

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201600204 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.10.31

(22) Дата подачи заявки
2014.09.28

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

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

(31) 201310452885.4

(32) 2013.09.28

(33) CN

(86) PCT/CN2014/087633

(87) WO 2015/043515 2015.04.02

(71) Заявитель:

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

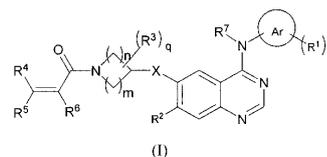
(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Михайлов А.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к производным хиназолина, показанного в формуле (I), и способу его изготовления, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), и применению этого соединения для получения лекарственных средств для лечения и профилактики опухолей.



201600204

A1

A1

201600204

ПЕРЕВОД

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИНА И МЕТОД ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

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

Предшествующий уровень техники

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

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

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

ПЕРЕВОД

C_{1-6} -алкокси-группа, C_{2-6} -алкенильная группа, C_{2-6} алкинильная группа, может быть замещена атомом галогена, цианогруппой, нитрогруппой, C_{1-6} -алкоксигруппой, арильной группой, гетероарильной группой или гетероциклической алкильной группой; и арильная группа, гетероарильная группа, гетероциклическая алкильная группа могут быть дополнительно замещены атомом галогена, цианогруппой, нитрогруппой, C_{1-6} алкильной группой, C_{1-6} -алкоксигруппой, C_{1-6} -алкилкарбонильной группой;

R^2 выбран из атома водорода, гидроксильной группы, C_{1-6} -алкоксигруппы, гетероциклической группы или, C_{1-6} -алкокси-группы, замещенный C_{1-6} -алкоксигруппой или гетероциклоалкильной группой;

R^3 независимо выбран из атома галогена, цианогруппы, тиогруппы, C_{1-6} -алкилтиогруппы, C_{1-6} -алкильной группы, C_{3-8} -циклоалкильной группы, гетероциклоалкильной группы, аминокруппы, моно(C_{1-6} -алкил) аминокруппы, ди(C_{1-6} -алкил) аминокруппы, гидроксильной группы, C_{1-6} -алкоксигруппы, C_{1-6} -алкоксикарбонильной группы, C_{1-6} -алкиламидной группы, моно(C_{1-6} алкил) аминоацильной группы, ди(C_{1-6} алкил) аминоацильной группы;

R^4 , R^5 и R^6 каждый независимо друг от друга выбран из водорода, атома галогена, C_{1-6} алкильной группы, C_{3-8} циклоалкильной группы, гетероциклической алкильной группы, аминокруппы, моно(C_{1-6} алкил) аминокруппы, ди(C_{1-6} алкил) аминокруппы, C_{1-6} алкиламиногруппы, моно(C_{1-6} алкил) аминоацильной группы, ди(C_{1-6} алкил) аминоацильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы;

R^7 , R^8 , каждый, независимо друг от друга выбран из водорода или C_{1-6} алкильной группы.

В некоторых вариантах раскрытия настоящего изобретения, X выбран из $-NR^8-$, $-S-$; в некоторых вариантах раскрытия настоящего изобретения, X представляет собой $-NR^8-$.

В некоторых вариантах раскрытия настоящего изобретения, n и m каждый представляет собой целое число от 0 до 3, и n и m не являются одновременно нулем. В некоторых вариантах раскрытия настоящего изобретения, n и m каждый из которых представляет собой целое число от 0 до 3, и $n + m = 2, 3$ или 4.

В некоторых вариантах раскрытия настоящего изобретения, p представляет собой целое число от 0 до 3. В некоторых вариантах, p равно 1 или 2.

В некоторых вариантах раскрытия настоящего изобретения, q представляет собой целое число от 0 до 3. В некоторых вариантах q является нулем.

В некоторых вариантах раскрытия настоящего изобретения, R^7 , R^8 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кольцо Ar представляет собой фенильную группу.

В некоторых вариантах раскрытия настоящего изобретения, R^1 независимо выбрана из C_{1-6} -алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{2-6} -алкинильной группы, атома галогена, аминокруппы, гидроксильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-6} -алкилкарбонильной группы, цианогруппы, нитрогруппы, при этом C_{1-6} алкильная группа, C_{1-6} алкоксильная группа, C_{2-6} алкенильная группа, могут быть замещены атомом галогена, цианогруппой, нитрогруппой, C_{1-6} -алкоксигруппой, арильной группой, гетероарильной группой или гетероциклической алкильной группой; и арильная группа, гетероарильная группа, гетероциклическая алкильная группа могут быть дополнительно

ПЕРЕВОД

замещены атомом галогена, цианогруппой, нитрогруппой, С1-6 алкильной группой, С1-6 алкоксигруппой, С1-6 алкилкарбонильной группой.

В некоторых вариантах раскрытия настоящего изобретения, R1 независимо выбрана из С2-6-алкильной группы, атома галогена, С1-6-алкоксигруппы, С1-6-алкилкарбонильной группы, при этом С1-6 алкоксигруппа может быть замещена арильной группой, гетероарильной группой или гетероциклической алкильной группой; и арильная группа, гетероарильная группа, гетероциклоалкильная группа могут быть дополнительно замещены атомом галогена, цианогруппой, нитрогруппой.

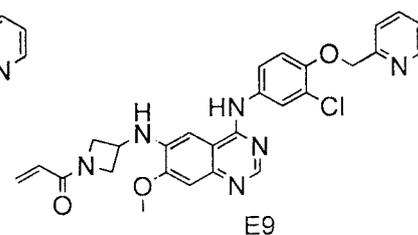
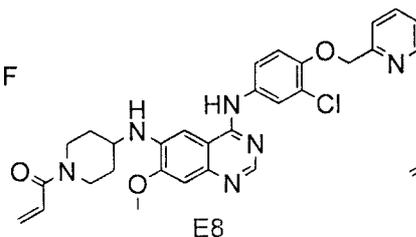
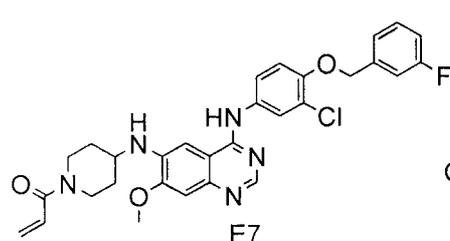
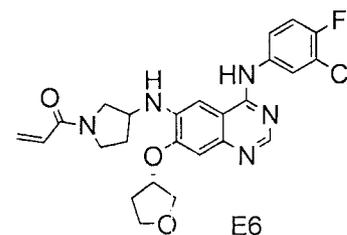
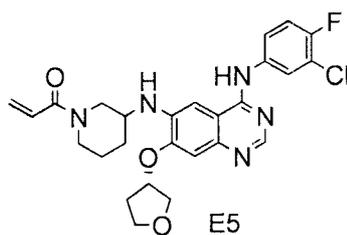
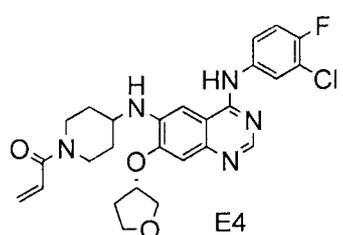
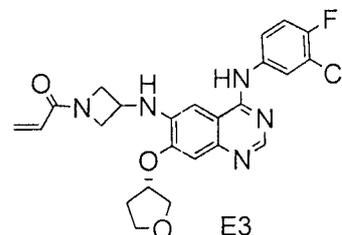
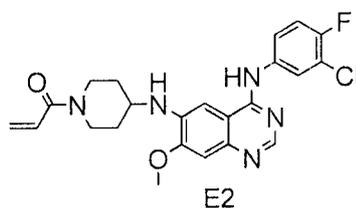
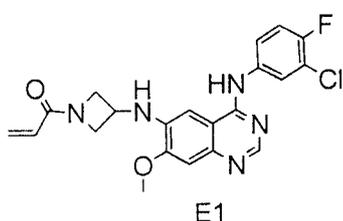
В некоторых вариантах раскрытия настоящего изобретения, R1 обозначает независимо друг от друга выбранные из С2-6-алкильной группы, атома галогена, гетероарилзамещенного С1-6 алкоксигруппой, арил-замещенной С1-6 алкоксигруппой, С1-6 алкилкарбонильной группой, где в арильной группе, гетероарильной группе может быть дополнительное замещение атомом галогена.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R1 независимо выбран из этильной группы, атома галогена, пиридилзамещенной С1-6-алкоксигруппы, галогенфенил-замещенной С1-6-алкоксигруппы.

