

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045554

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.05

(21) Номер заявки
202190885

(22) Дата подачи заявки
2019.09.26

(51) Int. Cl. C07D 487/14 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР FGFR4 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) PCT/CN2018/107902

(32) 2018.09.27

(33) CN

(43) 2021.06.25

(86) PCT/CN2019/108298

(87) WO 2020/063788 2020.04.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БЕТТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО.,
ЛТД (CN)

(72) Изобретатель:

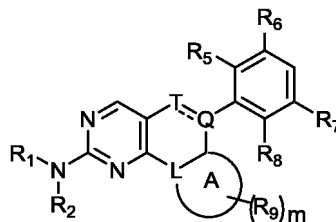
Гао Цзиньхэн, Сунь Чжунсинь, Чжан
Юнь, Сюй Сяофэн, Лю Сянюн, Ван
Цзябин, Дин Лемин (CN)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(56) WO-A1-2018004258
CN-A-104271576
WO-A1-2018153373
CN-A-103703005

(57) Раскрыто соединение в качестве ингибитора рецептора 4 фактора роста фибробластов (FGFR4) (как показано в формуле (I)), его фармацевтическая композиция и способ его получения, а также его применение в лечении заболеваний, опосредованных FGFR4. Вышеупомянутые соединения действуют, участвуя в целом ряде процессов, таких как регуляция пролиферации клеток, апоптоза, миграции, неоваскуляризации.



Формула I

045554 B1

045554 B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к серии соединений, которые действуют в качестве ингибиторов рецепторов 4 фактора роста фибробластов (FGFR4), а также к способу получения и к их фармацевтической композиции. Настоящее изобретение дополнительно относится к применению вышеописанных соединений или их фармацевтической композиции в лечении расстройств, опосредованных FGFR4.

Предшествующий уровень техники

Протеинкиназы представляют собой ферменты, которые катализируют фосфорилирование белков, в большинстве случаев данное фосфорилирование происходит на остатках серина (Ser), треонина (Thr) и тирозина (Tyr) белка. Многие аспекты процессов жизни клеток (например, рост клеток, дифференциация, пролиферация, клеточный цикл и выживание) зависят от активности протеинкиназы. Кроме того, многие заболевания (например, рак и воспаление) ассоциированы с ненормальной активностью протеинкиназы.

Обнаружили то, что протеинтирозинкиназа - РТК - имеет на сегодня больше, чем 100 членов семейства, которые играют важную роль в регуляции дифференциации клеток, роста и пролиферации. Согласно структуре РТК ее можно разделить на два типа: рецепторная РТК, которая также называется трансмембранная РТК, и нерцепторная РТК, которая также называется внутриклеточная РТК.

Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) представляют собой членов надсемейства рецепторной тирозинкиназы (RTK), которая регулирует пролиферацию клеток, дифференциацию и миграцию в разных тканях через сложные пути передачи сигнала посредством объединения с фактором роста фибробластов (FGF) (Jouanneau J et al. *Oncogene*, 1999, 18:327-333). FGFR представляет собой одноцепочечный гликопротеин, состоящий из внеклеточной области, одной трансмембранной области и области тирозинкиназы в цитоплазме. Внеклеточная область состоит из лидерного пептида и трех доменов иммуноглобулина. Семейство FGFR содержит FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4. Ген FGFR4, который имеет длину примерно 11,3 т.п.н. с 18 экзонами, располагается на хромосоме 5q35.1 (Kostrzewa M. *Mammalian genome*, 1998, 9(2):131-135). Белок FGFR4 представляет собой важного члена семейства тирозинкиназ FGFR, его 388-ая аминокислота располагается в высококонсервативной трансмембранной области структуры РТК, причем изменения в патофизиологической функции белка FGFR4, вызванные изменениями данной структуры, могут усиливать активность тирозинкиназы. Белок FGFR4 представляет собой тип трансмембранного тирозинкиназного рецептора с аутофосфорилирующей активностью, который играет важную роль в эмбриональном развитии, репарации и ангиогенезе тканей (Eswarakumar V P et al. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(2): 139-149).

Путь сигнализации FGFR4: будучи опосредованным гепарином или гепариноидом, лиганд связывается с FGFR4, вызывая димеризацию мономера FGFR4 с фосфорилированием тирозина на цитоплазматическом С-конце, вставочной области киназы и проксимальной мембранной области, причем FGFR4 активируется фосфорилированием киназного домена А петли (петля активации). (Schlessinger J et al. *Mol Cell*, 2000, 6:743-750). Активированный FGFR4, главным образом, имеет два внутриклеточных агента, которые представляют собой фосфолипазу С и субстрат 2 рецептора FGF (FRS2) (Dailey L et al. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16:233-247).

При активации FGFR4 домен гомологичной области 2 Src (SH2) фосфолипазы С связывается с его активированным С-концевым тирозином, вызывая фосфорилирование PLC (фосфолипаза С), и связывается с сайтом С-концевого тирозина. Данная активированная PLC гидролизует ее субстрат - фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (PIP2) - с образованием диацилглицерина (DAG) и инозитолтрифосфата (IP3). IP3 связывается со специфическими рецепторами в клетке со стимуляцией внутриклеточного пула кальция для высвобождения Ca^{2+} , Ca^{2+} связывается с кальмодулином с активацией Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы. Кроме того, и Ca^{2+} , и диацилглицерин могут активировать членов семейства протеинкиназы С. Помимо активирования транскрипционных факторов, вторичный сигнал, генерированный гидролизом PIP2, также может активировать целый ряд внутриклеточных реакций.

Белок SOS связывается с доменом гомологичной области 3 Src (SH3) связанного 2 с рецептором фактора роста (Grb2) с образованием комплекса Grb2/SOS, который может связываться с FGFR4 или субстратом 2α FGFR (FRS2 α), где FRS2 α соединяется с доменом связывания фосфотирозина (PTB), стимулируя обмен гуанозина на Ras, заставляя Ras становиться Ras-ГТФ с началом последующего пути сигнализации MAPK (митогенактивируемая протеинкиназа).

Аутофосфорилирование FGFR4 активирует факторы семейства JAK (JAK), активированный JAK вызывает фосфорилирование сайта адсорбции специфического сигнального белка на FGFR4, данный сайт может представлять собой сайт докинга трансдуктора сигнала и активатора транскрипции (STAT) и других сигнальных молекул. С-концевой остаток тирозина белка STAT фосфорилируется JAK при поглощении белка STAT сайтом докинга FGFR4, и фосфорилированный белок STAT отделяется от рецептора с образованием стабильного гомодимера или гетеродимера и затем переносится в ядро для взаимодействия с сайтом активации интерферона гамма (GAS) членов семейства энхансеров с активацией транскрипции генов-мишеней.

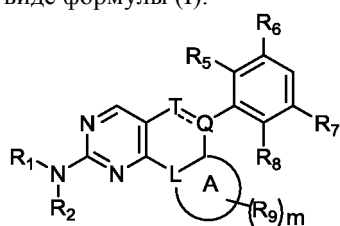
Низкомолекулярные ингибиторы FGFR4 ингибируют сигнал пролиферации, опосредованный FGFR4, посредством блокирования комбинации внеклеточных молекул-лигандов с рецепторами или передачи сигналов внутриклеточной киназы. Имеется много типов ингибиторов FGFR4, разрабатываемых

в настоящее время, причем селективный ингибитор FGFR4 AZ709, разработанный AstraZeneca, демонстрирует хороший ингибирующий эффект на клетки, экспрессирующие FGF19 или FGFR4 на высоком уровне в экспериментах *in vitro*, но нет очевидного эффекта в экспериментах *in vivo*. Селективный ингибитор FGFR4 FGF401, разработанный Novartis, может специфично нацеливаться на FGFR4 для лечения злокачественных опухолей, таких как рак печени, вызванный сверхэкспрессией FGFR4. Специфичный ингибитор FGFR4 H3B6527, разработанный H3 Biomedicine, имеет сильную противоопухолевую активность на клетки с амплифицированным геном FGF19 и не обнаруживает каких-либо нежелательных реакций, связанных с желчной кислотой, в мышинных и обезьяньих животных моделях. Blueprint Medicine разработала и описала FGFR4-специфичный ингибитор BLU554 для лечения рака печени и холангиосаркомы со сверхэкспрессией FGFR4.

