Н),

4,09 (м, 2H), 3,60 (м, 6H), 2,50 (м, 4H), 1,28 (м, 3H).

Соединение 6 также можно получать согласно примеру 1 с использованием 2,6-дифтор-3,5-бис(метокси-d3)анилина вместо 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина. 2,6-дифтор-3,5-бис(метокси-d3)анилин можно получать в соответствии с примером 4, стадия 3, используя метоксид-d3 натрия вместо метоксида натрия.

Пример А

Ферментативный анализ FGFR

Ингибиторную активность приведенных в качестве примеров соединений определяли в ферментативном прерываемом анализе, который измеряет фосфорилирование пептидов с использованием измерений FRET для обнаружения образования продукта. Ингибиторы серийно разводили в ДМСО и по 0,2 мкл переносили в лунки 384-луночного планшета. Для изоформ FGFR (-1, -2, -3 дикого типа и мутантных изоформ, -4), включая фосфорилированные и нефосфорилированные белки, добавляли в планшет по 5 мкл/лунку фермента, разведенного в буфере для анализа (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,01% Tween-20, 5 mM DTT, pH 7,5) и предварительно инкубировали с ингибитором в течение от 5 до 15 минут при температуре окружающей среды. Соответствующие контроли (холостой фермент и фермент без ингибитора) были включены в планшет. Реакцию инициировали добавлением объема 5 мкл/лунку, содержащего как биотинилированный пептидный субстрат EQEDEPEGDYFEWLE (SEQ ID NO. 1), так и АТФ в буфере для анализа. Реакционная концентрация пептидного субстрата по 10 мкл/лунку составляла 500 нМ, тогда как концентрация АТФ поддерживалась близкой или ниже K_m АТФ для каждой изоформы FGFR. Значения K_m АТФ были предварительно определены для каждой изоформы FGFR в отдельной серии экспериментов. Реакционный планшет инкубировали при 25°C в течение 1 часа, и реакции заканчивали добавлением 5 мкл/лунку гасящего раствора (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 0,5 мг/мл БСА, pH 7,8; 45 mM ЭДТА, 600 нМ стауроспорина, с реактивами Perkin Elmer Lance при 3,75 нМ Eu-антитела PY20 и 180 нМ APC-Стрептавидин). Планшету давали уравновеситься в течение ~10 минут при температуре окружающей среды перед сканированием на приборе для считывания планшетов PheraStar (BMG Labtech).

Для анализа данных использовалась либо программа GraphPad prism, либо XLfit. Значения IC₅₀ были получены путем подгонки данных к логистическому уравнению с четырьмя параметрами, дающему сигмоидальную кривую доза-реакция с переменным коэффициентом Хилла. Уравнение по Prism: $Y = \text{Низ} + (\text{Верх} - \text{Низ}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{коэф. наклона Хилла}))}$;

Уравнение по XLfit: $Y = (A + ((B - A) / (1 + ((X / C)^D))))$, где X - логарифм концентрации ингибитора, а Y - отклик.

Данные по ингибированию FGFR для различных соединений по настоящему изобретению показаны ниже в таблице 1. Символ: «+» указывает на значение IC₅₀ менее 10 нМ; «++» указывает на значение IC₅₀ больше или равно 10 нМ, но меньше 100 нМ; «+++» указывает на значение IC₅₀ больше или равно 100 нМ, но меньше 500 нМ; и «++++»

указывает на значение IC_{50} больше или равно 500 нМ, но меньше 1000 нМ.

Таблица 1. Данные ингибирования FGFR

Соединение	FGFR1 IC ₅₀ (нМ)	FGFR2 IC ₅₀ (нМ)	FGFR3 IC ₅₀ (нМ)
Соединение 1	+	+	+
Соединение 2	+	+	+
Соединение 3	++	++	+++
Соединение 6	+	+	+

Пример В: Анализ pFGFR2 α цельной крови с помощью ELISA и КАТОIII

Для измерения тирозин-фосфорилированного рецептора 2 альфа фактора роста фибробластов (FGFR2 α) в анализе цельной крови с добавлением КАТО III приобретали клетки КАТО III в АТСС и выдерживали их в среде Iscove с 20% FBS (Gibco/Life Technologies). Для измерения ингибирования активности FGFR2 α испытуемыми соединениями клетки ресуспендировали со средой Iscove, 0,2% FBS при 5×10^6 клеток/мл. Затем 50 мкл клеток вносили в 96-луночный полипропиленовый аналитический блок на 2 мл (Costar) в присутствии или в отсутствие диапазона концентраций тестируемых соединений и 300 мкл человеческой гепаринизированной цельной крови (Biological Specialty Corp, Colmar PA). После 4 часов инкубации при 37°C эритроциты лизировали с использованием буфера Qiagen EL, а клеточные лизаты ресуспендировали в лизирующем буфере (Cell Signaling), содержащем стандартный коктейль ингибиторов протеаз (Calbiochem/EMD) и PMSF (Sigma) в течение 30 минут на льду. Лизаты переносили на стандартный полипропиленовый планшет для культур тканей с V-образным дном и замораживали в течение ночи при -80°C. Образцы тестировали с помощью анализа ELISA R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-FGF R2 α , и планшет измеряли с использованием SpectraMax M5 для микропланшетов, настроенного на 450 нм с коррекцией длины волны 540. Определение IC_{50} выполняли путем подбора кривой зависимости процента ингибирования ингибитором от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Данные по IC_{50} pFGFR2 α цельной крови с помощью ELISA и КАТОIII показаны в таблице 2 ниже. Символ: «+» указывает на значение IC_{50} менее 50 нМ; «++» указывает на значение IC_{50} больше или равно 50 нМ, но меньше 250 нМ; «+++» указывает на значение IC_{50} больше или равно 250 нМ, но меньше 500 нМ; и «++++» указывает на значение IC_{50} больше или равно 500 нМ, но меньше 1000 нМ; и «+++++» указывает на значение IC_{50} больше или равно 1000 нМ, но меньше 3000 нМ.