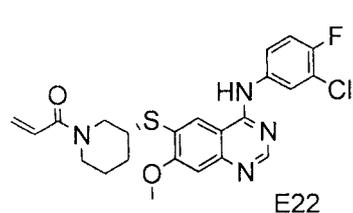
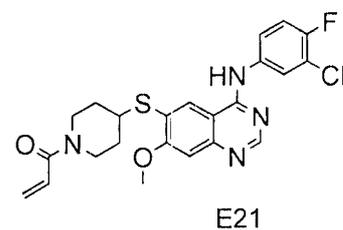
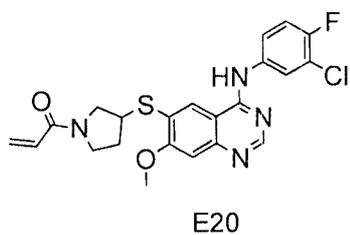
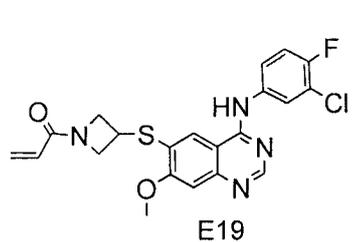
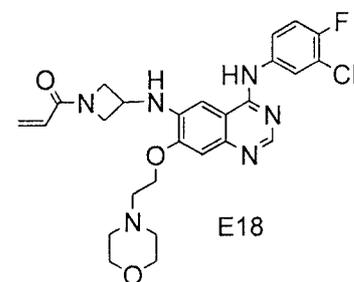
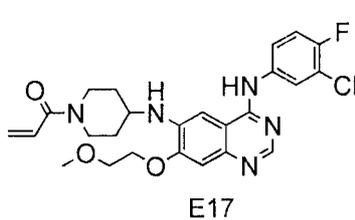
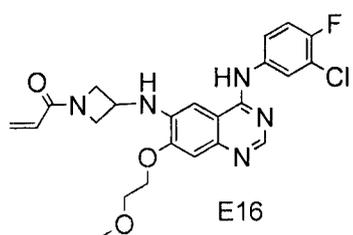
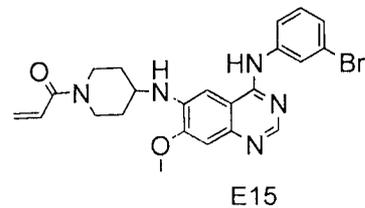
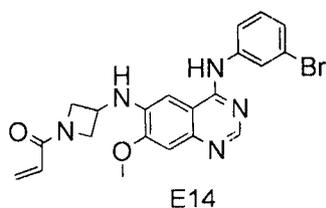
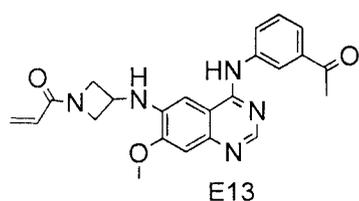
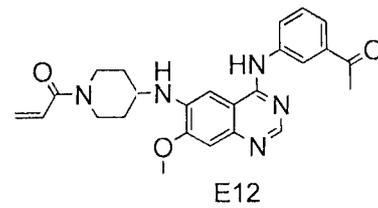
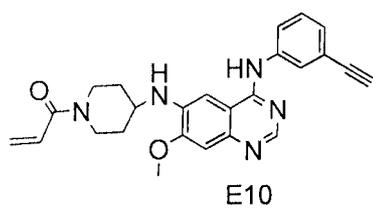
В некоторых вариантах раскрытия настоящего изобретения, R4, R5 и R6 представляют собой водород.

В некоторых вариантах раскрытия настоящего изобретения, R2 выбран из водорода, метоксигруппы, тетрагидрофуранильной оксигруппы, замещенной метоксигруппой этоксигруппы, замещенной морфолинильной группой этоксигруппы.

Некоторые варианты раскрытия настоящего изобретения относятся к следующим соединениям или их солям:

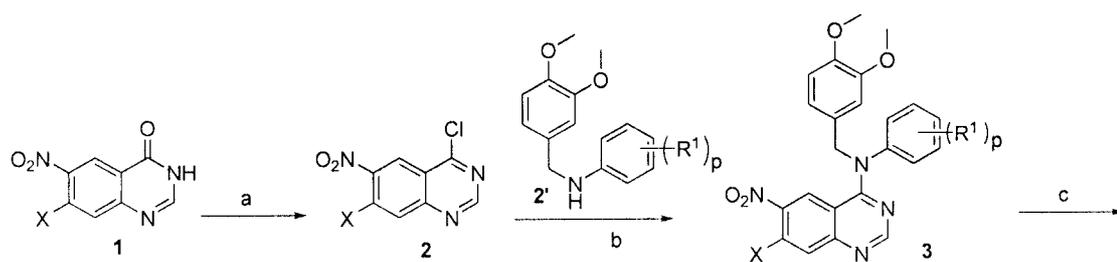


ПЕРЕВОД

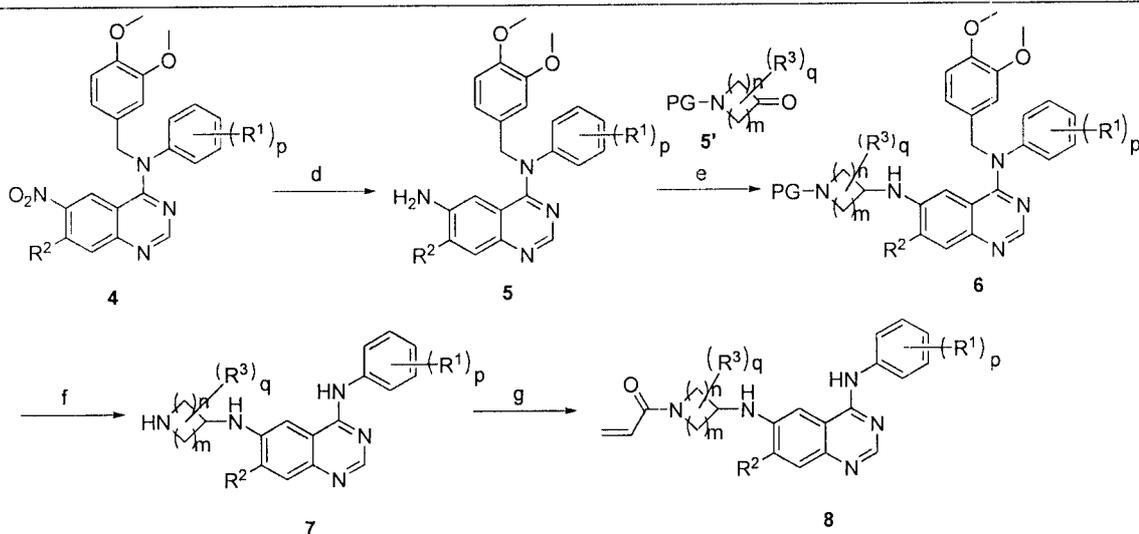


Например, согласно схемам 1, 2 или другим подобным методам, посредством соединения формул (I) настоящего изобретения могут быть получены:

Схема 1:



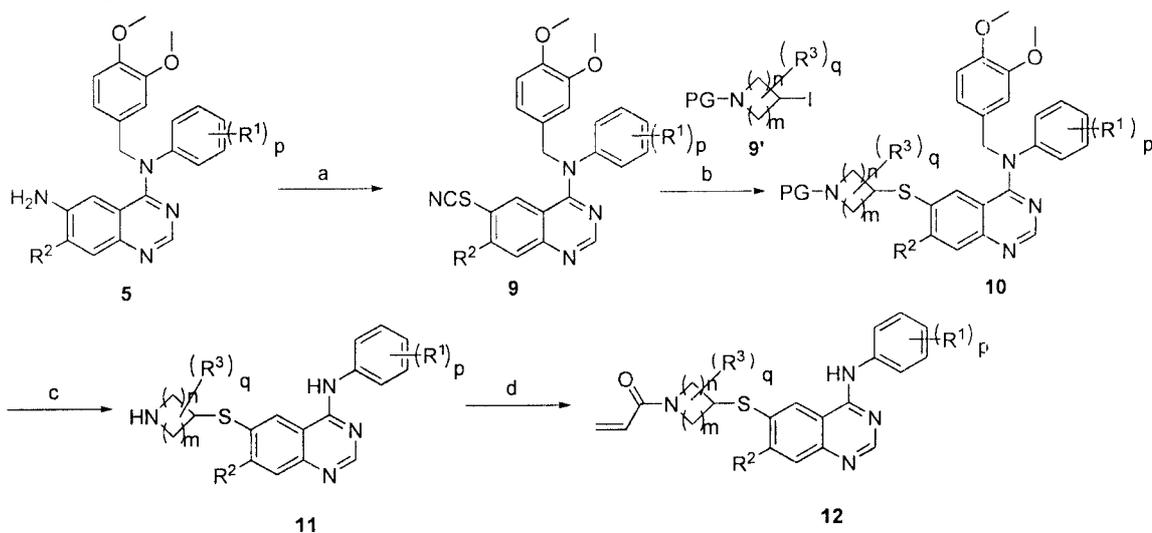
ПЕРЕВОД



PG представляет собой amino-защитную группу.