С углубленным исследованием структуры и функции FGFR4 и взаимодействия с другими генами будут разработаны ингибиторы FGFR4 с хорошей специфичностью и терапевтическим эффектом и слабыми нежелательными реакциями, и применение молекулярной таргетной терапии в отношении FGFR4 против опухолей будет очень продуктивным.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям в качестве ингибитора рецепторов 4 фактора роста фибробластов (FGFR4) или их фармацевтически приемлемым солям. Соединения по настоящему изобретению имеют общую структуру в виде формулы (I):



Формула I

в которой \equiv представляет собой одинарную связь;

L представляет собой C, Q представляет собой N, T выбран из группы, состоящей из O, CH₂ и CR₁₇;

кольцо A представляет собой C₆₋₁₀арил, C₅₋₁₀гетероарил, C₅₋₁₀гетероцикл; где указанные C₅₋₁₀гетероарил и C₅₋₁₀гетероцикл содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R₁ представляет собой водород;

R₂ выбран из группы, состоящей из C₃₋₁₀гетероцикла и C₆₋₁₀арила, где указанный C₃₋₁₀гетероцикл содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

R₂ возможно замещен 1-2 заместителями R₁₃;

R₁₃ выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена, C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, C₂₋₈алкинила, C₁₋₈алкокси, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероцикла, C₅₋₁₀гетероарила, -NR₁₄R₁₅ и -CO-R₁₆, где указанные C₃₋₁₀гетероцикл и C₅₋₁₀гетероарил содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N и O;

R₁₃ возможно замещен 0-1 заместителем R₁₈;


R₁₈ выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена, C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, C₂₋₈алкинила, C₁₋₈алкокси, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероцикла и C₅₋₁₀гетероарила, где указанные C₃₋₁₀гетероцикл и C₅₋₁₀гетероарил содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N и O;

R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₈алкокси;

R₉ выбран из группы, состоящей из H, галогена, амина, циано, C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, C₂₋₈алкенила, C₂₋₈алкинила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₈циклоалкила, C₃₋₁₀гетероцикла и C₅₋₁₀гетероарила, где указанные C₃₋₁₀гетероцикл и C₅₋₁₀гетероарил содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R₉ возможно замещен 0-1 заместителем R₁₀;

R₁₀ выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена, C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, C₂₋₈алкинила,

C₁₋₈алкокси, C₆₋₁₀арила, C₃₋₈циклоалкила, C₃₋₁₀гетероцикла, замещенного  C₃₋₁₀гетероцикла, C₅₋₁₀гетероарила, -CO-R₁₆ и -(CH₂)_nNR₁₁R₁₂, где указанные C₃₋₁₀гетероцикл и C₅₋₁₀гетероарил содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R₁₁ и R₁₂ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₈алкила;

R₁₄ и R₁₅ независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₂₋₈алкенила, -CO-C₂₋₈алкенила и C₂₋₈алкинила;

R₁₆ выбран из группы, состоящей из C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, C₂₋₈алкинила, C₃₋₁₀циклоалкила, C₆₋₁₀арила, C₅₋₁₀гетероарила, C₃₋₁₀гетероцикла и -NR₁₁R₁₂, где указанные C₅₋₁₀гетероарил и C₃₋₁₀гетероцикл содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R₁₇ представляет собой C₁₋₈алкил или R₁₇ представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил и, взятый вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует спирокольцо;

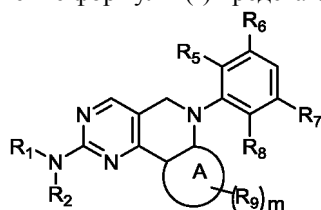
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2;

и при условии, что:

если кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 или 3 атома N, тогда R_2 представляет собой замещенный виниламидом 6-членный гетероцикл, содержащий гетероатом кислорода, где данный замещенный виниламидом 6-членный гетероцикл возможно замещен 0-1 заместителем R_{13} ;

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II);




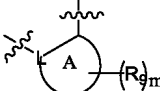
Формула (II)

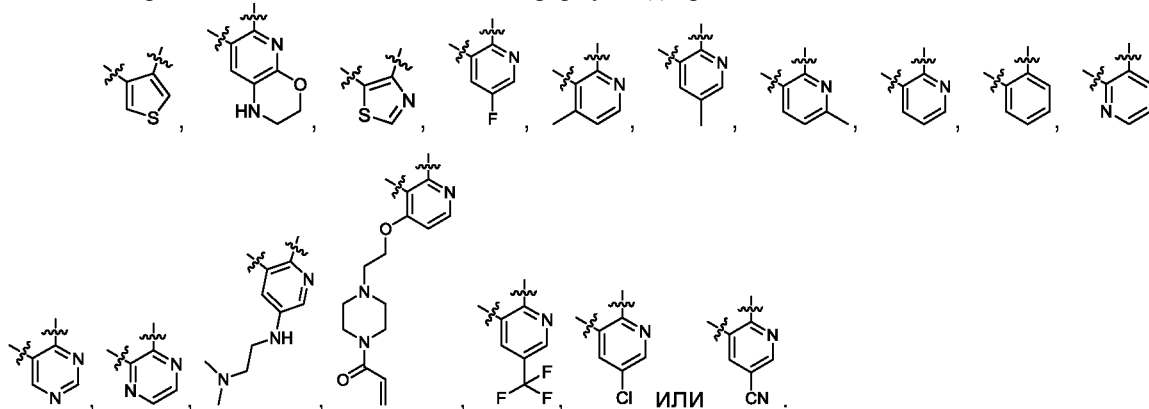
в котором R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и m имеют такое же определение, как и в формуле (I).

В некоторых воплощениях кольцо А формулы (I) представляет собой фенил, C_{5-6} гетероарил или C_{10} гетероцикл, где C_{5-6} гетероарил возможно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N и S, причем C_{10} гетероцикл представляет собой конденсированный бицикл, который имеет два атома N и один атом O в кольце.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой C_6 гетероарил.

В некоторых воплощениях R_9 выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного галогеном, $-(CH_2)_nNR_{11}R_{12}$ замещенного амина, C_{1-6} алкокси, который замещен замещенным  C_6 гетероциклилом, где указанный C_6 гетероцикл содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый R_{11} и R_{12} выбран из C_{1-6} алкила.

В некоторых воплощениях  формулы (I) представляет собой

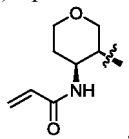


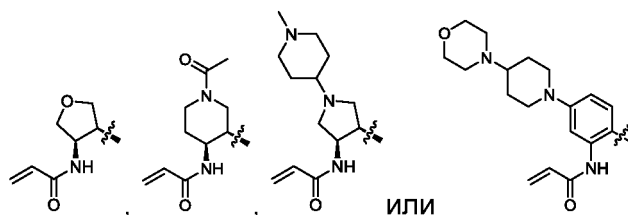
В некоторых воплощениях R_1 формулы (I) представляет собой H, R_2 выбран из группы, состоящей из C_{5-7} гетероцикла и фенила, где C_{5-7} гетероцикл содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O.

В некоторых воплощениях R_2 замещен 1 или 2 заместителями R_{13} , причем R_{13} выбран из группы, состоящей из C_{5-6} гетероцикла, $-NR_{14}R_{15}$ и $-CO-R_{16}$; R_{14} представляет собой H, R_{15} представляет собой $-CO-C_{2-4}$ алкенил, R_{16} представляет собой C_{1-3} алкил, где указанный C_{5-6} гетероцикл содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N и O.

В некоторых воплощениях R_{13} формулы (I) замещен 0-1 заместителем R_{18} , причем R_{18} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{5-6} гетероцикла, где C_{5-6} гетероцикл содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O.

В некоторых воплощениях R_2 формулы (I) представляет собой





В некоторых воплощениях R_5 , R_6 , R_7 и R_8 формулы (I) каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-3} алкокси.

В некоторых воплощениях R_5 и R_8 формулы (I) выбраны из следующих групп:

- (i) оба R_5 и R_8 представляют собой хлор;
- (ii) оба R_5 и R_8 представляют собой водород;
- (iii) R_5 представляет собой водород, R_8 представляет собой хлор; или
- (iv) R_5 представляет собой хлор, R_8 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях R_6 и R_7 формулы (I) выбраны из следующих групп:

- (i) оба R_6 и R_7 представляют собой метокси;
- (ii) R_6 представляет собой метокси, R_7 представляют собой H; или
- (iii) R_6 представляет собой H, R_7 представляет собой метокси.

В некоторых воплощениях m формулы (I) равен 0 или 1.

В некоторых воплощениях n формулы (I) равен 2.

Согласно настоящему изобретению дополнительно предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где данное соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

- (1) N-(2-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)-5-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)акриламид;
- (2) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (4) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (6) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с]хинолин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (7) N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо [5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидрофуран-3-ил)акриламид;
- (8) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,5]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (9) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиридо[2,3-d:4,5-d]дипиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (10) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиразино[2',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (11) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-9-фтор-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (12) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-10-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (13) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (14) N-((3S,4S)-3-((6-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (15) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-8-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (16) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-9-(трифторметил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (17) N-((3S,4S)-3-((6'-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-6'H-спиро[циклопропан-1,5'-пиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин]-2'-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (19) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5-метил-5,6-дигидротieno[3',4':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (20) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-6H-пиридо[3',2':4,5]пирано[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (21) N-((3S,4S)-3-((6-(2-хлор-5-метоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (22) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-6,9,10,11-терагидро-5H-[1,4]оксазино[2,3-b]пиримидо[4,5-f][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (23) N-((3R,4S)-4-((10-(2-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)этокси)-6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидрофуран-3-ил)акриламид;

(24) N-((3R,4S)-1-ацетил-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)пиперидин-4-ил)акриламид;

(25) N-((3S,4S)-3-(4-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5-метил-4,5-дигидротиазоло[5',4':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(26) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-9-((2-(диметиламино)этил)амино)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(27) N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;

(28) N-((3S,4S)-3-(9-хлор-6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(29) N-((3S,4S)-3-(9-циано-6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(30) N-((3S,4S)-3-((6-(2-хлор-5-метоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(31) N-((3S,4S)-3-((6-(2-хлор-3-метоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(32) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3-метоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид.

Согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере любого из соединений формулы (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Согласно настоящему изобретению дополнительно предложена фармацевтическая композиция, в которой массовое отношение соединения формулы (I) и указанного эксципиента составляет 0,0001-10.

Согласно настоящему изобретению предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного средства.

Согласно настоящему изобретению дополнительно предложено предпочтительное техническое решение для такого применения.

Предпочтительно данное применение служит для лечения, предупреждения или задержки появления или прогрессирования рака или метастазов рака.

Предпочтительно данное применение служит для изготовления лекарственного средства для применения в лечении заболевания, опосредованного FGFR4.

Предпочтительно данное заболевание представляет собой рак.

Предпочтительно данное раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из следующих: рак молочной железы, множественная миелома, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак желудка, рак шейки матки, рабдомиосаркома, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, плеоморфный рак легкого, рак яичника, рак пищевода, меланома, колоректальный рак, печеночно-клеточная карцинома, опухоли головы и шеи, гепатобилиарная клеточная карцинома, миелодиспластический синдром, злокачественная глиома, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, опухоль шванновских клеток, плоскоклеточная карцинома легкого, лихеноидный кератоз, синовиальная саркома, рак кожи, рак поджелудочной железы, рак яичка или липосаркома.

Предпочтительно применением является применение в качестве ингибитора FGFR4.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения или предупреждения заболевания, опосредованного FGFR4, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительно в вышеописанном способе заболевание, опосредованное FGFR4, представляет собой рак.

Предпочтительно в вышеописанном способе раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака молочной железы, множественной миеломы, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака желудка, рака шейки матки, рабдомиосаркомы, мелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, плеоморфного рака легкого, рака яичника, рака пищевода, меланомы, колоректального рака, печеночно-клеточной карциномы, опухолей головы и шеи, гепатобилиарной клеточной карциномы, миелодиспластического синдрома, злокачественной глиомы, рака предстательной железы, рака щитовидной железы, опухоли шванновских клеток, плоскоклеточной карциномы легкого, лихеноидного кератоза, синовиальной саркомы, рака кожи, рака поджелудочной железы, рака яичка или липосаркомы.

Если не утверждается иное, термины, используемые в настоящем изобретении, имеют следующие значения.

Термин "алкил" включает насыщенные углеводородные группы, имеющие прямые и разветвленные цепи или циклические группировки. Например, алкильная группа включает метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил, н-пентил, 3-(2-метил)бутил, 2-пентил, 2-метилбутил, неопентил, циклопентил, н-гексил, 2-гексил, 2-метилпентил и циклогексил, но не ограничивается ими. Аналогичным образом, C₁₋₈, как в C₁₋₈алкиле определяется для идентификации

группы, имеющей 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в линейной, разветвленной или циклической конфигурации.

"Алкенильные" и "алкинильные" группы включают алкены и алкины с прямой, разветвленной цепью или циклические. Подобным образом, "C_{2,8}алкенил" и "C_{2,8}алкинил" означает алкенильную или алкинильную группу, имеющую 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в линейной или разветвленной, или циклической конфигурации.

"Алкокси" относится к форме простых кислородных эфиров описанных ранее алкильных групп с прямой или разветвленной цепью, или циклических.

Термин "арил" в том виде, в котором он используется в данном документе, если не указано иное, относится к незамещенной или замещенной моно- или полициклической кольцевой системе, содержащей атомы углерода. Предпочтительные арилы представляют собой 6-10-членные моно- или бициклические ароматические кольцевые системы. Фенил и нафтил представляют собой предпочтительные арилы. Наиболее предпочтительным арилом является фенил.

Термин "гетероарил" относится к одновалентной группе гетероатома, образованной удалением одного атома водорода от атома углерода родительской гетероароматической кольцевой системы. Данная гетероарильная группа включает 5-7-членное ароматическое моноциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, например, 1-4 гетероатома или предпочтительно 1-3 гетероатома, и другой атом на кольце представляет собой углерод; полигетероарильное кольцо включает по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, например, 1-4 гетероатома или предпочтительно 1-3 гетероатома, а другие атомы на кольце представляют собой углерод, и по меньшей мере один из гетероатомов находится на ароматическом кольце. Особенно предпочтительными гетероарильными группами являются C₃₋₁₀гетероарильные группы, включающие пирролил, фурил, тиенил, пиридил, пиранил, пиазолил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, индолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензопиазолил, бензотриазолил, карбазолил, хинолил, изохинолинил, пуринил и аналогичные группы.

Однако в любом случае гетероарильная группа и арильная группа не пересекаются друг с другом или не содержат друг друга. Таким образом, согласно описанному выше определению, при конденсации по меньшей мере одного ароматического кольца, содержащего только атомы углерода, с гетероциклической группой получают гетероарильную группу вместо арильной группы.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной циклической группе без ароматичности. Согласно конкретному уровню насыщения используются термины "циклоалкил", "циклоалкенил" или "циклоалкинил" соответственно. Показательные циклоалкильные группы включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан или циклогексен и тому подобные, но не ограничиваются ими. В частности, циклоалкильная группа может представлять собой C₃₋₁₀циклоалкильную группу, такую как C₃₋₆циклоалкильная группа.

"Гетероциклил" относится к насыщенной или ненасыщенной циклической группе без ароматичности, и где один или более чем один атом углерода (и присоединенные атомы водорода) могут быть замещены одинаковыми или разными гетероатомами и соответствующими атомами водорода соответственно. Типичный гетероатом, который замещает атомы углерода, включает N, P, O, S и Si, но не ограничивается ими. Термины "гетероциклоалкил" или "гетероцикленил" используются, соответственно, когда необходимо описать конкретную степень насыщения. Соответствующие гетероциклильные группы включают эпоксисоединения, имидазолидины, морфолин, пиперазин, пиперидин, пиазолидин, пирролидин, хинуклидин, тетрагидрофуран или тетрагидропиран и тому подобные, но не ограничиваются ими. Замещенная гетероциклильная группа также включает кольцевую систему, замещенную по меньшей мере одним заместителем, содержащим кислород (=O) или оксид (-O-), такую как пиперидин-азот-оксид, морфолинил-азот-оксид, 1-оксо-1-тиоморфолинил и 1-диоки-1-тиоморфолинил.

Однако в любом случае гетероциклоалкильная группа и циклоалкильная группа не пересекаются друг с другом или не содержат друг друга. Таким образом, согласно приведенному выше определению, если по меньшей мере одно карбоциклическое кольцо конденсируется с гетероциклоалкильной группой с образованием ди-, поли- или спирокольца, оно все еще будет определяться как гетероциклоалкильная группа.

Кроме того, при конденсации гетероарила с гетероциклилом с образованием ди-, поли- или спирокольца, оно будет определяться как гетероциклил вместо гетероарила.

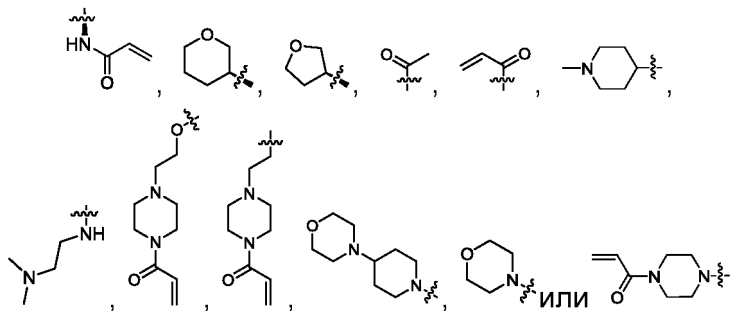
Термин "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I). Предпочтительный галоген относится к фтору, хлору и бромю.

Термин "галоген-" относится к группе фтор-, хлор-, бром- или йод-. Предпочтительный галоген-относится к фтор- и хлор-.

Термин "замещенный" относится к тому, что каждый один или более чем один атом водорода в группе замещен одинаковыми или разными заместителями. Типичные заместители включают галоген, amino, гидроксильный, оксо, карбонильный, циано, алкил, алкокси, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, алкилпиперазин, морфолинил, но не ограничиваются ими. В некоторых воплощениях данные

заместители включают F, Cl, CN, amino, гидроксильный, циано, метил, трифторметил, циклопропил, фе-

нил, диметиламино,



но не ограничиваются ими.

Всякий раз когда термин "алкил" или "арил" или его префиксный корень появляется в названии заместителя (как, например, алкильная группа или диалкиламино группа), данные заместители следует определять согласно вышеупомянутым терминам "алкил" и "арил". Точно определенное число атомов углерода (например, C₁₋₆) будет независимо представлять число атомов углерода в алкильной группировке или алкильной группировке в большем заместителе (где алкильная группа находится в префиксном корне).

Термин "соединение" в том виде, в котором он используется в данном документе, включает соединение формулы (I) и все его фармацевтически приемлемые формы. Данные фармацевтически приемлемые формы включают соли, сольваты, нековалентные комплексы, хелаты или их пролекарства, или любую смесь всех из приведенных выше.