Таблица 2. Данные по pFGFR2 α цельной крови с помощью ELISA и КАТОIII

Соединение	FGFR2_WB_ELISA-KATOIII IC ₅₀ (нМ)
Соединение 1	+

Соединение 2	++
Соединение 3	+++++
Соединение 6	НО
Соединение 7	+

Пример С: Определение проницаемости и опосредованного Р-гр транспорта в клетках Сасо-2

Клетки Сасо-2 выращивали в 96-луночных транслучных планшетах с плотностью посева 14000 клеток/лунку в среде DMEM. Для определения проницаемости в направлении абсорбции (А-В) испытуемое соединение в HBSS добавляли в донорский отсек (апикальная сторона), а 4% БСА в HBSS добавляли в приемный отсек (базолатеральная сторона). Чтобы определить, является ли соединение субстратом Р-гр, значения проницаемости измеряли как в направлениях А-В, так и в направлениях В-А (анализ двунаправленного транспорта) в отсутствие 4% БСА. Дигоксин и циклоспорин А были включены в качестве положительных контролей для субстрата и ингибитора Р-гр соответственно, чтобы гарантировать функциональность Р-гр в анализе двунаправленного транспорта. Тестируемое соединение в различных концентрациях добавляли в донорский отсек (апикальную сторону для транспорта А-В и базолатеральную сторону для транспорта В-А), а раствор HBSS добавляли в отсек-приемник (базолатеральную сторону для транспорта А-В и апикальную сторону для транспорта В-А). Для исследования проницаемости в направлении А-В объем донорского отсека составлял 0,075 мл, а объем приемника - 0,25 мл. Для исследования проницаемости в направлении В-А объем донорского отсека составлял 0,25 мл, а объем приемника - 0,075 мл. Инкубацию проводили при 37 °С в течение 120 минут. Трансэпителиальное электрическое сопротивление (TEER) измеряли до и после 120-минутной инкубации, чтобы убедиться в целостности клеточных монослоев. В конце периода инкубации образцы удаляли как со стороны донора, так и со стороны приемника и смешивали с ацетонитрилом для осаждения белка. Супернатанты собирали после центрифугирования для анализа методом ЖХ-МС/МС. Значения коэффициента проницаемости (Рapp) из исследований Сасо-2 были определены с использованием следующего уравнения:

$$P_{app} \text{ (см/с)} = (F * VD) / (SA * MD)$$

где скорость потока (F, масса/время) рассчитывали по коэффициенту наклона кумулятивных количеств интересующего соединения на стороне приемника, SA - площадь поверхности клеточной мембраны, VD - объем донорской камеры, и MD - начальное количество раствора в донорской камере.

Коэффициент оттока по результатам исследований с использованием Сасо-2 рассчитывали как соотношение Рapp, измеренное в направлении В-А, к Рapp в направлении А-В.

Данные проницаемости в клетках Сасо-2 для различных соединений по настоящему изобретению показаны в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Проницаемость в клетках Сасо-2

Соединение	CACO2 Pm (x10E-6 см/с)
Соединение 1	11
Соединение 2	0,5
Соединение 3	НО
Соединение 6	16

Данные о транспорте, опосредованном Р-рр, в клетках Сасо-2 для различных соединений по настоящему изобретению показаны в таблице 4 и таблице 5 ниже.

Таблица 4. Двухнаправленный транспорт **Соединения 2** через монослой Сасо-2

Концентрация Соединения 2 (мкМ)	Ингибитор		Рарр А-В* (x10 ⁻⁶ см/с)	Рарр В-А* (x10 ⁻⁶ см/с)	Коэффициент оттока (В- А/А-В)*
	Соединение	Концентрация (мкМ)			
3	НД	НД	0,43 ± 0,15	11 ± 8,0	25 ± 11
	CSA	10	0,65 ± 0,11	2,2 ± 0,49	3,3 ± 1,2
30	НД	НД	0,41 ± 0,07	7,7 ± 2,8	19 ± 5,2
	CSA	10	2,0 ± 0,33	3,1 ± 1,2	1,5 ± 0,59

Н/Д=нет данных, CSA=циклоспорин А; * N=3

Таблица 5. Двухнаправленный транспорт **Соединения 1** через монослой Сасо-2

Концентрация Соединения 1 (мкМ)	Ингибитор		Рарр А-В* (x10 ⁻⁶ см/с)	Рарр В-А* (x10 ⁻⁶ см/с)	Коэффициент оттока (В- А/А-В)*
	Соединение	Концентрация (мкМ)			
1	НД	НД	7,3 ± 1,6	11 ± 0,95	1,5 ± 0,35
	CSA	5	12 ± 2,3	9,0 ± 1,8	0,73 ± 0,17
30	НД	НД	21 ± 1,1	13 ± 1,6	0,64 ± 0,07
	CSA	5	18 ± 0,75	12 ± 1,3	0,63 ± 0,07

Н/Д=нет данных, CSA=циклоспорин А; * N=3-6

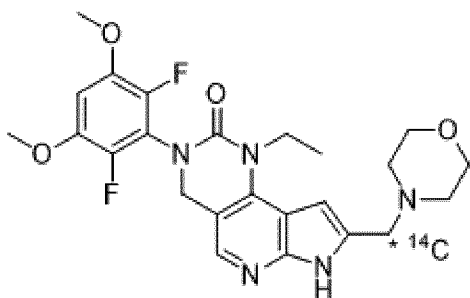
Коэффициент оттока Соединения 1 при концентрации 30 мкМ составляет 0,64. Напротив, коэффициент оттока Соединения 2 при концентрации 30 мкМ составляет 19. Это указывает на то, что Соединение 2 является более эффективным субстратом для транспорта Ррр, чем соединение 1, и Соединение 2 плохо всасывается в кровоток. Соединение 2 может быть кандидатом для внутривенного введения или инфузии в печеночную артерию для лечения заболеваний и расстройств (например, холангиокарциномы).

Кроме того, проницаемость Соединения 1 в клетках Сасо-2 составляет 11 Рм, тогда

как проницаемость Соединения 2 в клетках Сасо-2 составляет 0,5 Рm. Большие различия в коэффициентах проницаемости и оттока между Соединением 1 и Соединением 2 являются неожиданными в свете небольшого различия в структуре соединений.

Пример D: Исследование всасывания, метаболизма и выделения Соединения 1 у человека

Было проведено открытое исследование, оценивающее массовый баланс, фармакокинетику и профили метаболитов однократной пероральной дозы [14C] Соединения 1:



[14C] Соединение 1

Каждый из семи субъектов мужского пола получал однократную пероральную дозу 11 мг таблеток Соединения 1 вместе с раствором [14C] Соединения 1 (около 250 мкКи) после ночного голодания. Кровь/плазму, мочу и фекалии собирали у участников в течение 4-10 дней после введения.

Критерии выведения у человека включают выделение не менее 90% введенной радиоактивной дозы; и количество менее или равно 1% введенной радиоактивной дозы обнаруживается в экскрементах (моча и фекалии вместе взятые) в 2 последовательных 24-часовых пробах собранной мочи и фекалий.