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

Схема 2:



В присутствии нитрита натрия, серной кислоты, тиоцианата калия, хлорида трехвалентного железа и воды, соединение формулы 5, вступает в реакцию и образует соединение формулы 9. В присутствии боргидрида натрия карбоната калия и этанола, соединение формулы 9 вступает в реакцию с соединением формулы 9' с образованием

ПЕРЕВОД

соединения формулы 10. Соединение формулы 10 нагревают до 60 °С в присутствии трифторуксусной кислоты с образованием соединения формулы 11. Соединение формулы 11 вступает в реакцию с акрилоилхлоридом с образованием соединения формулы 12.

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

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

Соединение фармацевтически приемлемых солей с формулой (I) данного изобретения, образовывается с неорганической кислотой или органической кислотой, что также может быть использовано. Упомянутой органической кислотой или неорганической кислотой, являются, например, соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, уксусная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, винная кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, пальмитиновая кислота, малеиновая кислота, бензойная кислота, фенилуксусная кислота, коричная кислота, салициловая кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, метилбензолсульфоновая кислота.

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

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

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

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

ПЕРЕВОД

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

Разработка композиции для перорального применения может быть получена с помощью методов обычного смешивания, наполнения или сжатия. Например, оно может быть получено с помощью следующего способа: биологически активные вещества смешивают с твердыми наполнителями; необязательно, полученную смесь измельчать, и другие подходящие вспомогательные вещества, при необходимости, добавлены; Затем смесь перерабатывают в гранулы, так что получается ядро таблетки или таблетки с сахарным покрытием. Такие как

микрористаллическая целлюлоза, раствор глюкозы, клейкое гуммиарабика, раствор желатина, сахарозы и крахмала; тальк, крахмал, стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота; лактоза, сахароза, крахмал, маннит, сорбит или вторичный кислый фосфат кальция; диоксид кремния; сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия, прежелатинизированный крахмал, натрий гликолат крахмала, альгиновая кислота, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, метилцеллюлоза, агар, карбоксиметилцеллюлоза, сшитый поливинилпирролидон и т.д. По желанию, ядро таблетки может быть нанесено покрытие с помощью хорошо известных методов в общей фармацевтической практике, и энтеросолюбильное покрытие, в частности, используется.

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

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

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

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области, что заявленный объект имеет право быть. Если не указано иное, все патенты, патентные заявки и публикации включены в данное описание во всей своей полноте в качестве ссылки.

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

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

ПЕРЕВОД

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

Термин "гидроксильная группа" относится к -ОН.

Термин "тиогруппа" относится к -SH.

Термин "цианогруппа" относится к -CN.

Термин "нитрогруппа" относится к -NO₂.

Термин "алкильная группа" относится к линейной или разветвленной насыщенной алифатической углеводородной группе, которая состоит из атомов углерода и атомов водорода, которая связывает с остальной частью молекулы посредством простой связи. Например, алкильная группа может иметь 1-6 атомов углерода (представленные C1-6 алкильной группой), и предпочтительно имеют 1-4 атома углерода. Эти не ограничивающие примеры алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, 2-пропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, неопентил, н-гексил.

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

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

Термин "аминогруппа" относится к -NH₂.

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

Термин "ди (алкил) амино группа" относится к -N (алкильной группе)₂, в котором в алкильной группе представлено тоже что и выше, и две алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

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

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

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

Термин "арильная группа" относится к полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической ароматической кольцевой группе, которая имеет сопряженную систему π-электронов. Он предпочтительно имеет 6-14 атомов углерода, более предпочтительно имеет 6-12 атомов углерода, наиболее предпочтительно, имеет 6

ПЕРЕВОД

атомов углерода. Арильная групп не ограничивается только этими примерами, также включает фенил, нафтил и антрацен.

Термин “гетероарильная группа” относится к моноциклическому или конъюгированному кольцу, который имеет 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 кольцевых атомов, в котором кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов, выбранных из N, O, S, в то время как к остальным кольцевым атомам относится C, и кольцо имеет полностью конъюгированную систему π -электронов. Группа гетероарил, предпочтительно, имеет 5-или 6-членных колец, более предпочтительно 5-членных колец. Эти не ограниченные примеры гетероарильных групп включают также пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, пиразолил, пиридин, пиримидинил, пиразинил, хинолина, изохинолина, тетразолил, триазолил, триазинил.

Термин “гетероциклоалкильная группа” относится к моноциклическому или конъюгированному кольцу, которая имеет 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 кольцевых атомов, в котором 1, 2 или 3 кольцевых атомов гетероатомы выбранных из N, O, S(O)_n (где n представляет собой 0, 1 или 2), в то время как к остальным кольцевым атомам относится C. Такое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным (например, с одной или несколькими двойными связями), но не имеют полностью конъюгированную систему π -электронов. Примеры 3-х членной гетероциклической алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, оксиранил, тиран, азиридила. Примеры 4-членной гетероциклической алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, азиридила, оксетанил, тиетанил. Примеры 5-членной гетероциклической алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротенил, пирролидинил, изоксазолидинил, оксазолидинил, имидазолидинил, 1,1-диоксо изотиазолидинил, диазолидинилмочевины, имидазолидинил, пиразолил тетрагидро, пирролинил, дигидрофуранил. Примеры 6-членной гетероциклической алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиипиран, морфолинила, пиперазина, 1,4-тизинил, 1,4-диоксанила, тиоморфолинил, 1,2-или 1,4-дистиан, дигидропиридина, тетрагидропиридина, дигидропиранил, тетрагидропиранил, дигидротиранил.

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

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

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

ПЕРЕВОД

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

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

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

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

Эксперименты

Все манипуляции влаго-и/или чувствительных к кислороду экспериментов проводились в атмосфере азота в предварительно высушенной стеклянной посуде. При этом, все исходные материалы были коммерчески доступными, и они не были дополнительно очищены перед использованием.

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

Измерительный прибор, используемый в ядерно-магнитном резонансе (ЯМР) для спектральных анализов был осуществлен резонансным спектрометром Вариан VNMRS-400. Химический сдвиг ссылается к внутреннему стандарту, тетраметилсилан (TMS = δ 0,00). Данные о спектре ядерного магнитного резонанса, были записаны в следующем формате: число протонов, пик модели (эс, синглет, дублет, три, триплет, кю, квартет, квартет, эм, мультиплет), константа связи (в терминах Гц).

Для жидкостной хроматографии – большей части спектрометрии был использован прибор LC серии 1200 компании Эджилент (5 мкм, C18 колоночная хроматография).

Пример 1 Синтез

N^6 -(1-акрилоилазетидин-3-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксиназолин-4,6-диамин (Соединение E1)

Этап 1: 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолин

7-фтор-6-нитрохиназолин-4(3H)-один (2,0 грамм, 9,6 миллимоль) и капли N,N диметилформамид кипятили в течение ночи в тионилхлориде (6мл) и сконцентрировали в

ПЕРЕВОД

вакууме. После добавления толуола, полученный раствор снова концентрировали в вакууме, так что избыток тионилхлорида удалили; получили соединение, указанное в заголовке (2 г, 92%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,18 (1H, s), 9,05 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 10,4$).

Этап 2: 3-хлор-N-(3,4-диметоксибензил)-4-фторанилин

3-хлор-4-фторанилин (2,9 грамм, 20 миллимоль) и 3,4-диметоксибензальдегид (3,3 г, 20 ммоль) перемешивали в 1,2-дихлорэтаноле (30 мл), при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10 г, 50 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь вылили в 100 мл воды, экстрагировали дихлорметаном.

Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили, концентрировали в вакууме и получили соединение, указанное в заголовке (5,5 г, 93 %).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,94-6,82 (4H, m), 6,63-6,61 (1H, m), 6,45-6,41 (1H, m), 4,18 (2H, s), 3,98 (1H, br), 3,87 (3H, s), 3,86 (3H, s).

Этап 3:

N-(3-хлор-4-фторфенил)-N-(3,4-диметоксибензил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амин 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолин (2,1 грамм, 9,2 миллимоль) и 3-хлор-N-(3,4-диметоксибензил)-4-фторанилин (2,7 г, 9,2 миллимоль) добавляли в ацетонитрил (20 миллилитр), кипятили

в течение трех часов. После охлаждения, раствор карбоната натрия добавляли для нейтрализации. Смесь экстрагировали этилацетатом и органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили, концентрировали в вакууме, получили соединение, указанное в заголовке (3,6 г, 80 %).

Этап 4:

N-(3-хлор-4-фторфенил)-N-(3,4-диметоксибензил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин

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

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,85 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,23-7,19 (2H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 6,84-6,78 (2H, m), 5,35 (2H, s), 4,05 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,83 (3H, s).