Фраза "фармацевтически приемлемый" означает то, что он является хорошо известным для применения у животных, в частности, для применения у человека.

Термин "композиция" в том виде, в котором он используется в настоящем изобретении, включает продукты, содержащие точно определенное количество конкретного компонента, а также любой продукт, происходящий прямо или опосредованно из конкретного количества конкретного компонента. Следовательно, фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента и способ ее получения представляют собой содержание настоящего изобретения.

Фраза "терапевтически эффективное количество" означает то, что при введении соединения субъекту для лечения и предупреждения и/или ингибирования по меньшей мере одного клинического состояния заболевания, состояния, симптома, показания и/или дискомфорта, вводится достаточная доза для получения определенного эффекта по лечению заболевания, состояния, симптома, показания или дискомфорта. Конкретное "эффективное терапевтическое количество" может варьировать, в зависимости от соединения, пути введения, возраста пациента, массы пациента, типа заболевания или дискомфорта, которые лечат, симптомов и тяжести и тому подобного. При любых обстоятельствах когда это возможно, подходящая дозировка будет очевидной специалистам в данной области и может быть определена традиционным экспериментированием.

Соединения по настоящему изобретению также могут присутствовать в виде фармацевтически приемлемых солей. Для применения в медицине соли соединений по данному изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Формы фармацевтически приемлемой соли включают фармацевтически приемлемые кислые/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемая кислая/анионная соль обычно принимает форму, в которой основной азот протонируется неорганической или органической кислотой. Показательные органические или неорганические кислоты включают соляную, бромистоводородную, йодистоводородную, перхлорную, серную, азотную, фосфорную, уксусную, пропионовую, гликолевую, молочную, янтарную, малеиновую, фумаровую, яблочную, винную, лимонную, бензойную, миндальную, метансульфоновую, гидроксизансульфоновую, бензолсульфоновую, щавелевую, памоевую, 2-нафталинсульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексансульфаминовую, салициловую, сахариную или трифторуксусную. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают соли алюминия, кальция, хлорпрокаина, холина, диэтанолamina, этилендиамина, лития, магния, калия, натрия и цинка, но не ограничиваются ими.

Настоящее изобретение включает в пределах его объема пролекарства соединений по данному изобретению. В общем, такие пролекарства будут функциональными производными соединений, которые легко превращаются *in vivo* в требующееся соединение. Таким образом, в способах лечения по настоящему изобретению термин "введение" должен охватывать лечение разных описанных расстройств с использованием конкретно раскрытого соединения или с использованием соединения, которое может не быть конкретно раскрыто, но которое превращается в конкретное соединение *in vivo* после введения субъекту. Традиционные методики выбора и получения подходящих производных пролекарств описываются, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Подразумевается то, что определение любого заместителя или переменной в конкретном положе-

нии в молекуле является независимым от его определений где-нибудь еще в данной молекуле. Понятно то, что заместители и картины замещения на соединениях по данному изобретению могут быть выбраны обычным специалистом в данной области для предложения соединений, которые являются химически стабильными и которые могут быть легко синтезированы посредством методик, известных в данной области, а также способами, изложенными в данном документе.

При существовании соединения формулы I и его фармацевтически приемлемых солей в виде сольватов или полиморфных форм, настоящее изобретение включает любые возможные сольваты и полиморфные формы. Тип растворителя, который образует сольват, не является конкретно ограниченным, при условии, что данный растворитель является фармакологически приемлемым. Например, можно использовать воду, этанол, пропанол, ацетон или тому подобное.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. Когда соединение по настоящему изобретению является кислотным, соответствующая ему соль может быть с удобством получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включающих неорганические основания и органические основания. Соли, полученные из таких неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди ((II) и (I)), железа (III), железа (II), лития, магния, марганца ((IV) и (II)), калия, натрия, цинка и подобные соли. Особенно предпочтительными являются соли аммония, кальция, марганца, калия и натрия. Соли, происходящие из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, а также циклических аминов и замещенных аминов, таких как встречающиеся в природе и синтезированные замещенные амины. Другие фармацевтически приемлемые органические нетоксичные основания, из которых могут быть образованы соли, включают ионообменные соли, такие как, например, аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабаин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и тому подобные.

Когда соединение по настоящему изобретению является основным, соответствующая ему соль может быть с удобством получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включающих неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают, например, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, соляную, изэтионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, памоевую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, п-толуолсульфоновую кислоты и тому подобные. Предпочтительными кислотами являются лимонная, бромистоводородная, муравьиная, соляная, малеиновая, фосфорная, серная и винная кислоты. Особенно предпочтительными кислотами являются муравьиная и соляная кислота. Поскольку соединения формулы I предназначены для фармацевтического применения, они предпочтительно представляются в по существу чистой форме, например, по меньшей мере на 60% чистыми, более подходящим образом, по меньшей мере на 75% чистыми, в особенности по меньшей мере на 98% чистыми (% выражаются на основе мас./мас.).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают соединение, представленное формулой I (или его фармацевтически приемлемую соль), в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемый носитель и возможно другие терапевтические ингредиенты или адъюванты. Данные композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного и парентерального (включающего подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя самый подходящий путь в любом данном случае будет зависеть от конкретного хозяина, природы и тяжести состояний, против которых вводится данный активный ингредиент. Фармацевтические композиции могут быть с удобством представлены в стандартной лекарственной форме и получены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики.

На практике соединения, представленные формулой I, или пролекарство, или метаболит, или его фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть объединены в качестве активного ингредиента в тесной смеси с фармацевтическим носителем согласно традиционным методикам приготовления фармацевтических композиций. Данный носитель может принимать широкий спектр форм, в зависимости от желательной формы препарата для введения, например, перорального или парентерального (включая внутривенное). Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в виде дискретных единиц, подходящих для перорального введения, таких как капсулы, крахмальные облатки или таблетки, причем каждая содержит заданное количество активного ингредиента. Кроме того, данные композиции могут быть представлены в виде порошка, в виде гранул, в виде раствора или в виде суспензии в водной жидкости, в виде неводной жидкости, в виде эмульсии типа "масло в воде" или в виде жидкой эмульсии типа "вода в масле". Помимо обычных лекарственных форм, изложенных выше, соединение, представленное формулой I или его фармацевтически приемлемая соль также могут вводиться средствами и/или устройствами доставки с контролируемым высвобождением. Данные композиции могут быть получены любым из способов фармацевтики. В об-

щем, такие способы включают стадию приведения активного ингредиента в ассоциацию с носителем, который содержит один или более чем один необходимый ингредиент. В общем, данные композиции получают однородным и тщательным смешиванием активного ингредиента с жидкими носителями или мелко разделенными твердыми носителями, или и теми, и другими. Данный продукт затем можно с удобством формовать в желательную форму представления.

Таким образом, фармацевтические композиции по данному изобретению могут включать фармацевтически приемлемый носитель и соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы I. Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли также могут быть включены в фармацевтические композиции в комбинации с одним или более чем одним другим терапевтически активным соединением.

Используемый фармацевтический носитель может представлять собой, например, твердое вещество, жидкость или газ. Примеры твердых носителей включают такие как лактоза, гипсовый порошок, сахароза, тальк, желатин, агар, пектин, аравийская камедь, стеарат магния, стеариновая кислота, маннит, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, неорганические соли, крахмал, прежелатинизированный крахмал, порошковый сахар и тому подобные. Примерами жидких носителей являются сахарный сироп, арахисовое масло, оливковое масло и вода. Примеры газообразных носителей включают диоксид углерода и азот. При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы можно использовать любые удобные фармацевтические среды. Например, для образования жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, можно использовать воду, гликоли, масла, спирты, корригенты, консерванты, красители и тому подобное; тогда как для образования твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, можно использовать такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие средства, смазки, связывающие вещества, разрыхлители и тому подобное. Из-за легкости их введения таблетки и капсулы являются предпочтительными пероральными лекарственными формами, при этом используются твердые фармацевтические носители. Возможно таблетки могут быть покрыты стандартными водными или неводными методиками.

Таблетка, содержащая соединения или композицию по данному изобретению, может быть получена прессованием или отливкой, возможно с одним или более чем одним вспомогательным ингредиентом или адьювантом. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием в подходящей установке активного ингредиента в свободно сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, возможно в смеси со смазкой, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим средством. Отлитые таблетки могут быть получены отливкой в подходящей установке смеси порошкового соединения или композиции, увлажненных инертным жидким разбавителем. Каждая таблетка предпочтительно содержит от примерно 0,01 мг до примерно 5 г активного ингредиента, и каждая крахмальная облатка или капсула предпочтительно содержит от примерно 0,1 мг до примерно 0,5 г активного ингредиента. Например, препарат, предназначенный для перорального введения человеку, может содержать от примерно 0,1 мг до примерно 0,5 г активного средства, приготовленного с подходящим и удобным количеством вещества-носителя, которое может варьировать от примерно 5 до примерно 99,99 процентов от всей композиции. Стандартные лекарственные формы обычно будут содержать от примерно 0,1 мг до примерно 0,5 г активного ингредиента, типично 0,1 мг, 0,2 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг или 500 мг.