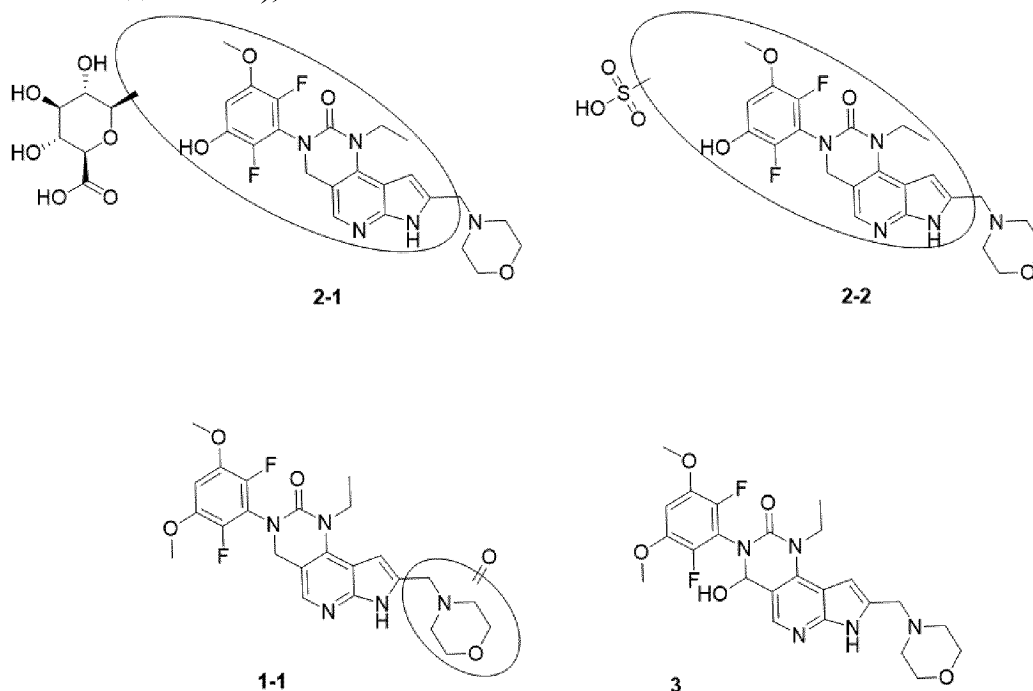
12,6% дозы выводится с мочой и 82,4% дозы - с фекалиями. Общее выделение радиоактивности в мочу и фекалии составило 95,1% в течение 240-часового исследования. Наблюдалась быстрая абсорбция с максимальной общей радиоактивностью и концентрацией Соединения 1 в плазме примерно через 2,0 часа после введения дозы.

На ФИГ. 1 показано средний кумулятивный процент радиоактивной дозы, обнаруженной в моче и фекалиях через определенные интервалы времени после однократного перорального приема 13 мг (250 мкКи) [14C] Соединения 1 здоровыми субъектами мужского пола.

На ФИГ. 2 показано среднюю радиоактивность (эквиваленты нМ) в крови или плазме и Соединение 1 (нМ) в плазме после однократного перорального приема приблизительно 13 мг [14C] Соединения 1 здоровыми добровольцами мужского пола натощак. Общая радиоактивность плазмы и период полураспада Соединения 1 отмечались около десяти часов. Соотношение концентрации Соединения 1 в плазме к общей радиоактивности плазмы составляло около 0,7, что указывает на то, что Соединение 1 является основным циркулирующим компонентом в плазме. Соотношение радиоактивности крови к плазме (около 0,8) указывало на низкую связь радиоактивности с

клетками крови.

Наблюдались четыре второстепенных циркулирующих метаболита (<10% веществ, связанных с соединением), как показано ниже:



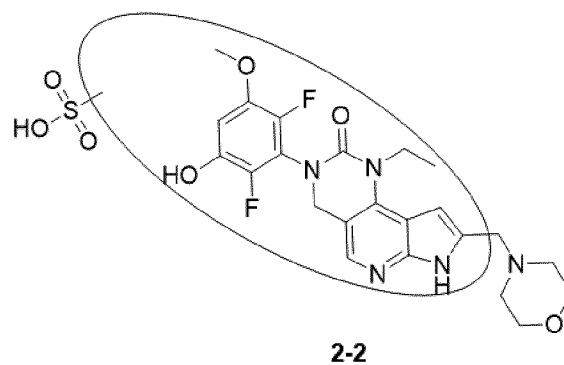
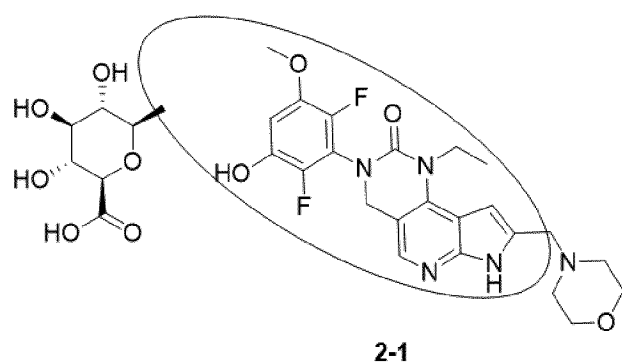
Соединение 2-1 представляет собой глюкуронидное производное Соединения 2. Соединение 2-2 представляет собой сульфокислотное производное Соединения 2. Соединение 1-1 представляет собой кетопроизводное Соединения 1. Окружности вокруг определенных частей химической структуры указывают на варианты присоединения глюкуронидной, сульфокислотной и кетогрупп.

Процент введенной дозы каждого соединения, выделенного из образцов крови/плазмы, показан в таблице ниже:

Соединение	m/z	% общей радиоактивности
		Пул из пулов Гамильтона (0-24 ч)
2-1	650,23	5,9
2-2	554,15	5,0
3	504,21	6,0
2	474,19	НО
1	488,21	64,5
1-1	502,19	6,8

На ФИГ. 3 представлен масс-спектр циркулирующих в организме человека метаболитов Соединения 1.