Этап 5:

N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)- N^4 -(3,4-диметоксибензил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

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

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,72 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,09-7,06 (1H, m), 7,00-6,95 (2H, m), 6,86-6,83 (1H, m), 6,79-6,74 (2H, m), 6,33 (1H, s), 5,30 (2H, s), 3,98-3,97 (5H, m), 3,83 (3H, s), 3,78 (3H, s).

ПЕРЕВОД

Этап 6:

Бензил-3-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)(3,4-диметоксибензил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбоксилат

Раствор

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

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

Этап 7:

N⁶-(азетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

Раствор бензил-3-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)

3,4-диметоксибензил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбоксилат (1,2 грамм, 1,82 миллимоль) в трифторуксусной кислоте (8 миллилитр) перемешивали при 70 °C шесть часов. Когда реакция была завершена, реакционный раствор охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали этилацетатом, фильтровали и получили трифторацетатную соль соединения, показанного в заголовке (0,74 г, 84 %).

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

Этап 8:

N⁶-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

Суспензию трифторацетата из

N⁶-(азетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихинолин-4,6-диамин (0,89 г, 1,82 ммоль) и триэтиламин (1 мл) смешивали в тетрагидрофуране (20 мл) при комнатной температуре 30 минут, охлаждали до -40 °C, и раствор акрилоилхлорида (166 мг, 1,82 ммоль) медленно по каплям был добавлен в тетрагидрофуран (2 мл). Реакцию проводили еще 30 мин. После того как реакция была завершена, 5 % раствор NaHCO₃ медленно добавляли для гашения реакции; затем раствор экстрагировали этилацетатом.

Полученную органическую фазу промыли насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. Остаток суспендировали с этилацетатом; получено соединение, указанное в заголовке (0,32 г, 41%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,59 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,83-7,85 (1H, m), 7,57-7,59 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,10-7,15 (1H, m), 6,68 (1H, s), 6,35-6,38 (1H, m), 6,17-6,31 (1H, m), 5,68-5,71 (1H,

ПЕРЕВОД

m), 5,05 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 4,58-4,63 (2H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 4,01-4,03 (4H, m).

Пример 2 Синтез

N^6 -(1-акрилоилпиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин (Соединение E2)

Этап 1: трет-бутиловый эфир

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

Раствор

N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)- N^4 -(3,4-диметоксибензил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина (469 миллиграмм, 1,0 миллимоль) и 4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты (239 мг, 1,2 ммоль) перемешивали в уксусной кислоте (10 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем сразу добавили триацетоксиборгидрид натрия (254 мг, 1,2 ммоль). Через 0,5 часов от начала реакции, медленно добавляли воду для гашения реакции. Раствор экстрагировали этилацетатом. Полученную органическую фазу последовательно промыли водой, 5% -ным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии с силикагелем; получили соединение, указанное в заголовке (404 мг, 62%).

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

Этап 2:

N^6 -(пиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

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

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

Этап 3:

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

Раствор моно трифторацетатной соли

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

ПЕРЕВОД

концентрировали в вакууме. Остаток отделили с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, получили целевой продукт (150 мг, 66%).

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

Пример 3 Синтез

(*S*)- N^6 -(1-акрилоилазетидин-3-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин (Соединение Е3)

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

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

Этап 2:

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

^1H ЯМР (ДМСО-*d*6): δ 10,08 (1H, s), 9,15 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,11-8,09 (1H, m), 7,77-7,74 (1H, m), 7,43-7,39 (2H, m), 5,41-5,38 (1H, m), 3,96-3,92 (1H, m), 3,87-3,73 (3H, m), 2,33-2,28 (1H, m), 2,06-2,01 (1H, m).

Этап 3:

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

Способом, который сходен с описанным в Этапе 5, Примере 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из

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

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

ПЕРЕВОД

Этап 4: бензиловый эфир

(*S*)-3-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-6-ил}амино}азетидине-1-карбоновой кислоты

Способом, который сходен с описанным в Этапе 6, Примере 1, получили соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из

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

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

Этап 5:

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

Способом, который сходен с описанным в Этапе 7, Примере 1, трифторацетат соединения, указанное в заголовке было синтезировано из бензинового эфира

(*S*)-3-{{4-[(3-хлор-4-фторфенил)

амино]-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР ($\text{DMFSO-}d_6$): δ 10,80 (1H, s), 9,10 (1H, br), 8,90 (1H, br), 8,69 (1H, s), 7,90-7,93 (1H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 7,50-7,574 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,11 (1H, s), 6,68 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,22-2,24 (1H, m), 4,40-4,5 (3H, m), 3,90-4,09 (5H, m), 3,76-3,81 (1H, m), 2,43-2,48 (1H, m), 2,14-2,18 (1H, m).

Этап 6:

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

Способом, который сходен с описанным в Этапе 8, Примере 1, соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из трифторацетата

(*S*)- N^6 -(азетидина-3-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси) хиназолин-4,6-диамина.

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

Пример 4 Синтез

(*S*)- N^6 -(1-акрилоилпиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамина (Соединение E4)

Этап 1: трет-бутиловый эфир

(*S*)-4-(4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси) хиназолин-6-иламино)пиперидин-1-карбоновой кислоты

Способом, который сходен с описанным в Этапе 1, Примере 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированного из

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

ПЕРЕВОД

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,53 (1H, s), 7,84-7,82 (1H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,18-7,10 (3H, m), 6,62 (1H, s), 5,10-5,09 (1H, m), 4,62 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 4,10-3,88 (6H, m), 3,61-3,57 (1H, m), 3,05-2,98 (2H, m), 2,38-2,07 (4H, m), 1,53-1,43 (11H, m).

Этап 2:

(*S*)-N⁶-(пиперидин-4-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин

Трет-бутил

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

Этап 3:

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

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

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,40 (1H, s), 7,74-7,71 (1H, m), 7,49-7,45 (1H, m), 7,07-7,03 (2H, m), 6,76 (1H, s), 6,56-6,49 (1H, m), 6,25-6,20 (1H, m), 5,66-5,63 (1H, m), 5,01-4,98 (1H, m), 4,55-4,41 (2H, m), 4,00-3,65 (6H, m), 3,28-3,21 (1H, m), 3,00-2,89 (1H, m), 1,53-1,43 (2H, m).

Пример 5 Синтез

(*S*)-N⁶-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин (Соединение E5)

Этап 1: трет-бутиловый эфир

(*S*)-3-(4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-6-иламино)пиперидин-1-карбоновой кислоты

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

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,56 (1H, s), 8,26-8,37 (1H, brs), 8,03-8,05 (1H, m), 7,90-7,94 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,12 (1H, t, *J* = 8,8 Hz), 6,98 (1H, s), 5,14 (1H, s), 5,02 (1H, s), 4,56-4,60 (1H, m), 3,93-4,06 (4H, m), 3,80-3,90 (2H, m), 3,26-3,33 (1H, m), 2,87-2,94 (1H, m), 2,37-2,47 (1H, m), 2,27-2,32 (1H, m), 2,17-2,22 (2H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Этап 2:

(*S*)-N⁶-(пиперидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 2, Примере 4, соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из трет-бутилового эфира

ПЕРЕВОД

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

Этап 3:

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

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

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

Пример 6 Синтез

(S)-N⁶-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамина (Соединение Е6)

Этап 1:

Трет-бутил

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

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

Этап 2:

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

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

Этап 3:

(S)-N⁶-(1-акрилоильная пирролидина-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4,6-диамин

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

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

ПЕРЕВОД

Пример 7 Синтез

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

Этап 1: 2-хлор-1-(3-фторбензилокси)-4-нитробензол

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

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,35 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,17-8,14 (1H, m), 7,44-7,38 (1H, m), 7,25-7,19 (2H, m), 7,10-7,06 (1H, m), 7,03 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,26 (2H, s).

Этап 2: 3-хлор-4-(3-фторбензилокси)-анилин

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

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,36-7,30 (1H, m), 7,22-7,18 (2H, m), 7,02-6,97 (1H, m), 6,79-6,76 (2H, m), 6,52-6,49 (1H, m), 5,03 (2H, s), 3,49 (2H, br).

Этап 3:

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

^1H ЯМР ($\text{DMFSO-}d_6$): δ 10,94 (1H, br), 9,33 (1H, s), 8,79 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,64-7,61 (1H, m), 7,47-7,40 (2H, m), 7,31-7,27 (3H, m), 7,18-7,13 (1H, m), 5,25 (2H, s), 4,06 (3H, s).

Этап 4: N⁴-(3-хлор-4-(3-фторбензилокси) фенил)-7-метокси-хиназолин-4,6-диамин
Жидкую смесь N-(3-хлор-4-(3-фтор бензилокси)

фенил)-7-метокси-6-нитро-хиназолин-4-амин (4,8 г, 10,5 ммоль), порошка железа (3,54 г, 63 ммоль), уксусной кислоты (6 мл) и этанола (60 мл) перемешивали при 85 °C в течение ночи. Затем полученную смесь выливали в 300 мл воды, фильтровали с получением неочищенного продукта. Сырой продукт промывали этилацетатом, фильтровали и сушили; получили соединение, указанное в заголовке (3,8 г, 85%).