Подходящие для парентерального введения фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены в виде растворов или суспензий активных соединений в воде. Может быть включено подходящее поверхностно-активное вещество, такое как, например, натрия лаурилсульфат, полисорбат-80 (Tween-80), полиоксиэтилен, гидрогенизированное касторовое масло, полочсамер. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Кроме того, может быть включен консервант для предупреждения вредоносного роста микроорганизмов.

Подходящие для инъекционного применения фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают стерильные водные растворы или дисперсии. Кроме того, данные композиции могут находиться в виде стерильных порошков для немедленного приготовления перед приемом таких стерильных инъеклируемых растворов или дисперсий. Во всех случаях конечная инъеклируемая форма должна быть стерильной и должна эффективно течь для легкого отбора шприцем. Данные фармацевтические композиции должны быть стабильными при условиях изготовления и хранения; таким образом, они предпочтительно должны предохраняться против загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может быть растворителем или диспергирующей средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительные масла и их подходящие смеси.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в подходящей форме для местного применения, такой как, например, аэрозоль, крем, мазь, лосьон, присыпка или тому подобное. Кроме того, данные композиции могут находиться в подходящей форме для применения в чрескожных устройствах. Данные препараты можно получать с использованием соединения, представленного формулой I по данному изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, посредством традиционных способов переработки. В качестве примера, крем или мазь получают смешиванием гидрофильного

вещества и воды вместе с от примерно 5% мас., до примерно 50% мас., соединения с получением крема или мази, имеющей желательную консистенцию.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут находиться в подходящей форме для ректального введения, где носитель является твердым веществом. Предпочтительным является то, что данная смесь образует однодозовые суппозитории. Подходящие носители включают масло какао и другие вещества, обычно используемые в данной области. Данные суппозитории могут с удобством образоваться посредством исходного смешивания композиции с размягченными или расплавленными носителями, с последующим охлаждением и формовкой в формах.

Помимо вышеупомянутых ингредиентов-носителей описанные выше фармацевтические препараты могут включать, по обстоятельствам, один или более чем один дополнительный ингредиент-носитель, такой как разбавители, буферы, корригенты, связывающие вещества, поверхностно-активные средства, загустители, смазки, консерванты (включая антиоксиданты) и тому подобное. Кроме того, могут быть включены другие адьюванты для того, чтобы сделать препарат изотоничным крови намеченного реципиента. Композиции, содержащие соединение, описанное Формулой I, или его фармацевтически приемлемые соли, также могут быть получены в виде порошка или жидкого концентрата.

Примеры

Для того, чтобы быть яснее, настоящее изобретение дополнительно иллюстрируется следующими примерами. Следующие примеры предназначены для иллюстрации конкретных воплощений настоящего изобретения для того, чтобы специалисты в данной области поняли настоящее изобретение, но не для ограничения объема патентной охраны настоящего изобретения. В примерах настоящего изобретения методики или способы, если прямо не утверждается иное, представляют собой традиционные в данной области методики или способы.

Если не указано иное, все части и процентные доли по изобретению рассчитываются по массе, температуры приводятся в градусах Цельсия (°C).

В данных примерах использовали следующие сокращения:

АТФ: адениннуклеозидтрифосфат;

(Вос)₂О: ди-трет-бутилдикарбонат;

DCM: дихлорметан;

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин;

DMAP: 4-диметиламинопиридин;

DMF: N,N-диметилформамид;

DMSO: диметилсульфоксид;

EA: этилацетат;

НСООEt: этилформиат;

НОAc: уксусная кислота;

КОAc: ацетат калия;

ЖХ-МС: жидкостный хроматограф - масс-спектрометр;

m-CPBA или mCPBA: m-хлорпербензойная кислота;

MeMgBr: метилмагния бромид;

MeOH: метанол;

PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂: комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия дихлорметана;

Pd(OAc)₂: палладия(II) ацетат;

Pd(PPh₃)₄: тетра(трифенилфосфин)палладий;

Комн. темп.: комнатная температура;

ч: час;

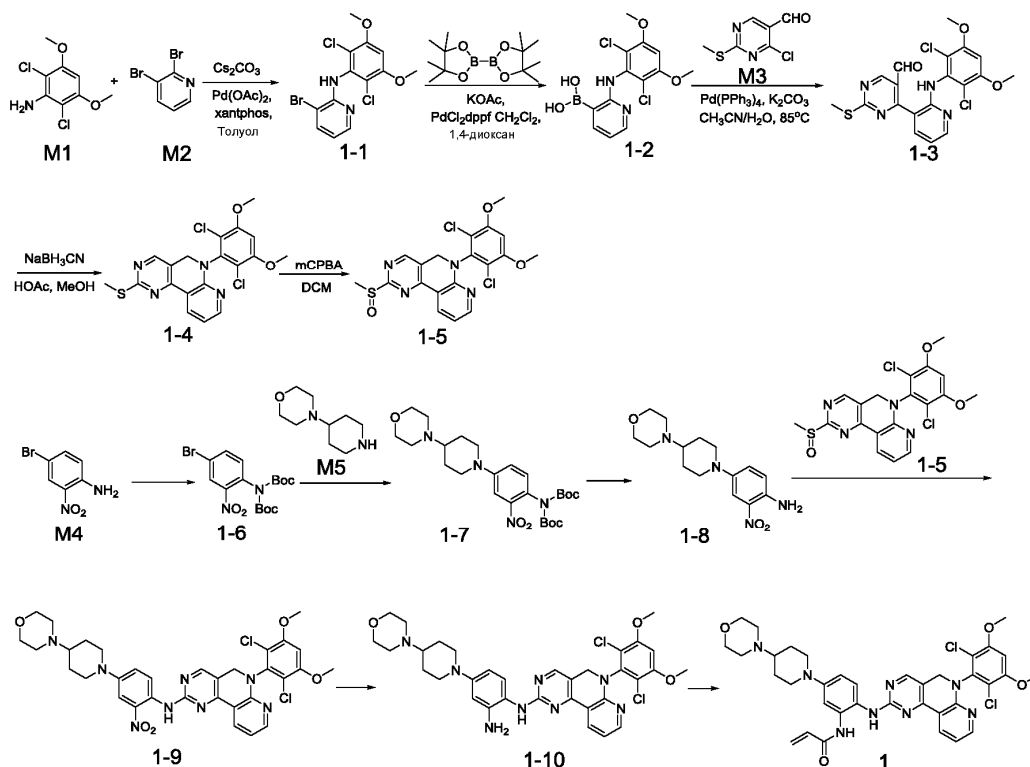
TEA: триэтиламин;

THF: тетрагидрофуран;

ТСХ: тонкослойная хроматография;

Xant-phos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

Пример 1: получение N-(2-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)-5-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)акриламида.



Стадия 1: получение соединения 1-1.

M1 (0,85 г), M2 (0,91 г), Cs₂CO₃ (2,49 г), Pd(OAc)₂ (0,09 г), Xant-phos (0,44 г) растворяли в толуоле (40 мл) и подвергали взаимодействию при 115°C в течение 5 ч под защитой N₂. ЖХ-МС показал то, что реакция была завершена. Осуществляли концентрирование при пониженном давлении, остаток растворяли в воде, экстрагировали DCM, органический слой последовательно промывали водой, насыщенным рассолом, концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя гексаном:дихлорметаном (1:5), с получением 1,28 г соединения 1-1 в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H⁺] 376,9.

Стадия 2: получение соединения 1-2.

Соединение 1-1 (1,25 г), пинакола диборат (0,91 г), KOAc (1,20 г) и PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (0,14 г) растворяли в 1,4-диоксане (40 мл) и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 15 ч под защитой N₂. ЖХ-МС показал то, что реакция была завершена. Осуществляли концентрирование при пониженном давлении, остаток растворяли в воде, экстрагировали EA, органический слой последовательно промывали водой, насыщенным рассолом, концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя дихлорметаном:метанолом (30:1), с получением 1,07 г соединения 1-2 в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H⁺] 343,0.

Стадия 3: получение соединения 1-3.

Соединение 1-2 (1,03 г), M3 (0,57 г), K₂CO₃ (0,83 г) и Pd(PPh₃)₄ (0,35 г) растворяли в 35 мл ацетонитрила/12 мл воды и подвергали взаимодействию при 85°C в течение 4,5 ч под защитой N₂. ЖХ-МС показал то, что реакция была завершена. Осуществляли концентрирование при пониженном давлении, остаток растворяли в воде, экстрагировали DCM, органический слой последовательно промывали водой, насыщенным рассолом, концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя дихлорметаном:метанолом (200:1), с получением соединения 1-3 (0,93 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H⁺] 451,0.

Стадия 4: получение соединения 1-4.

Соединение 1-3 (0,92 г), уксусную кислоту (0,19 г) и циано натрия боргидрид (0,20 г) растворяли в метаноле (25 мл) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 14 ч под защитой N₂. ЖХ-МС показал то, что реакция была завершена. Осуществляли концентрирование при пониженном давлении, остаток растворяли в воде, насыщенном водном растворе Na₂CO₃ и DCM, дважды экстрагировали DCM, органический слой объединяли и последовательно промывали водой и насыщенным рассолом, концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя DCM:CH₃OH (100:1), с получением соединения 1-4 (0,39 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H⁺] 434,9.