12,6% дозы выводится с мочой. Два метаболита Соединения 1 были выделены из мочи, как показано ниже:



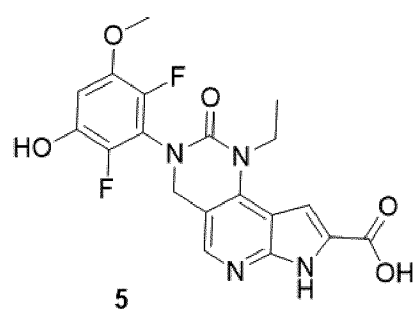
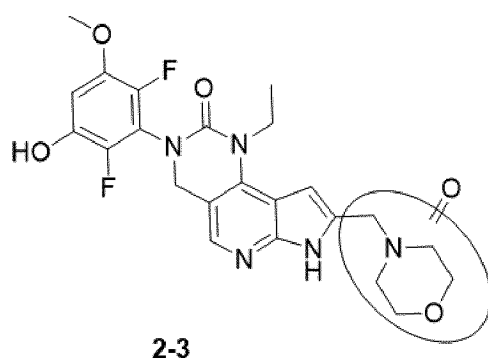
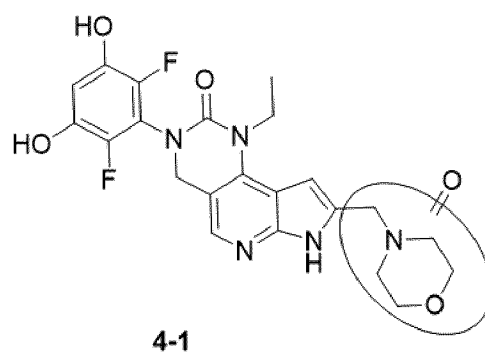
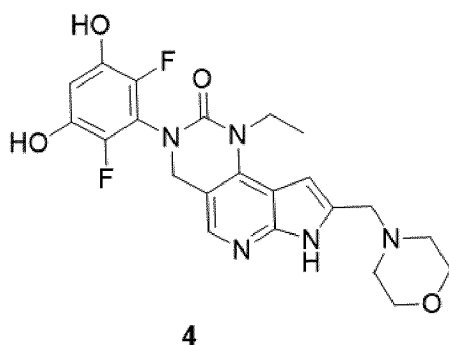
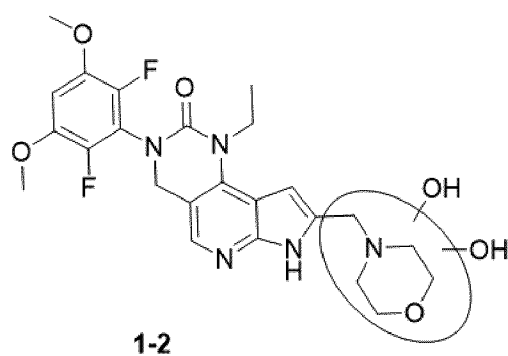
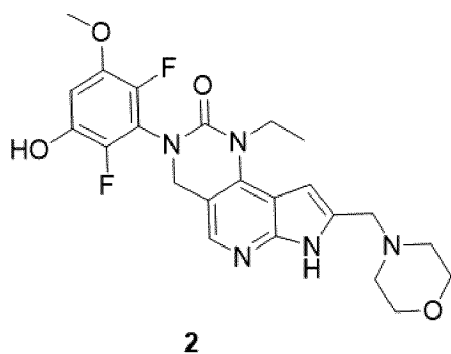
Окружности вокруг определенных частей химической структуры указывают на варианты присоединения глюкуронидной и сульфокислотной групп.

Процент введенной дозы каждого соединения, выделенного в образцах мочи, показан в таблице ниже:

Соединение	m/z	% введенной дозы в образце мочи				
		0-6 ч	6-12 ч	12-24 ч	24-48 ч	Сумма
2-1	650,23	1,7	0,8	1,0	1,0	4,4
2-2	554,15	0,7	0,3	0,5	0,6	2,1
1	488,21	0,5	0,2	0,2	0,2	1,0

На ФИГ. 4 представлен масс-спектр метаболитов Соединения 1, выделенных из мочи.

82,4% дозы выводится с фекалиями. Следующие метаболиты Соединения 1 были выделены из фекалий:



Соединение 4-1 представляет собой кетопроизводное Соединения 4. Соединение 2-3 представляет собой кетопроизводное Соединения 2. Соединение 1-2 представляет собой дигидроксилированное производное Соединения 1. Окружности вокруг определенных частей химической структуры указывают на варианты присоединения гидроксильных и кетогрупп.

Процент введенной дозы каждого соединения, выделенного в образцах фекалий, показан в таблице ниже:

Соединение	m/z	% введенной дозы в образцах фекалий						
		0-24 ч	24-48 ч	48-72 ч	72-96 ч	96-120 ч	120-144 ч	Сумма
4	460,18	НО	0,5	2,3	1,1	0,2	0,4	4,5
2	474,19	< 0,1	11,4	14,5	14,5	1,6	2,9	44,4
4-1	474,16	< 0,1	0,4	0,6	0,7	0,1	0,2	2,0
1-2	520,20	< 0,1	0,9	1,2	1,0	0,1	0,2	3,5

1	488,21	0,1	0,6	0,4	0,2	0,0	0,0	1,4
2-3	488,17	< 0,1	1,5	2,3	2,5	0,3	0,5	7,1
5	419,12	НО	0,4	0,6	0,5	0,0	0,1	1,6

На ФИГ. 5 представлен масс-спектр метаболитов Соединения 1, выделенных из фекалий.

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным здесь, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области из предыдущего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из:

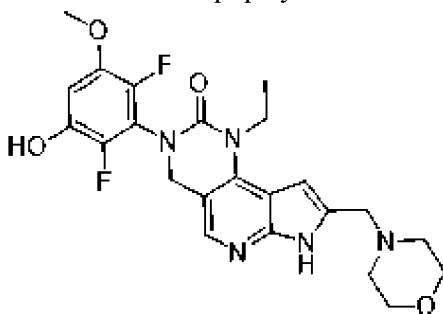
3-(2,6-дифтор-3-гидрокси-5-метоксифенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она; и

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-4-гидрокси-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она,
или их фармацевтически приемлемой соли.

2. Соединение по п. 1, которое представляет собой 3-(2,6-дифтор-3-гидрокси-5-метоксифенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль.

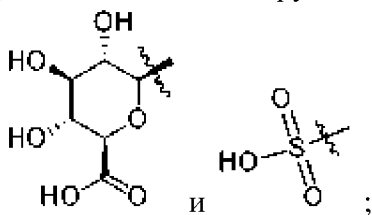
3. Соединение по п. 1, которое представляет собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-4-гидрокси-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение формулы II:



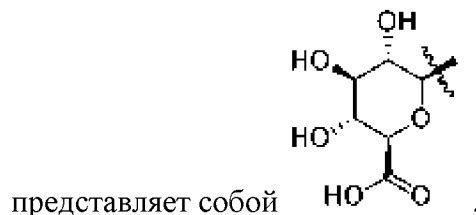
II

где одна группа С-Н заменена группой С-Х, группа N-H заменена группой N-X, или группа О-Н заменена группой О-Х; где Х представляет собой группу, выбранную из:

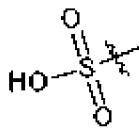


или их фармацевтически приемлемой соли.