^1H ЯМР ($\text{DMFSO-}d_6$): δ 10,70 (1H, br), 8,68 (1H, s), 7,84 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,59-7,45 (3H, m), 7,32-7,30 (3H, m), 7,19-7,16 (2H, m), 5,93 (2H, br), 5,29 (2H, s), 4,02 (3H, s).

ПЕРЕВОД

Этап 5: трет-бутиловый эфир

4-(4-(3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)пиперидин-1-карбоновой кислоты

Способом, который сходен с описанным в Этапе 1, Примере 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированного из N⁴-(3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенила)-7-метокси-хиназолин-4,6-диамина.

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

Этап 6:

N⁴-(3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил)-7-метокси-N⁶-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамина

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

¹H ЯМР (DMFCO-*d*6): δ 9,62 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,82 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,55 (1H, s), 7,49-7,43 (1H, m), 7,33-7,29 (2H, m), 7,23-7,14 (2H, m), 7,05 (1H, s), 5,23 (2H, s), 5,14 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 4,04-4,00 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,12-3,09 (2H, m), 2,92-2,86 (2H, m), 2,05-2,01 (2H, m), 1,53-1,50 (2H, m).

Этап 7:

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

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

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

Пример 8 Синтез

1-(4-(4-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-он (Соединение E8)

Этап 1: 2-((2-хлор-4-нитрофенокси)метил) пиридин

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

ПЕРЕВОД

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

Этап 2: 3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)анилин

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

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

Этап 3:

N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин

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

¹Н ЯМР (DMCO-*d*6): δ 10,91 (1H, br), 9,34 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,63 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,97-7,91 (2H, m), 7,68-7,61 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,44-7,40 (1H, m), 7,34 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 5,34 (2H, s), 4,09 (3H, s).

Этап 4:

N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

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

¹Н ЯМР (DMCO-*d*6): δ 10,66 (1H, br), 8,67 (1H, s), 8,59 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,90-7,84 (2H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,38-7,35 (1H, m), 7,30 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,15 (1H, s), 5,92 (2H, br), 5,31 (2H, s), 4,00 (3H, s).

Этап 5: трет-бутиловый эфир

4-(4-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)пиперидин-1-карбоновой кислоты

Способом, который сходен с описанным в Этапе 1, в Примере 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированного из

N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина.

¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,60 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,50 (1H, s), 7,77-7,73 (2H, m), 7,66 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,49-7,46 (1H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,00 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,61 (1H, br), 5,28 (2H, s), 4,64 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 4,08-3,98 (5H, m), 3,62-3,59 (1H, m), 3,06-3,00 (2H, m), 2,11-2,07 (2H, m), 1,49-1,46 (11H, m).

ПЕРЕВОД

Этап 6:

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

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

Этап 7:

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

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

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

Пример 9 Синтез

1-(3-(4-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино)-7-метоксихиназолин-6-иламино)азетидин-1-ил)проп-2-ен-он (Соединение E9)

Этап 1: бензиловый эфир

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

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

Этап 2:

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

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

Этап 3:

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

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

1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,58 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,45 (1H, s), 8,30 (1H, br), 7,77-7,75 (2H, m), 7,64-7,62 (1H, m), 7,51-7,48 (1H, m), 7,26-7,24 (1H, m), 7,18 (1H, s), 6,92 (1H, d, $J =$

ПЕРЕВОД

9,2 Hz), 6,79 (1H, s), 6,35-6,30 (1H, m), 6,22-6,15 (1H, m), 5,69-5,66 (1H, m), 5,23 (2H, s), 5,05 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,69-4,53 (3H, m), 4,08-4,04 (1H, m), 3,99-3,95 (4H, m).

Пример 10 Синтез

N^6 -(1-акрилоилпиперидин-4-ил)- N^4 -(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин (Соединение E10)

Этап 1: N-(3-этинилфенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин

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

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

Этап 2: N^4 -(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

При комнатной температуре, насыщенный раствор хлорида аммония (10 миллилитров) медленно по каплям добавляли в суспензию порошка железа (1,00 г, 17,9 ммоль) и N-(3-этинилфенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин (1,12 грамм, 3,5 миллимоль) в этанол (30 миллилитров). Когда добавление было закончено, температуру медленно повышали, и полученную смесь нагревали в течение 4 часов. После того как реакция была завершена, смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток добавляли в N,N-диметилформамид (40 мл), затем перемешивали в течение 30 минут, фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до сушки. Остаток суспендировали водой, фильтрован, промывался водой и сушился, затем был получен желтый твердый продукт (0,78 г, 86%).

1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,77 (1H, br), 8,49 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,81-7,84 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,37-7,41 (1H, m), 7,20-7,23 (1H, m), 7,12 (1H, s), 5,56 (2H, br), 4,19 (1H, s), 3,99 (3H, s).

Этап 3: бензил

4-{{4-(3-этинилфениламино)-7-метоксихиназолин-6-ил}амино}пиперидин-1-карбоксилат
Способом, который сходен с описанным в Этапе 6, Примере 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированного из бензилового эфира N^4 -(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина и 4-охопиперидин-1-карбоновой кислоты.

Этап 4: N^4 -(3-этинилфенил)-7-метокси- N^6 -(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамин

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

1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,17 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,89-7,91 (1H, m), 7,36-7,40 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,16-7,19 (1H, m), 7,09 (1H, s), 5,10 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,19

ПЕРЕВОД

(1H, s), 3,98 (3H, s), 3,62-3,72 (1H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 2,64-2,71 (2H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 1,30-1,40 (2H, m).

Этап 5:

N^6 -(1-акрилоилпиперидин-4-ил)- N^4 -(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 3, Примере 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из

N^4 -(3-этинилфенил)-7-метокси- N^6 -(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамина.

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

Пример 11 Синтез

N^6 -(1-акрилоилазетидин-3-ил)- N^4 -(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин (Соединение E11)

Этап 1: бензиловый эфир

3-{{4-(3-этинилфениламино)-7-метоксихиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбоновой кислоты

Способом, который сходен с описанным в Этапе 6, Примере 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из

N^4 -(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина.

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

Этап 2: N^6 -(азетидин-3-ил)- N^4 -(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 7, Пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированного из бензинового эфира

3-{{4-(3-этинилфениламино)-7-метоксихиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбоновой кислоты.

Этап 3:

N^6 -(1-акрилоилазетидин-3-ил)- N^4 -(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 3, Примере 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из

N^6 -(азетидин-3-ил)- N^4 -(3-этинилфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина.

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

Пример 12 Синтез

N^4 -(3-ацетилфенил)- N^6 -(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина (Соединение E12)

Этап 1:

N^4 -(3-ацетилфенил)-7-метокси- N^6 -(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 1, Примере 10,

N -(3-ацетилфенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин был получен из

ПЕРЕВОД

4-хлор-7-метокси-6-нитро-хиназолина и 3-ацетиланилина. Затем, следуя методам в этапах 2-4, примеру 10, получили соединение, указанное в заголовке.

Этап 2:

N^4 -(3-ацетилфенил)- N^6 -(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 3, Пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из N^4 -(3-ацетилфенил)-7-метокси- N^6 -(пиперидин-4-ил) хиназолин-4,6-диамина.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,58 (1H, s), 8,20-8,22 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,69-7,72 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,18-7,21 (2H, m), 6,59-6,62 (2H, m), 6,28-6,333 (1H, m), 5,70-5,75 (1H, m), 4,69 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 4,50-4,57 (1H, m), 4,00-4,03 (4H, m), 3,73-3,80 (1H, m), 3,34-3,42 (1H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,17-2,24 (2H, m), 1,40-1,48 (2H, m).

Пример 13 Синтез

N^4 -(3-ацетилфенил)- N^6 -(1-акрилоилазетидин-3-ил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина (Соединение E13)

Этап 1: N^4 -(3-ацетилфенил)- N^6 -(азетидин-3-ил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

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

1H ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 10,85 (1H, s), 9,24 (1H, br), 8,98 (1H, br), 8,75 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,96-8,00 (1H, m), 7,90-7,94 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,25 (1H, s), 6,95-6,98 (1H, m), 4,50-4,56 (1H, m), 4,41-4,44 (2H, m), 4,04-4,11 (5H, m).

Этап 2:

N^4 -(3-ацетилфенил)- N^6 -(1-акрилоилазетидин-3-ил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 3, Пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированного из

N^4 -(3-ацетилфенил)- N^6 -(азетидин-3-ил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,60 (1H, s), 8,14-8,20 (2H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 6,64 (1H, s), 6,31-6,36 (1H, m), 6,17-6,25 (1H, m), 5,66-5,70 (1H, m), 5,13 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,50-4,73 (3H, m), 3,90-4,12 (4H, m), 2,62 (3H, s).