Стадия 5: получение соединения 1-5.

Соединение 1-4 (0,35 г) растворяли в DCM (25 мл), медленно добавляли mCPBA (85%) (0,36 г) при

условиях водяной бани со льдом, после добавления естественным образом нагревали до комнатной температуры и подвергали взаимодействию в течение 7 ч. ЖХ-МС показал то, что реакция была завершена. Реакционный раствор дважды промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , органические слои объединяли, промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 в течение 1 ч, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 1-5 (0,39 г) в виде оранжево-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 451,0.

Стадия 6: получение соединения 1-6.

В раствор соединения М4 (10,85 г) медленно добавляли при перемешивании DMAP (1,22 г), триэтиламин (17,4 мл) в тетрагидрофуране (250 мл), $(\text{Voc})_2\text{O}$ (24,01 г), растворенный в тетрагидрофуране (40 мл), после добавления данную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч под защитой N_2 . ТСХ показала то, что реакция была почти завершена. Концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в воде, экстрагировали DCM, органический слой последовательно промывали водой, насыщенным рассолом, концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя гексаном:этилацетатом (5:1), с получением соединения 1-6 (20,18 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 417,1.

Стадия 7: получение соединения 1-7.

Соединение 1-6 (3,02 г), М5 (1,13 г), Cs_2CO_3 (5,36 г), $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,60 г), Xant-phos (0,76 г) растворяли в толуоле (50 мл) и подвергали взаимодействию при 110°C в течение 14 ч под защитой N_2 . ЖХ-МС показал то, что реакция была завершена. Осуществляли концентрирование при пониженном давлении, остаток растворяли в воде, экстрагировали DCM, органический слой последовательно промывали водой, насыщенным рассолом, концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя DCM:MeOH (40:1), с получением соединения 1-7 (2,20 г) в виде красно-коричневого липкого вещества.

ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 507,1.

Стадия 8: получение соединения 1-8.

В раствор соединения 1-7 (2,20 г) в DCM (30 мл) медленно добавляли трифторацетат (20 мл), проводили взаимодействие при комнатной температуре в течение 2 ч, pH остатка доводили до 8~9 с использованием насыщенного водного раствора NaHCO_3 , экстрагировали DCM, промывали водой и насыщенным рассолом, органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 в течение 1 ч, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1,20 г) в виде красно-коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 307,1.

Стадия 9: получение соединения 1-9.

Соединение 1-8 (307 мг), соединение 1-5 (451 мг) растворяли в безводном DMF (10 мл), медленно добавляли трет-бутоксид калия (169 мг) при -10°C , после добавления данную смесь подвергали взаимодействию в течение 2 ч после естественного нагревания до комнатной температуры. ЖХ-МС показал то, что реакция была завершена. Реакцию гасили водой, экстрагировали EA, органический слой последовательно промывали водой и насыщенным рассолом, концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя дихлорметаном:метанолом (40:1), с получением соединения 1-9 (200 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 693,1.

Стадия 10: получение соединения 1-10.

Раствор соединения 1-9 (0,20 г), порошка восстановленного железа (0,13 г), хлорида аммония (0,13 г) в этаноле (30 мл) и воде (6 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч под защитой N_2 . ЖХ-МС показал завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали без охлаждения, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя DCM:MeOH (9:1), с получением соединения 1-10 (0,16 г) в виде оранжево-желтого твердого вещества.

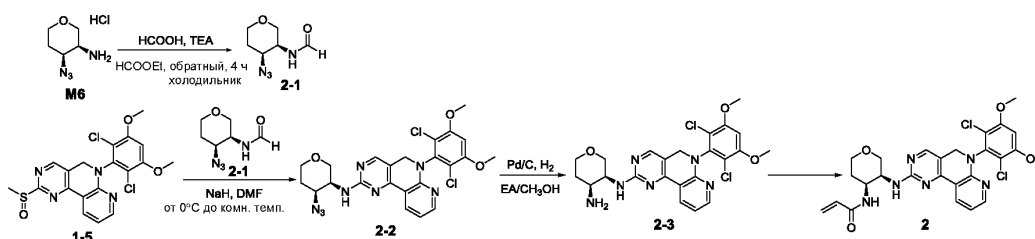
ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 663,1.

Стадия 11: получение соединения 1.

В раствор соединения 1-10 (100 мг) в DCM (8 мл) добавляли триметиламин (0,1 мл), и затем медленно добавляли акриловый хлорид при -10°C , проводили взаимодействие в данной реакционной смеси при такой температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показал то, что реакция была почти завершена, данную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , слой DCM последовательно промывали водой и насыщенным рассолом, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной TLC, элюируя DCM:MeOH (10:1), с получением соединения 1 (43 мг) в виде оранжево-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 717,2.

Пример 2: получение N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-c][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламида.



Стадия 1: получение соединения 2-1.

M6 (3,57 г), TEA (6,2 мл) и муравьиную кислоту (88%) (2,09 г) растворяли в этилформиате (100 мл), данную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. ТСХ показала завершение реакции. Осуществляли концентрирование при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате, органический слой последовательно промывали небольшим количеством воды и насыщенным рассолом, концентрировали с получением соединения 2-1 (3,49 г) в виде беловатого твердого вещества, которое непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

Стадия 2: получение соединения 2-2.

В раствор соединения 2-1 (90 мг) в безводном DMF (2 мл), медленно добавляли NaH (60%) (42 мг) в условиях ледяной солевой бани, осуществляли взаимодействие в данной реакционной смеси при такой температуре в течение 40 мин, и затем добавляли соединение 1-5 (239 мг), после добавления данную реакционную смесь нагревали до комн. темп. и осуществляли взаимодействие в течение 40 мин. ЖХ-МС показал завершение реакции. Данную реакционную смесь гасили водой, органический слой последовательно промывали водой и насыщенным рассолом, концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя DCM:CH₃OH (40:1), с получением соединения 2-2 (139 мг) в виде оранжево-желтого липкого вещества. ЖХ-МС [M+H⁺] 529,1.

Стадия 3: получение соединения 2-3.

Смесь соединения 2-2 (135 мг) и 10% Pd/C (50 мг) в EA/CH₃OH (15 мл/10 мл) подвергали взаимодействию при 30°C в течение 2 ч в условиях H₂. Осуществляли фильтрацию, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта - соединения 2-3 (132 мг) - в виде оранжево-желтого липкого вещества, которое непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

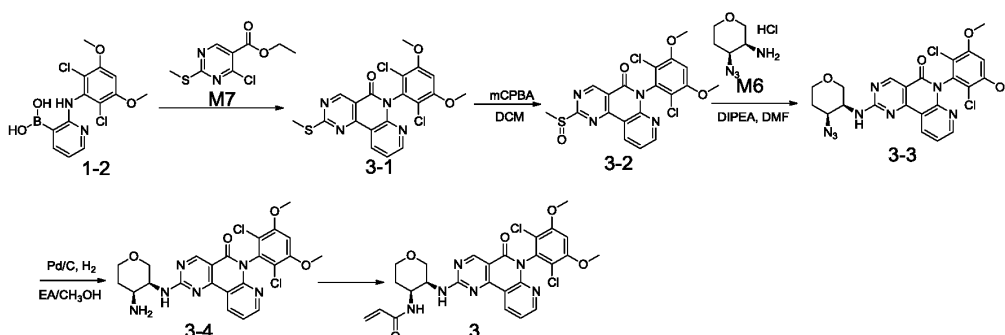
ЖХ-МС [M+H⁺] 503,1.

Стадия 4: получение соединения 2.

В раствор соединения 2-3 (130 мг) в DCM (8 мл) добавляли триметиламин (0,12 мл), медленно добавляли акриловый хлорид (23 мг) при -20°C, проводили взаимодействие в данной реакционной смеси при такой температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показал завершение реакции, осуществляли гашение насыщенным водным раствором NaHCO₃, слой DCM последовательно промывали водой и насыщенным рассолом, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали толстой препаративной ТСХ, элюируя DCM/MeOH (40:1), с получением соединения 2 (41 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H⁺] 557,1.

Пример 3: получение N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5-оксо-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламида.



Стадия 1: получение соединения 3-1.

Соединение 3-1 получали с использованием способа, аналогичного показанному на стадии 3 примера 1, 4-хлор-2-метилтиопиримидин-5-этилкарбоксилат (M7) заменял M3 в качестве исходного вещества для получения соединения 3-1.

ЖХ-МС [M+H⁺] 449,0.

Стадия 2: получение соединения 3-2.

Соединение 3-2 получали с использованием способа, аналогичного описанному на стадии 5 примера 1. ЖХ-МС [M+H⁺] 464,9.

Стадия 3: получение соединения 3-3.

Соединение 3-2 (780 мг), M6 (300 мг), DIPEA (1,26 мл) и DMF (8 мл) последовательно добавляли в запаянную пробирку и подвергали взаимодействию при 80°C в течение 2 ч. Осуществляли гашение водой, экстрагировали EA, четыре раза промывали насыщенным рассолом, концентрировали и очищали колоночной хроматографией, элюируя DCM/MeOH (100:1) с получением соединения 3-3 в виде оранжево-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H⁺] 543,0.