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где Х



6. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где Х



представляет собой

7. Соединение по любому из пп. 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых одна группа C-H заменена группой C-X.

8. Соединение по любому из пп. 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых группа N-H заменена группой N-X.

9. Соединение по любому из пп. 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых группа O-H заменена группой O-X.

10. Соединение, которое представляет собой 3-(2,6-дифтор-3,5-бис(метокси-d3)фенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, которые по существу выделены.

12. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

13. Композиция по п. 12, подходящая для перорального введения.

14. Композиция по п. 12, подходящая для внутривенного введения.

15. Композиция по п. 12, подходящая для артериального введения.

16. Композиция по п. 15, для которой артериальное введение представляет собой инфузию в печеночную артерию.

17. Способ ингибирования фермента FGFR, включающий приведение указанного фермента в контакт с соединением по любому из пп. 1-11, его фармацевтически приемлемой солью, или композицией по любому из пп. 12-16.

18. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по любому из пп. 12-16.

19. Способ по п. 18, в котором рак выбран из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, рака эндометрия, рака желудка, рака головы и шеи, рака почек, рака печени, рака легких, рака яичников, рака простаты, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, лейкоза, множественной миеломы, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелогенного лейкоза, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, волосатоклеточной лимфомы, лимфомы Беркетта, глиобластомы, меланомы и рабдосаркомы.

20. Способ лечения миелопролиферативного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного

количества соединения по любому из пп. 1-11, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по любому из пп. 12-16.

21. Способ по п. 20, в котором указанное миелопролиферативное заболевание выбрано из истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и первичного миелофиброза.

22. Способ лечения заболевания скелета или хондроцитов у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по любому из пп. 12-16.

23. Способ по п. 22, в котором указанное нарушение скелета или хондроцитов выбрано из ахондроплазии, гипохондроплазии, карликовости, танатофорной дисплазии (TD), синдрома Аперта, синдрома Крузона, синдрома Джексона-Вейсса, синдрома кутисовой извилины Бира-Стивенсона, синдрома Пфайффера и синдрома краниосиностоза.

24. Способ лечения гипофосфатемического расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по любому из пп. 12-16.

25. Способ по п. 24, в котором указанное гипофосфатемическое расстройство представляет собой X-сцепленный гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит или индуцированную опухолью остеомалацию.

26. Способ лечения холангиокарциномы у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по любому из пп. 12-16.

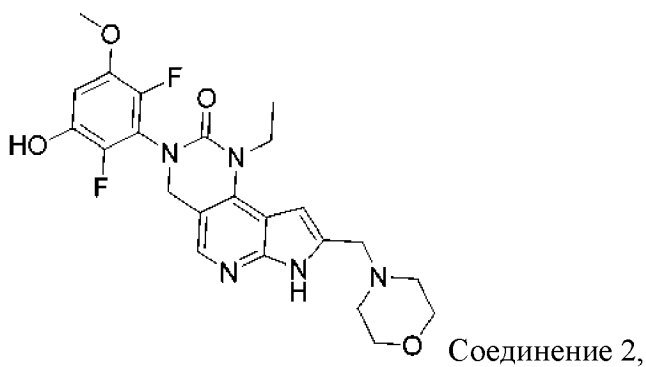
27. Способ по п. 26, в котором холангиокарцинома представляет собой распространенную или метастатическую холангиокарциному.

28. Способ лечения миелоидных/лимфоидных новообразований у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по любому из пп. 12-16.

29. Способ по п. 28, в котором миелоидное/лимфоидное новообразование представляет собой миелопролиферативный синдром 8p11.

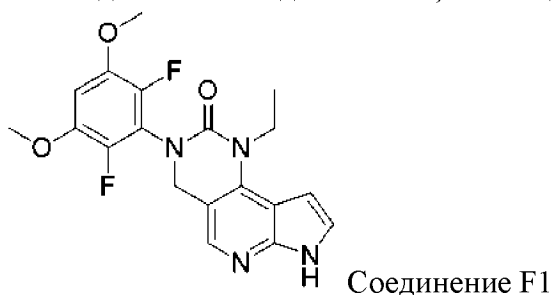
30. Способ по п. 28, в котором миелоидное/лимфоидное новообразование ассоциируется с эозинофилией.

31. Способ получения Соединения 2, имеющего формулу:

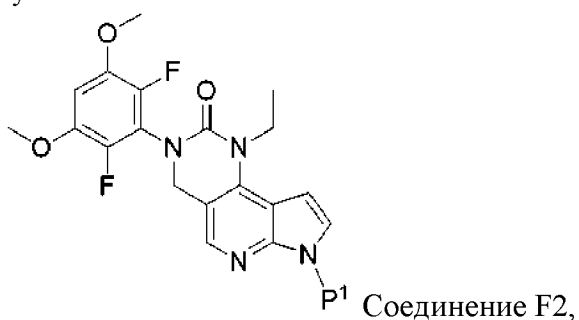


или его соли, включающий:

взаимодействие Соединения F1, имеющего формулу:

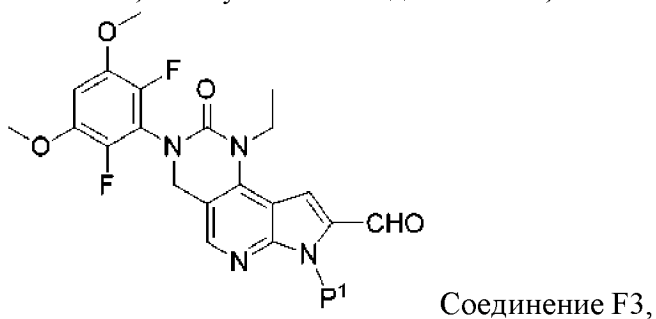


с агентом, защищающим аминогруппу, с получением соединения F2, имеющего формулу:



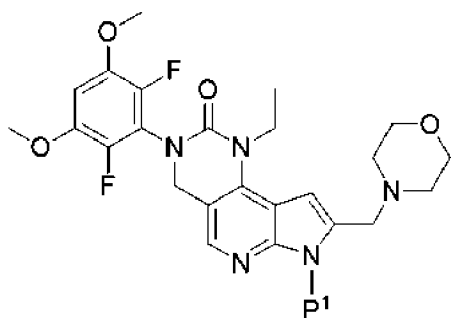
или его соль, где P¹ представляет собой аминозащитную группу;