Пример 14 Синтез

N^6 -(1-акрилоилазетидин-3-ил)- N^4 -(3-фенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина (Соединение E14)

Этап 1: N -(3-бромфенил)-7-метокси-6-нитрохиназолин-4-амин

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

1H ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 11,10 (1H, br), 9,43 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,04-8,05 (1H, m), 7,74-7,78 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,38-7,44 (2H, m), 4,07 (3H, s).

Этап 2: N^4 -(3-бромфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

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

ПЕРЕВОД

¹H ЯМР (ДМСО-*d*6): δ 10,09 (1H, br), 8,57 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,72-7,75 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,30-7,38 (2H, m), 7,13 (1H, s), 5,62 (2H, br), 3,97 (3H, s).

Этап 3: бензиловый эфир

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

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

Этап 4: N⁶-(азетидин-3-ил)-N⁴-(3-бромфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

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

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

Этап 5:

N⁶-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-бромфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

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

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

Пример 15 Синтез

N⁶-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-N⁴-(3-бромфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамина (Соединение E15)

Этап 1: бензиловый эфир

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

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

¹H ЯМР (ДМСО-*d*6): δ 9,42 (1H, br), 8,44 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,0), 7,29-7,39 (8H, m), 7,11 (1H, s), 5,40-5,42 (1H, m), 5,10 (2H, s), 4,04-4,08 (2H, m), 3,99 (3H, s), 3,75-3,81 (1H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 4,42-4,48 (2H, m).

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

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

¹H ЯМР (ДМСО-*d*6): δ 10,40 (1H, br), 8,70 (1H, s), 8,61 (1H, br), 8,44 (1H, br), 7,97 (1H, s), 7,72-7,74 (1H, m), 7,42-7,498 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,19 (1H, s), 6,02-6,05 (1H, m),

ПЕРЕВОД

4,04 (3H, s), 3,75-3,80 (1H, m), 3,32-3,38 (2H, m), 2,98-3,04 (2H, m), 2,12-2,18 (2H, m), 1,70-1,81 (2H, m).

Этап 3:

N⁶-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-N⁴-(3-бромфенил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 3, Пример 2, соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из трифторацетата

N⁴-(3-бромфенил)-7-метокси-N⁶-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4,6-диамина.

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

Пример 16 Синтез

N⁶-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамина (Соединение E16)

Этап 1: N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)-6-нитрохиназолин-4-амин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 2, Пример 3, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из

N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина и 2-метоксиэтанола.

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

Этап 2: N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 5, Пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из

N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)-6-нитрохиназолин-4-амина.

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

Этап 3: бензиловый эфир

3-{{4-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-6-ил}амино}азетидин-1-карбон овой кислоты

Способом, который сходен с описанным в Этапе 6, Пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированного из

N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамина.

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

Этап 4:

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

Способом, который сходен с описанным в Этапе 7, Пример 1, бензиловый эфир 3-{{4-(3-хлор-4 фторфенила)-7-(2-метоксиэтокси) хиназолина-6-ил}амино}азетидина-1-карбоновой кислоты был синтезирован из трифторацетата соединения, указанного в заголовке.

ПЕРЕВОД

Этап 5:

N⁶-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 8, Пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из

N⁶-(азетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамина.

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

Пример 17 Синтез

N⁶-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамина (Соединение E17)

Этап 1: трет-бутиловый эфир

4-{{4-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-6-ил}амино} пиперидин-1-карбоновой кислоты

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

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

Этап 2:

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

Способом, который сходен с описанным в Этапе 2, Пример 4, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированного из трет-бутиловый эфир

4-{{4-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-6-ил}амино} пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Этап 3:

N⁶-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 3, Примере 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированного из

ПЕРЕВОД

N^6 -(пиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4,6-диамин а.

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

Пример 18 Синтез

N^6 -(1-акрилоилазетидин-3-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-4,6-диамина (Соединение E18)

Этап 1:

N -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)-6-нитрохиназолин-4-амин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 2, Пример 3, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из

N -(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина и 2-морфолинэтанола.

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

Этап 2: N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-4,6-диамин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 5, Пример 1, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из

N -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)-6-нитрохиназолин-4-амина.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,36 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,15 (1H, dd, $J = 7,2$ Hz, 2,8 Hz), 7,75-7,79 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,36 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 7,09 (1H, s), 5,29 (2H, s), 4,25 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,55-3,57 (4H, m), 2,79 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,48-2,50 (4H, m).

Этап 3: бензиловый эфир

3-{[4-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-6-ил]амино}азетидин-1-карбоновой кислоты

Способом, который сходен с описанным в Этапе 6, Пример 1, получили соединение, показанное в заголовке, синтезированное из

N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-4,6-диамина.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,36-9,39 (1H, brs), 8,38 (1H, s), 8,11-8,13 (1H, m), 7,79-7,84 (1H, m), 7,43 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 7,30-7,39 (5H, m), 7,16 (1H, s), 7,13 (1H, s), 6,06-6,14 (1H, brs), 5,07 (2H, s), 4,41-4,48 (3H, m), 4,31 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,90-4,01 (2H, m), 3,56-3,64 (4H, m), 2,86 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,50-2,54 (4H, m).

Этап 4:

N^6 -(азетидин-3-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-4,6-диамин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 7, Пример 1, трифторацетат соединения, указанного в заголовке, был синтезирован из бензинового эфира

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

ПЕРЕВОД

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

Этап 5:

N⁶-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-морфолинилэтокси)хиназолин-4,6-диамин

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

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

Пример 19 Синтез

6-(1-акрилоилазетидин-3-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин (Соединение E19)

Этап 1: N-(3-хлор-4-фторфенил)-N-(3,4-диметоксибензил)-7-метокси-6-тиоцианато хиназолин-4-амин

При температуре 0 °C, N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-N⁴-(3,4-диметоксибензил)-7-метоксихиназолин-4,6-диамин (0,25 г, 0,5 ммоль) медленно добавляли в 30 % -ную серную кислоту (3 г), перемешивали в течение 30 минут, чтобы сделать его полностью растворимым. Медленно добавили нитрит натрия (0,072 г, 1 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 0 °C еще 30 минут, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. При комнатной температуре, раствор указанный выше, медленно добавляли по каплям в 30 мл водный раствор тиоцианата калия (0,5 г, 5 ммоль) и хлорида железа (0,25 г, 1,5 ммоль) при интенсивном перемешивании. После добавления раствор дополнительно перемешивали в течение ночи, фильтровали с отсасыванием, промывали водой и сушили. Было получено желтое соединение, указанное в заголовке (0,25 г, 92 %).

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

Этап 2: трет-бутиловый эфир

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

Боргидрид натрия (16 мг, 0,43 ммоль) добавляли к раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-N-(3,4-диметоксибензил)-7-метокси-6-тиоцианатохиназолин-4-амина (44 мг, 0,086) в этаноле (2 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (5 мг), и раствор дополнительно перемешивали в течение 30 минут. Когда исходный материал исчез, как это было подтверждено с ТСХ, последовательно добавляли безводный карбонат калия (120 мг) и 3-иод трет-бутиловый эфир азетидин-1-карбоновой кислоты (30 мг, 0,106 ммоль). Затем смесь нагревали до 50 °C, и реакцию проводили в течение 5 часов. После

ПЕРЕВОД

того как реакция была завершена, раствор охлаждали, и воду медленно добавляли для гашения реакции, затем раствор экстрагировали этилацетатом. Полученную органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (дихлорметан: этилацетат (об / об) = 1: 2); получили соединение, указанное в заголовке (15 мг, 27 %).

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

Этап 3:

6-(азетидин-3-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин

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

¹H ЯМР (DMCO-*d*6): δ 10,30 (1H, s), 8,97-9,03 (2H, m), 8,64 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,02-8,04 (1H, m), 7,70-7,72 (1H, m), 7,46-7,49 (1H, m), 7,27 (1H, s), 4,42-4,47 (3H, m), 3,99 (3H, s), 3,82-3,88 (3H, m).

Этап 4:

6-(1-акрилоилазетидин-3-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 3, Пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированного из трифторацетата

6-(азетидин-3-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амина.

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

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

Этап 1: трет-бутиловый эфир

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

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

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

Этап 2:

N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(пирролидин-1-илтио)хиназолин-4-амин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 7, Пример 1, трифторацетат соединения, указанного в заголовке, был синтезирован из трет-бутилового эфира

ПЕРЕВОД

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

^1H ЯМР (ДМСО-*d*6): δ 10,50 (1H, br), 9,03-9,09 (2H, br), 8,73 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,02-8,04 (1H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 7,32 (1H, s), 4,22-4,28 (1H, m), 4,04 (3H, s), 3,52-3,80 (3H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 2,42-2,50 (1H, m), 1,92-2,01 (1H, m).