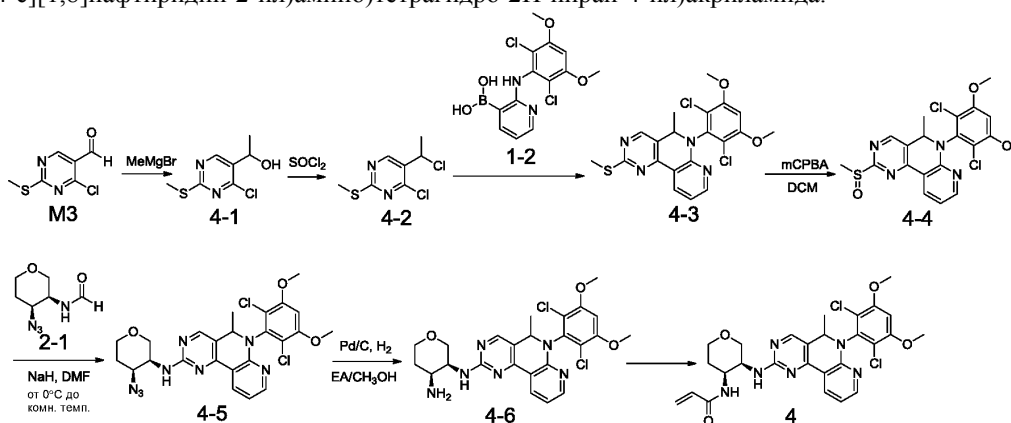
Стадия 4: получение соединения 3-4.

Соединение 3-4 получали с использованием способа, аналогичного описанному на стадии 3 примера 2. ЖХ-МС [M+H⁺] 517,1.

Стадия 5: получение соединения 3.

Соединение 3 получали с использованием способа, аналогичного описанному на стадии 4 примера 2. ЖХ-МС [M+H⁺] 571,5.

Пример 4: получение N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5-метил-5,6-дигидропиридино[5,4-c][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламида.



Стадия 1: получение соединения 4-1.

M3 (3,77 г) растворяли в безводном THF (100 мл), медленно добавляли метилмагния бромид (1M в THF) (1,2 мл) в условиях водной бани со льдом (меньше 5°C) и продолжали взаимодействие в течение 1 ч при той же самой температуре. ЖХ-МС показал завершение реакции. Данную реакцию гасили раствором водного хлорида аммония, экстрагировали DCM, органический слой последовательно промывали водой и насыщенным рассолом, концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя DCM:CH₃OH (50:1), с получением соединения 4-1 (3,72 г) в виде желтой жидкости.

ЖХ-МС [M+H⁺] 205,4.

Стадия 2: получение соединения 4-2.

Соединение 4-1 (2,05 г) растворяли в дихлорметане (20 мл), медленно добавляли тионилхлорид (3,63 мл) в условиях водной бани со льдом (меньше 5°C), после добавления продолжали осуществление взаимодействия в течение 2 ч при той же самой температуре. ЖХ-МС показал завершение реакции. Реакционный раствор добавляли в перемешиваемую смесь лед-вода (1 л), дважды экстрагировали дихлорметаном, органические слои объединяли, последовательно промывали водой и насыщенным рассолом, остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя гексаном:дихлорметаном (3:1), с получением соединения 4-2 в виде светло-желтой жидкости. ЖХ-МС [M+H⁺] 223,3.

Стадия 3: получение соединения 4-3.

Соединение 4-3 получали с использованием способа, аналогичного описанному на стадии 3 примера 1, соединение 4-2 заменяло M3 в качестве исходного вещества.

ЖХ-МС [M+H⁺] 449,0.

Стадия 4: получение соединения 4-4.

Соединение 4-4 получали с использованием способа, аналогичного описанному на стадии 5 примера 1. ЖХ-МС [M+H⁺] 465,0.

Стадия 5: получение соединения 4-5.

Соединение 4-5 получали с использованием способа, аналогичного описанному на стадии 2 примера 2. ЖХ-МС [M+H⁺] 543,0.

Стадия 6: получение соединения 4-6.

Соединение 4-6 получали с использованием способа, аналогичного описанному на стадии 3 примера 2. ЖХ-МС [M+H⁺] 517,1.

Стадия 7: получение соединения 4.

Соединение 4 получали с использованием способа, аналогичного описанному на стадии 4 примера 2.

ЖХ-МС [M+H⁺] 571,1.

Соединения в табл. 1 могут быть получены с использованием способа, аналогичного описанному в

вышеупомянутых примерах с другими исходными веществами и подходящими реактивами. Например,







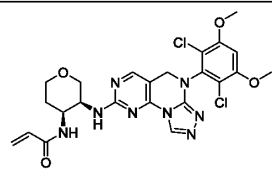
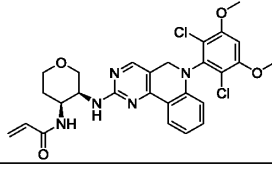
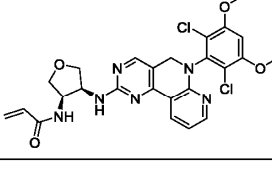
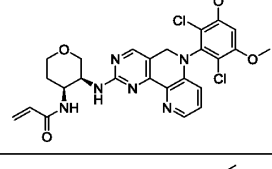
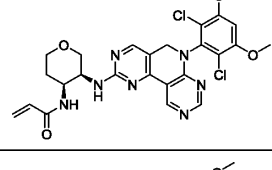
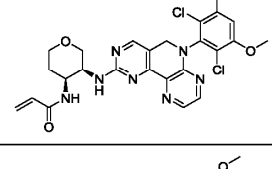
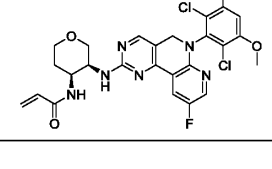
при замене M2 в примере 1 на , , , ,  ИЛИ , может быть получено соединение 12, 13, 15, 16, 28 или 29 со ссылкой на способ получения примера 2.

Таблица 1

№ прим.	Химическая структура	Химическое название	ЖХ-МС [M+H ⁺]
5		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-е][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	547,1
6		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с]хинолин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	556,1
7		<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидрофуран-3-ил)акриламид	543,7
8		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,5]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	557,1
9		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[2,3- <i>d</i> :4,5- <i>d'</i>]дипиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	558,0
10		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[2',3':5,6]пиридо[4,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	558,0
11		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-9-фтор-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	575,7

12		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-10-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	571,7
13		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	571,7
14		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	537,7
15		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-8-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	571,7
16		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-9-(трифторметил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	625,6
17		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6'-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-6' <i>H</i> -спиро[циклопропан-1,5'-пиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин]-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	583,1
18		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)pyrimидо[4,5- <i>f</i>][1,7]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	555.1
19		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5-метил-5,6-дигидроотиено[3',4':5,6]пиридо[4,3-с]пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	576,2

20		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-6 <i>H</i> -пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	558,1
21		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2-хлор-5-метоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4- <i>c</i>][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	493,1
22		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-6,9,10,11-тетрагидро-5 <i>H</i> -[1,4]оксазино[2,3- <i>b</i>]пиримидо[4,5- <i>f</i>][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	614,1
23		<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-((10-(2-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)этокси)-6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4- <i>c</i>][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)терагидрофуран-3-ил)акриламид	725,2
24		<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-ацетил-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4- <i>c</i>][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)пиперидин-4-ил)акриламид	598,1
25		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((4-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5-метил-4,5-дигидротиазоло[5',4':5,6]пиридо[4,3- <i>d</i>]пиримидин-8-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	577,1
26		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-9-((2-(диметиламино)этил)амино)-5,6-дигидропиримидо[5,4- <i>c</i>][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	643,2
27		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4- <i>c</i>][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	639,2

28		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((9-хлор-6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	591,6
29		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((9-циано-6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	582,8
30		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2-хлор-5-метоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	507,2
31		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2-хлор-3-метоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	507,2
32		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3-метоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	541,1
33		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[2,3-с]пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	543,1
34		<i>N</i> -(3-((9-хлор-6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5-оксо-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)акриламид	605,9

Данные ЯМР (ядерный магнитный резонанс) соединений 13, 14, 16, 28 и 32 являются следующими:

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 500 МГц) δ (млн⁻¹) 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.57 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6.19 (br, 1H), 6.05-6.01 (m, 1H), 5.49 (br, 1H), 4.76 (d, J=14,0 Гц, 1H), 4.71 (d, J=14,0 Гц, 1H), 4.43 (br, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.91-3.72 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 1H). (соединение 13);

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ (млн⁻¹) 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.04 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.18 (d, J=17,1 Гц, 1H), 5.90 (dd, J=16,7, 10,9 Гц, 1H), 5.80 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.49 (d, J=10,1 Гц, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.98 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (d, J=11,8 Гц, 1H), 3.61 (t, J=12,0 Гц, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (d, J=12,4 Гц, 1H), 1.87 (tt, J=12,3, 6,3 Гц, 1H). (соединение 14);

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ (млн⁻¹) 8.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.17 (d, J=17,0 Гц, 1H), 5.91 (t, J=10,9 Гц, 2H), 5.51 (d, J=10,1 Гц, 1H), 4.87 (d, J=15,9 Гц, 2H), 4.49 (br, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.73 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3.60 (t, J=11,7 Гц, 1H), 2.14-1.96 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H). (соединение 16);

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ (млн⁻¹) 8.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.72 (br, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.91 (dd, J=16,6 Гц, 10,5 Гц, 1H), 5.11 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5.53 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.47 (br, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.72 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3.60 (t, J=12,0 Гц, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H). (соединение 28);

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ (млн⁻¹) 9.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6.95 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6.22 (d, J=17,0 Гц, 1H), 6.06 (dd, J=17,0, 10,4 Гц, 1H), 5.61 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4.88-4.72 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.31 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (d,

J=12,3 Гц, 1Н), 3.58 (t, J=11,3 Гц, 1Н), 2.29 (s, 3Н), 2.26-1.95(m, 1Н), 1.84-1.77 (m, 1Н). (соединение 32).