взаимодействие Соединения F2 с ДМФ в присутствии В1, где В1 представляет собой основание, с получением соединения F3, имеющего формулу:



или его соли;

взаимодействие соединения F3 с морфолином в присутствии RA1, где RA1 представляет собой восстанавливающий агент, с получением соединения F4, имеющего формулу:

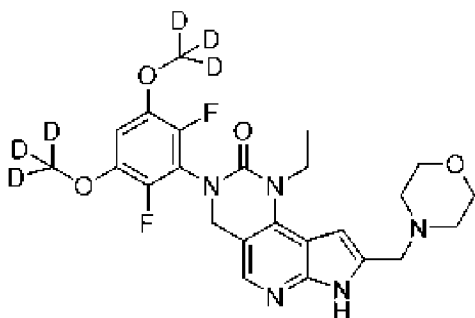


Соединение F4,

или его соли; и

снятие защиты с Соединения F4 с получением Соединения 2 или его соли.

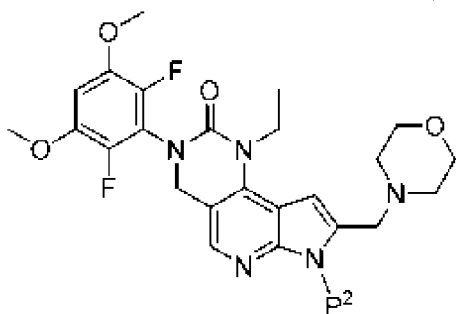
32. Способ получения Соединения 6, имеющего формулу:



Соединение 6,

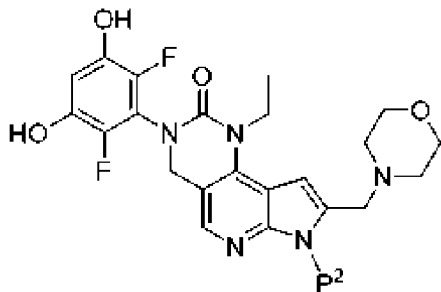
или его соли, включающий:

взаимодействие Соединения F7, имеющего формулу:



Соединение F7

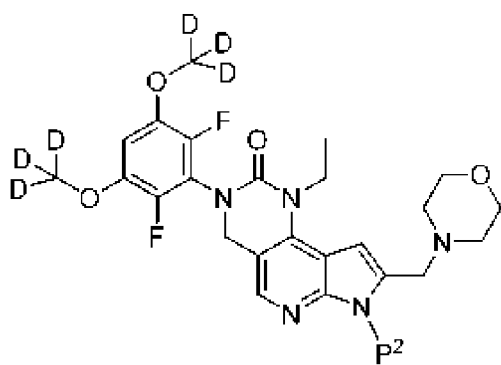
с A3, где A3 представляет собой кислоту Льюиса, и где P² представляет собой аминозащитную группу, с получением Соединения F6, имеющего формулу:



Соединение F6,

или его соли;

взаимодействие соединения F6 с CD₃I в присутствии B4, где B4 представляет собой основание, с получением соединения F5, имеющего формулу:

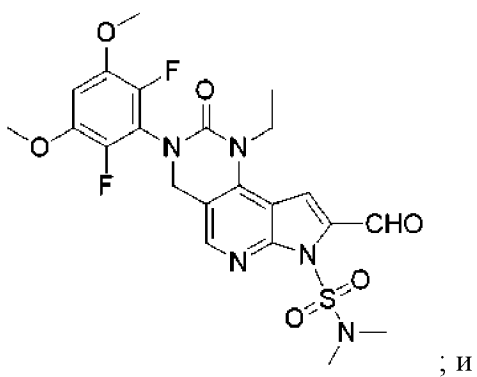
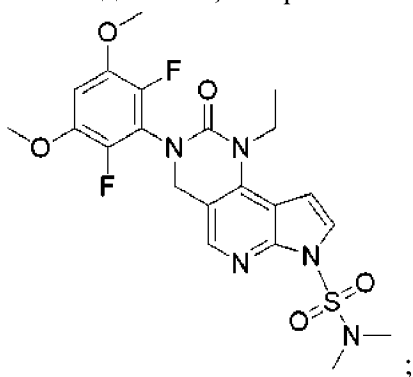


Соединение F5,

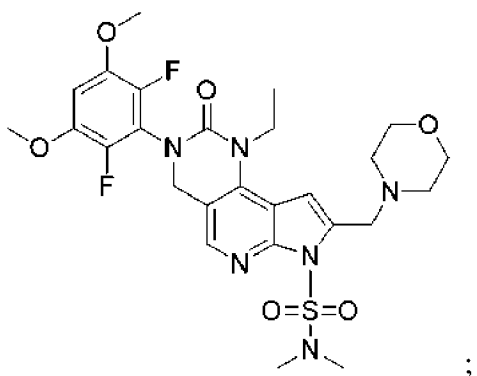
или его соли; и

снятие защиты с Соединения F5 с получением Соединения 6 или его соли.

33. Соединение, выбранное из:



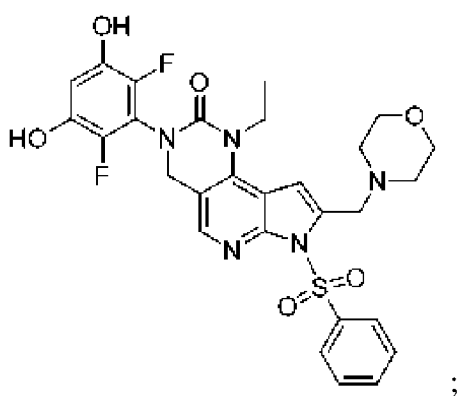
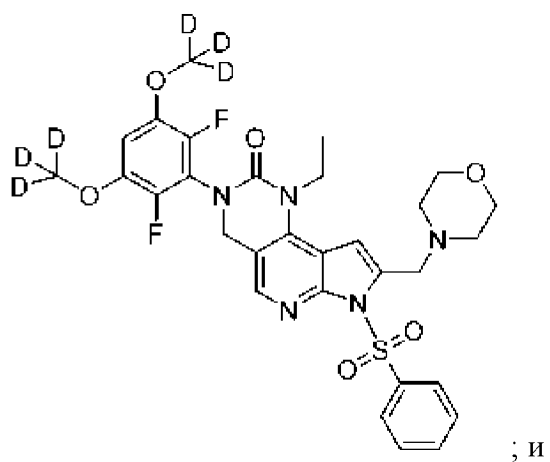
; и



;

или соли любого из вышеупомянутых.