Этап 3:

6-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин

Способом, который сходен с описанным в Этапе 3, Пример 2, получили соединение, указанное в заголовке, синтезированное из трифторацетата

N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(пирролидин-1-илтио) хиназолин-4-амина.

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

Пример 21 Синтез

6-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амина (Соединение E21)

Этап 1: трет-бутиловый эфир

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

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

^1H ЯМР (CDCl₃): δ 8,82 (1H, s), 7,10-7,18 (4H, m), 6,88-6,93 (2H, m), 6,78-6,82 (1H, m), 6,74-6,77 (1H, m), 5,33 (2H, s), 3,98 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,79 (3H, s), 2,86-2,96 (3H, m), 1,50-1,70 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,30-1,40 (2H, m).

Этап 2:

N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(пиперидин-4-илтио)-7-метоксихиназолин-4-амин

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

^1H ЯМР (ДМСО-*d*6): δ 10,54 (1H, br), 8,74 (1H, s), 8,63 (1H, br), 8,56 (1H, s), 8,48 (1H, br), 8,05-8,09 (1H, m), 7,72-7,78 (1H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,30 (1H, s), 4,03 (3H, s), 3,72-3,80 (1H, m), 3,26-3,35 (2H, m), 2,98-3,05 (2H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 1,65-1,78 (2H, m).

Этап 3:

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

Способом, который сходен с описанным в Этапе 3, Пример 2, соединение, указанное в заголовке, синтезировали из трифторацетата

N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(пиперидин-4-илтио)-7-метоксихиназолин-4-амина.

^1H ЯМР (CD₃OD): δ 8,46 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,94-7,98 (1H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,15 (1H, s), 6,69-6,74 (1H, m), 6,14-6,19 (1H, m), 5,68-5,72 (1H, m),

ПЕРЕВОД

4,24-4,29 (1H, m), 3,98-4,06 (4H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 1,97-2,03 (2H, m), 1,50-1,60 (2H, m).

Пример 22 Синтез

(*R*)-6-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)тио-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метоксихиназолин-4-амин (Соединение E22)

Этап 1: трет-бутиловый эфир

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

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

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,83 (1H, s), 7,08-7,18 (1H, m), 7,07 (1H, s), 6,85-95 (3H, m), 6,78-6,85 (1H, m), 6,74-6,78 (2H, m), 5,33 (2H, s), 3,97 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,75-3,80 (4H, m), 2,45-3,00 (2H, m), 1,65-1,92 (4H, m), 1,30-1,50 (11H, m).

Этап 2:

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

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

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,65 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,92-7,95 (1H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 7,25 (1H, s), 4,09 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 3,51-3,58 (2H, m), 2,99-3,06 (2H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 2,00-2,06 (1H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 1,62-1,73 (1H, m).

Этап 3:

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

Способом, который сходен с описанным в Этапе 3, Пример 2, соединение, указанное в заголовке, было синтезировано из трифторацетата

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

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,44 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,14-8,17 (1H, m), 7,95-8,00 (1H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 7,06 (1H, s), 6,77-6,85 (1H, m), 6,26-6,31 (1H, m), 5,78-5,81 (1H, m), 4,78-4,82 (1H, m), 4,04-4,12 (1H, m), 3,98 (3H, s), 3,38-3,45 (2H, m), 2,73-2,79 (1H, m), 2,12-2,18 (1H, m), 1,93-1,97 (1H, m), 1,62-1,80 (2H, m).

Пример 23 Синтез

*N*⁶-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-*N*⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-хиназолин-4,6-диамина (Соединение E23)

Этап 1: 6-нитрохиназолин-4(3*H*)-он

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

ПЕРЕВОД

хроматографии с силикагелем, а затем получали соединение, указанное в заголовке (1,45 г, 76%).

^1H ЯМР (ДМСО-*d*6): δ 12,90 (1H, br), 8,78 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,52 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,8 Hz), 8,28 (1H, s), 7,83 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

Этап 2: N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-хиназолин-4,6-диамин

Раствор 6-нитро-хиназолин-4 (3H)-она (1,34 г, 7,0 ммоль) и пентахлорида фосфора (1,46 г, 7,0 ммоль) в трихлориде фосфора (5 мл) перемешивали в течение 6 часов при 160 °С, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в охлажденный *n*-гексан, перемешивали до получения твердого вещества. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этиловым эфиром, сушили в вакууме с получением белого твердого вещества. Ацетонитрил (20 мл) добавляли в смесь полученного твердого вещества белого цвета и 3-хлор-4-фтор-анилина (1,02 г, 7,0 ммоль), затем температуру смеси медленно повышали до 80 °С. Через 2 часа реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, в то время как растворитель выпаривали при пониженном давлении. После добавления насыщенного раствора NaHCO_3 (50 мл), полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Полученную органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме до полного высыхания. Остаток растворяли в жидкой смеси ДМФ: метанола = 1: 1 (20 мл), а затем никель Ренея (70 мг) добавляли в полученную смесь. Систему насыщали газообразным водородом, и перемешивали в атмосфере газообразного водорода (1 атм) при 40 °С в течение 4 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный маслянистый продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии, с силикагелем; получили целевой продукт (303 мг, 15%).

^1H ЯМР (ДМСО-*d*6): δ 9,90 (1H, br), 8,45 (1H, s), 8,11-8,09 (1H, m), 7,75-7,73 (1H, m), 7,55-7,53 (1H, m), 7,42-7,39 (1H, m), 7,28-7,27 (1H, m), 5,17 (2H, br).

Этап 3: бензил

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

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

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

Этап 4: N^6 -(пиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-хиназолин-4,6-диамин

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

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

Этап 5:

N^6 -(1-акрилоилпиперидин-4-ил)- N^4 -(3-хлор-4-фторфенил)-хиназолин-4,6-диамин

ПЕРЕВОД

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

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

Тест на активность *in vitro*

1. Тест по энзимологии по способу работы *in vitro*

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

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

2. Испытание пролиферации анкер-независимых клеток

NCI-H1975, клетки легких человека при немелкоклеточном раке, и BT474, раковые клетки молочной железы человека, инкубировали с RPMI-1640 или в DMEM среде, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS) в сотовом инкубаторе (37 ° C, 5% CO₂). При испытании соединений, использовали подложку с нанесенным покрытием с концентрацией 0,6%. Клетки подвергали скринингу с 0,3% низкоплавкой агарозой, а затем помещали в 96-луночные планшеты с плотностью 10000 клеток на лунку (100 мкл). Начиная с 10 мМ, соединения разбавляли в градиенте 3 раза. Для каждой концентрации, 2 мкл раствора отбирали и добавляли в 98 мкл емкость, а затем 5,3 мкл смеси добавляли в емкость для культивирования клеток (где конечная концентрация диметилсульфоксида составила 0,1%, об / об). Через одну неделю (7 дней) лечения, добавляли 20 мкл реагента Celltiter-Blue (Promega), инкубировали при 37 ° C в течение 4 часов. Флуоресцентный

ПЕРЕВОД

сигнал считывали на микропланшетном считывателе Энвижн фирмы Перклие Элмер. Величина IC₅₀, для ингибирующего действия соединений на пролиферацию клеток, рассчитывали с помощью GraphPad Prism 5,0.

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

ПЕРЕВОД

Примечание: NT указывает на статус "не определен".

Испытание фармакокинетики на крысах

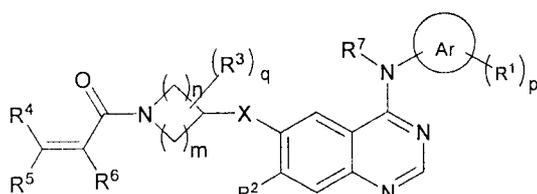
В этом исследовании было использовано 6 здоровых взрослых самцов крыс (от компании Beijing Vital River, Laboratory Animal Technology Co., Ltd., занимающейся лабораторными животными). Животные были голодными накануне вечером перед экспериментом. Период голодания составлял 12 часов до введения, и 4 часа после введения. Введение лекарственного средства проводили через желудочный зонд в разовой дозе 5 мг/кг. Соединения, предназначенные для испытания, растворяли в 20% -ном водном растворе сульфобутил-бета-циклодекстрина (SBE). Образцы крови собирали в 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часов после введения лекарственного средства. Во время забора крови животных подвергали легкой анестезии с изофлураном; приблизительно 0,5 мл цельной крови собирали из ретроорбитального венозного синуса, помещали в пробирки, содержащие гепарин в качестве антикоагулянта. Образцы центрифугировали при 4° С, 4000 оборотов в минуту в течение 5 мин. Плазму переносили в центрифужные пробирки и хранили при -80 °С до проведения анализа. Концентрацию лекарственного средства в плазме анализировали количественно с жидкостной хроматографией, в тандеме с масс-спектрометрией (LC-MS / MS). Из результата анализа образцов, фармакокинетические параметры соединений рассчитывали с помощью программы WinNonlin (WinNonlin Professional, версия .6.3).