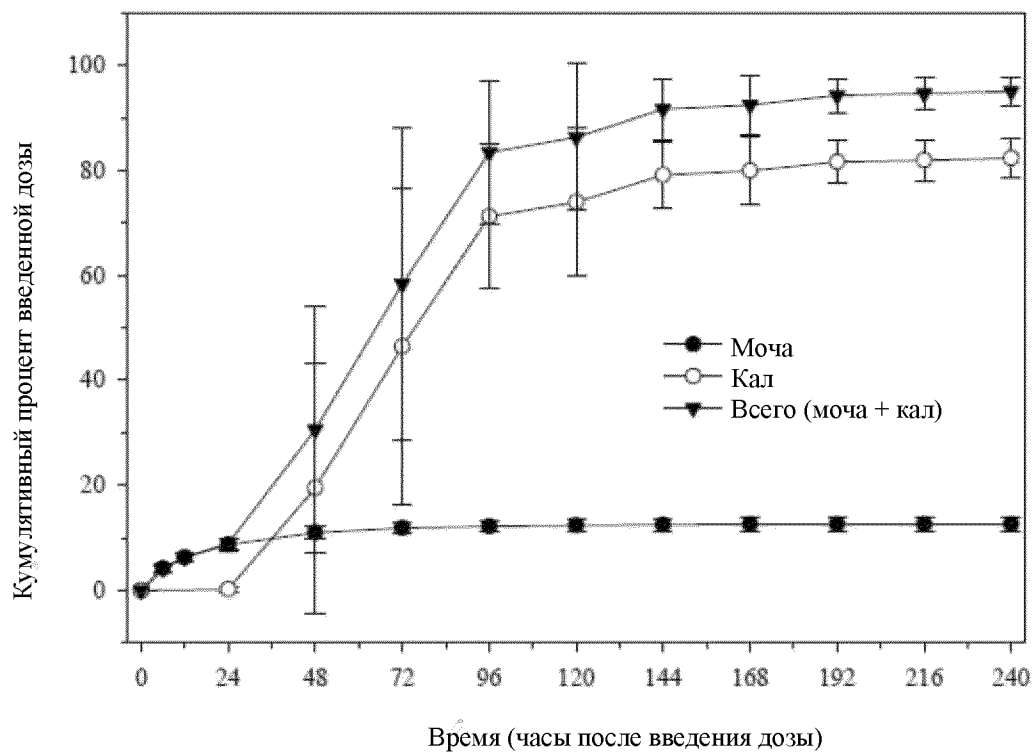
34. Соединение, выбранное из:



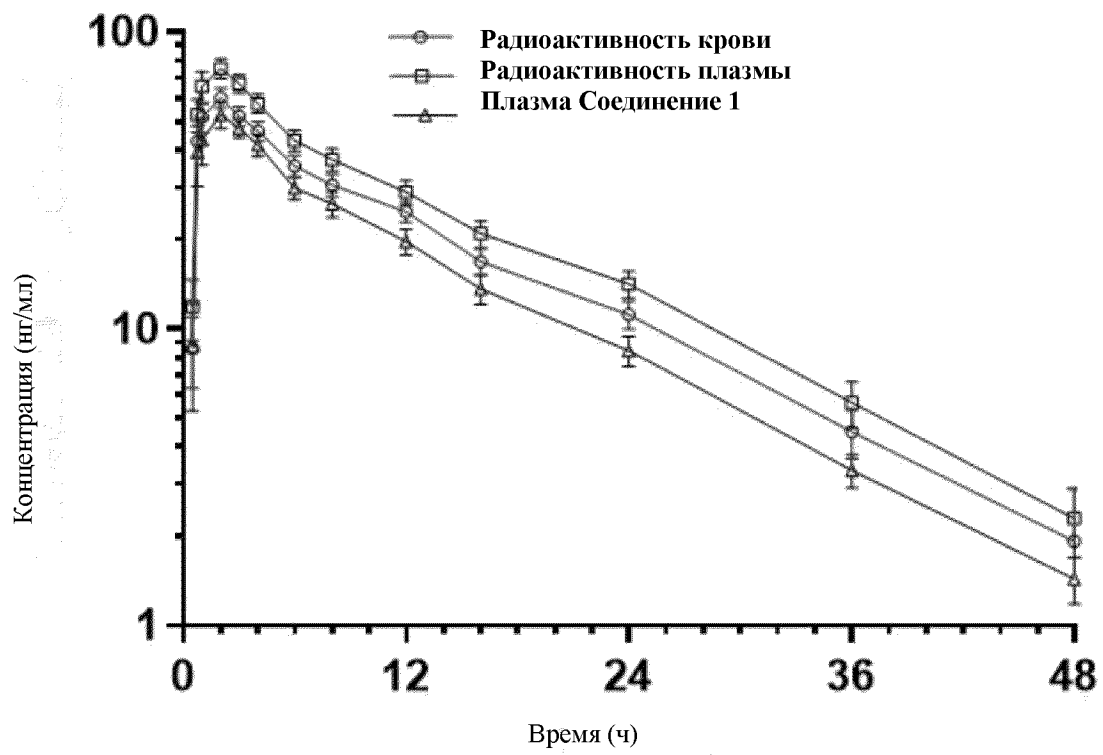
или соли любого из вышеупомянутых.

По доверенности

Фиг. 1

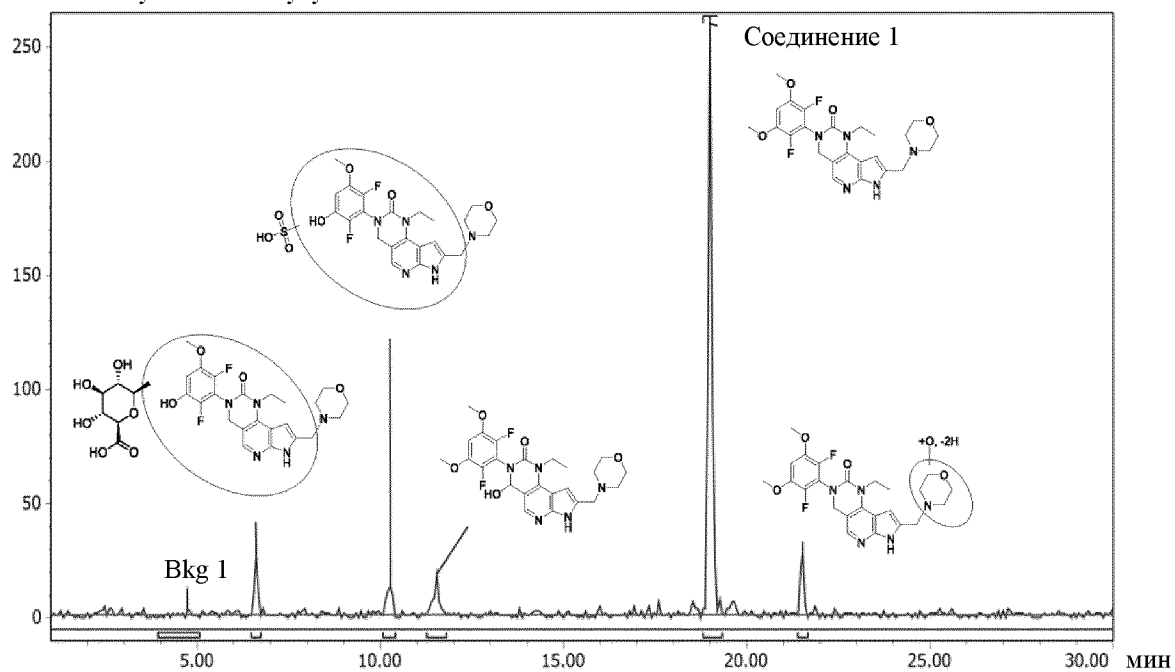


Фиг. 2



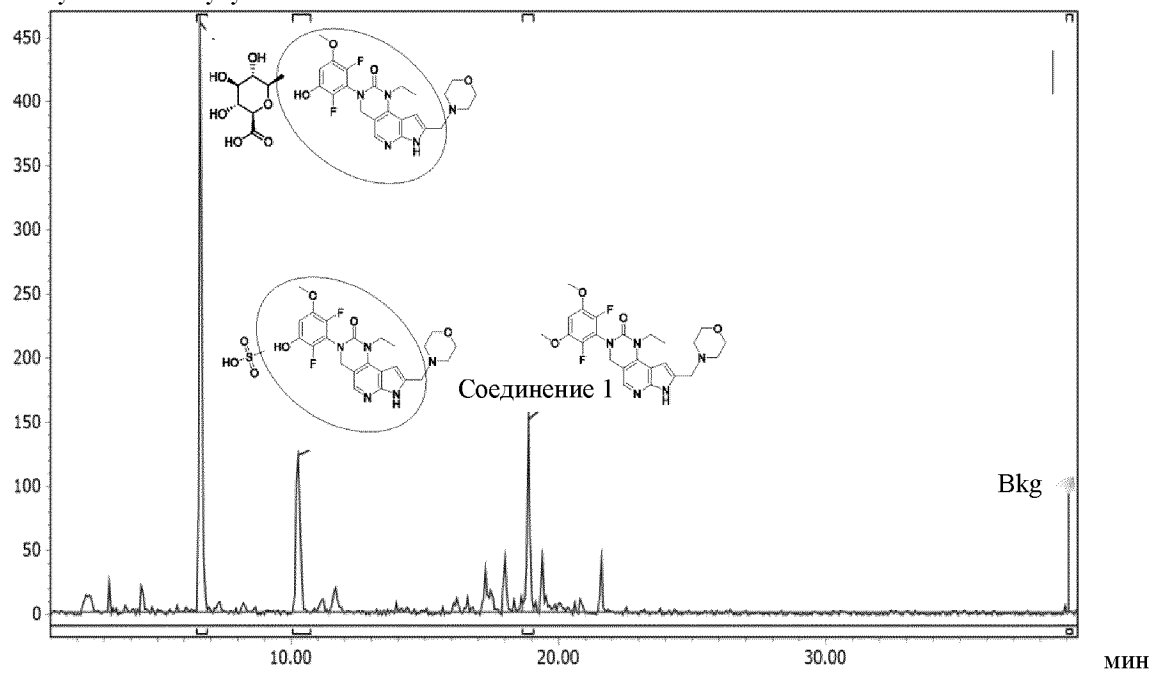
Фиг. 3

Количество импульсов в минуту



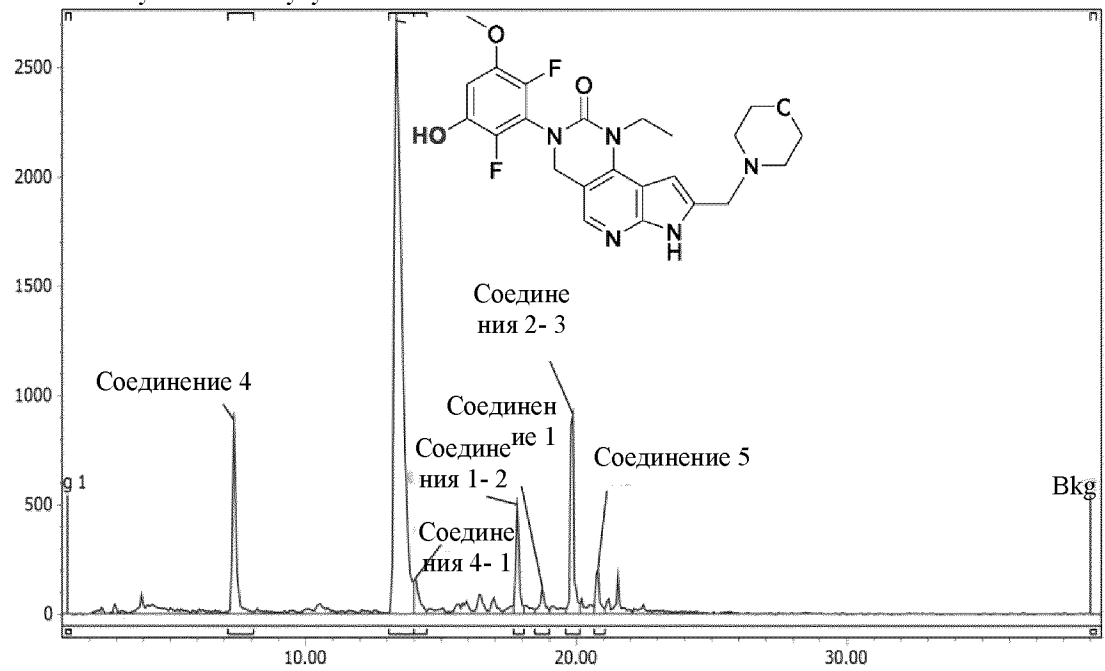
Фиг. 4

Количество импульсов в минуту



Фиг. 5

Количество импульсов в минуту



мин