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

ПЕРЕВОД

Формула изобретения

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



(I)

в котором:

Ar представляет собой арильную группу или гетероарильную группу;

X выбран из группы, включающей следующие заместители: $-NR^8-$, $-S-$, $-S(=O)-$, или $-S(=O)_2-$;

n и m независимо друг от друга представляют собой целое число от 0 до 6, и в то же время сразу оба m и n не равны 0;

p представляет собой целое число от 0 до 5;

q представляет собой целое число от 0 до 8;

R^1 независимо выбран из группы, включающей следующие заместители: C_{1-6} алкильная группа, C_{3-8} циклоалкильная группа, C_{2-6} алкенильная группа, C_{2-6} алкинильная группа, гетероциклоалкильная группа, атом галогена, аминогруппа, моно(C_{1-6} алкил)аминогруппа, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа, гидроксигруппа, C_{1-6} алкоксигруппа, тиогруппа, C_{1-6} алкилтиогруппа, C_{1-6} алкилкарбонильная группа, арильная группа, гетероарильная группа, цианогруппа, и нитрогруппа, при этом C_{1-6} алкильная группа, C_{1-6} алкоксигруппа, C_{2-6} алкенильная группа, и C_{2-6} алкинильная группа могут быть замещены атомом галогена, цианогруппой, нитрогруппой, C_{1-6} алкоксигруппой, арильной группой, гетероарильной группой, или гетероциклоалкильной группой, кроме того арильная группа, гетероарильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть дополнительно замещены следующими заместителями: атом галогена, цианогруппа, нитрогруппа, C_{1-6} алкильная группа, C_{1-6} алкоксигруппа, или C_{1-6} алкилкарбонильная группа;

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

R^3 независимо выбран из группы, включающей следующие заместители: атом галогена, цианогруппа, тиогруппа, C_{1-6} алкилтиогруппа, C_{1-6} алкильная группа, C_{3-8} циклоалкильная группа, гетероциклоалкильная группа, аминогруппа, моно(C_{1-6} алкил)аминогруппа, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа, гидроксигруппа, C_{1-6} алкоксигруппа, C_{1-6} алкоксикарбонильная группа, C_{1-6} алкиламиногруппа, моно(C_{1-6} алкил)аминоацильная группа, и ди(C_{1-6} алкил)аминоацильная группа;

R^4 , R^5 , и R^6 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей: водород, атом галогена, C_{1-6} алкильная группа, C_{3-8} циклоалкильная группа, гетероциклоалкильная группа, аминогруппа, моно(C_{1-6} алкил)аминогруппа, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа, C_{1-6} алкиламиногруппа, моно(C_{1-6} алкил)аминоацильная группа, ди(C_{1-6} алкил)аминоацильная группа, и C_{1-6} алкоксикарбонильная группа;

ПЕРЕВОД

R^7 и R^8 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей: водород и C_{1-6} алкильную группу.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, характеризующееся тем, что X выбран из группы, включающей следующие заместители: $-NR^8-$ и $-S-$.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, характеризующееся тем, что n и m каждый из которых целое число от 0 до 3, и одновременно не означают 0.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, характеризующееся тем, что R^7 и R^8 являются водородом.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, характеризующееся тем, что кольцо Ar представляет собой фенильную группу.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, характеризующееся тем, что p представляет собой целое число от 0 до 3.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, характеризующееся тем, что q представляет собой целое число от 0 до 3.

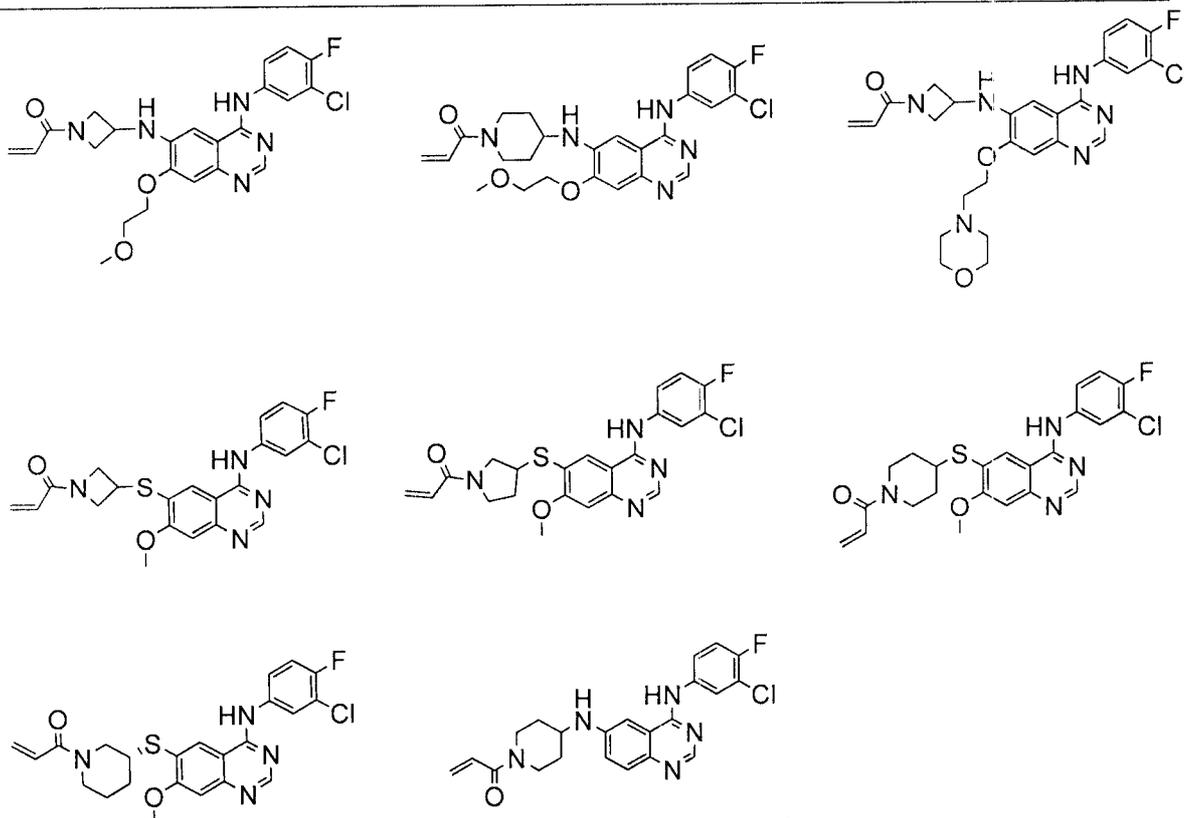
8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, характеризующееся тем, что R^1 независимо выбран из группы, включающей следующие заместители: C_{1-6} алкильная группа, C_{2-6} алкенильная группа, C_{2-6} алкинильная группа, атом галогена, амино группа, гидроксигруппа, C_{1-6} алкоксигруппа, C_{1-6} алкилкарбонильная группа, циано группа, и нитро группа, в котором C_{1-6} алкильная группа, C_{1-6} алкоксигруппа, C_{2-6} алкенильная группа, и C_{2-6} алкинильная группа могут быть замещены атомом галогена, циано группой, нитро группой, C_{1-6} алкоксигруппой, арильной группой, гетероарильной группой, или гетероциклоалкильной группой; и арильная группа, гетероарильная группа, и гетероциклоалкильная группа могут быть дополнительно замещены посредством следующих заместителей: атома галогена, циано группой, нитро группой, C_{1-6} алкильной группой, C_{1-6} алкоксигруппой, или C_{1-6} алкилкарбонильной группой.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 8, характеризующееся тем, что R^1 независимо выбран из группы, включающей следующие заместители: C_{2-6} алкинильная группа, атом галогена, C_{1-6} алкоксигруппа, и C_{1-6} алкилкарбонильная группа, в котором C_{1-6} алкоксигруппа могут быть замещены арильной группой, гетероарильной группой, или гетероциклоалкильной группой; и арильная группа, гетероарильная группа, и гетероциклоалкильная группа могут быть дополнительно замещены посредством следующих заместителей: атома галогена, циано группой, или нитро группой.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 9, характеризующееся тем, что R^1 независимо выбран из группы, включающей следующие заместители: C_{2-6} алкинильная группа, атом галогена, гетероарил-замещенная C_{1-6} алкоксигруппа, арил-замещенная C_{1-6} алкоксигруппа, и C_{1-6} алкилкарбонильная группа, в котором арильная группа и гетероарильная группа могут быть дополнительно замещены посредством следующих заместителей атома галогена.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 10, в котором R^1 независимо выбран из группы, включающей следующие заместители: этинильная группа,

ПЕРЕВОД



15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-14, и фармацевтически приемлемый носитель.

16. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-14 или композиции по п.15 для изготовления лекарства для профилактики или лечения опухоли.