Фармакологический анализ.

Пример А: анализ киназы.

Влияние соединений по настоящему изобретению на активность тирозинкиназы FGFR4 оценивали с использованием эксперимента по выявлению киназы *in vitro*. В данном эксперименте использовали анализ сдвига подвижности, а флуоресцентно меченый полипептид использовали в качестве субстрата, причем данный субстрат превращался в продукт под действием фермента в данной реакционной системе, и его заряд также соответственно изменялся. В данном способе может применяться различие между зарядом субстрата и продукта для их разделения и затем выявления их по отдельности.

Экспериментальная процедура.

(1) Получение соединения.

Раствор соединения в ДМСО (300 мкМ) разводили до 100-кратной конечной концентрации раствора в ДМСО в 384-луночном планшете, с 3-кратным разведением, 250 нл соединения со 100-кратной конечной концентрацией переносили на целевой планшет OptiPlate-384F посредством дозатора Echo 550. Конечная концентрация соединения составляла 3000 нМ, 1000 нМ, 333,3 нМ, 111,1 нМ, 37,04 нМ, 12,35 нМ, 4,115 нМ, 1,372 нМ, 0,4572 нМ, 0,1524 нМ, причем соединение и фермент инкубировали в течение 60 мин;

(2) Киназная реакция.

Готовили 1× киназный буфер, использовали данный 1× киназный буфер для получения 2,5-кратной конечной концентрации раствора киназы, 10 мкл 2,5-кратной конечной концентрации раствора киназы добавляли в лунку соединения и лунку позитивного контроля, соответственно, и 10 мкл 1× киназного буфера добавляли в лунку негативного контроля. После центрифугирования данный реакционный планшет встряхивали, осуществляли в нем смешивание и инкубацию при комнатной температуре в течение 60 мин, готовили смесь 25/15-кратной конечной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) и субстрата киназы 22 с 1× киназным буфером. Добавляли 15 мкл 25/15-кратной конечной концентрации смешанного раствора АТФ и субстрата для начала реакции, 384-луночный планшет центрифугировали, осуществляли перемешивание и затем инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин, добавляли 30 мкл останавливающего выявляющего раствора для остановки киназной реакции, и показатель превращения считывали с использованием ридера Caliper EZ после центрифугирования и смешивания;

(3) Анализ данных.

Формула расчета:

$$\text{показатель ингибирования}\% = \frac{\% \text{ превращения макс} - \% \text{ превращения образец}}{\% \text{ превращения макс} - \% \text{ превращения мин}} * 100$$

где % превращения образец представлял собой показатель превращения образца; % превращения мин представлял собой среднее значение лунки негативного контроля, которое представляет собой показатель превращения лунки без ферментативной активности; % превращения макс представлял собой среднее значение лунки позитивного контроля, которое представляет собой показатель превращения лунки без ингибирования соединения.

Берется значение \log концентрации в качестве абсциссы, показатель процентной доли ингибирования в качестве ординаты и применяется следующая функция программы анализа GraphPad Prism: \log (ингибитор) относительно ответа-переменный наклон (четыре параметра) для аппроксимации кривой доза-ответ для получения значения IC_{50} каждого соединения на ферменте. Формула является следующей: $Y = \text{наименьшее значение} + (\text{наибольшее значение} - \text{наименьшее значение}) / (1 + 10^{-(\log IC_{50} - X) * \text{наклон}})$.

Данные по IC_{50} некоторых примеров и BLU554 показаны в табл. 2.

Таблица 2

Номер соединения	IC_{50} (нМ) соединения	
	FGFR1	FGFR4
Соединение 1	/ [ⓐ]	9,4
Соединение 2	912	10
Соединение 11	1531	1,8
Соединение 13	367	1,0
Соединение 14	1435	2,6
Соединение 15	1001	5,2
Соединение 16	166	3,6
Соединение 28	741	1,8
BLU554 [ⓐ]	1480	13

Примечание:

¹"/" показывает, что не тестировали;

²BLU554 представляет собой соединение № 40, которое раскрыто Blueprint Medicines Corporation в WO 2015061572

Соединение по настоящему изобретению имеет большой ингибирующий эффект на киназу FGFR4,

и такие соединения имеют значительно более сильный ингибирующий эффект на FGFR4, чем на FGFR1, что представляет большую селективность.

Пример В: анализ пролиферации клеток.

Клеточный анализ *in vitro* использовали для измерения эффектов соединения по настоящему изобретению на пролиферацию клеток рака печени человека Нер3В. В данном анализе в качестве способа выявления использовали люминисцентный анализ CELL TITER-GLO (CTG), который может выявлять число живых клеток посредством количественного определения АТФ. Поскольку АТФ участвует во множестве ферментативных реакций в организме, она является индикатором метаболизма живых клеток, и ее содержание прямо отражает число и клеточное состояние клеток во время эксперимента, при добавлении реактива CellTiter-Glo™ в среду клеточной культуры для измерения люминисценции значение люминисценции является прямо пропорциональным количеству АТФ, и АТФ положительно связана с числом живых клеток, таким образом, жизнеспособность клеток можно проверять посредством выявления содержания АТФ.

Экспериментальная методика.

(1) Высаживание клеток на чашку.

Брали бутылку с клетками Нер3В в логарифмической фазе роста, данные клетки подсчитывали после расщепления и ресуспендирования, затем корректировали плотность клеток и высевали их в объеме 180 мкл на лунку (1500 клеток/лунку) в 96-луночный планшет, данный планшет инкубировали в течение 24 ч при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂.

(2) Доставка в клетку лекарственного средства.

600 мкМ опытного вещества, растворенного в DMSO, разводили DMSO в соотношении 1:3 до 200-кратной конечной концентрации раствора, затем среду культуры клеток разводили в 20 раз (10 ×), и 20 мкл раствора соединения добавляли в 96 лунок на планшете, содержащих клетки, причем конечная концентрация соединения от высокой до низкой составляла 3000 нМ, 1000 нМ, 333,3 нМ, 111,1 нМ, 37,04 нМ, 12,35 нМ, 4,115 нМ, 1,372 нМ, 0,4572 нМ, и луночный планшет помещали на 96 ч в инкубатор при 37°C с 5% CO₂;

(3) Выявление CTG.

После 96 ч инкубации в каждую лунку добавляли 60 мкл раствора для люминисцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo®, легко встряхивали в течение 2 мин, продолжали инкубирование в течение 10 мин при комнатной температуре, и считывали значение люминисценции каждой лунки на многофункциональном микропланшет-ридере.

(4) Анализ данных.

Рассчитывали показатель ингибирования на основе значения светоиспускания:

Показатель ингибирования в % = (значение пустой группы - значение группы с введением)/(значение пустой группы - значение группы с апоптозом) * 100.

Значение log концентрации использовали в качестве абсциссы, и показатель процентной доли ингибирования использовали в качестве ординаты. Log (ингибитор) относительно ответа-переменный наклон (четыре параметра) GraphPad Prism использовали для аппроксимации кривой доза-ответ, и рассчитывали IC₅₀ соединения для ингибирования пролиферации клеток. Экспериментальные данные были показаны в табл. 3.

Таблица 3

Номер соединения	IC ₅₀ (нМ) соединения на клетках Нер3В
BLU554	62,7
Соединение 1	6,9
Соединение 3	>3000
Соединение 11	10,6
Соединение 13	5,1
Соединение 14	18,7
Соединение 16	14,5
Соединение 28	9,9
Соединение 33	524,4
Соединение 34	1027,0

Предпочтительное соединение по настоящему изобретению имеет хороший ингибирующий эффект на пролиферацию клеток Нер3В.

Пример С: модели ксенотрансплантатов опухолей.

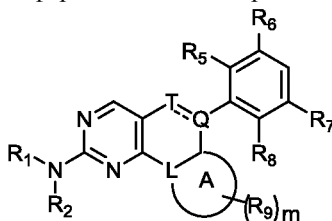
Самкам мышей BALB/c nu/nu подкожно инокулировали в правую переднюю лопатку 5 × 10⁶ клеток гепатокарциномы человека Нер3В, и отношение объема клеточной суспензии к матригелю составляло 1:1 (0,2/мл/мышь). Мышей группировали согласно размеру опухоли, пока средний объем опухоли не составил 158 мм³. Группе обработки давали раствор опытного соединения, приготовленный с подходящим растворителем, и контрольной группе с растворителем давали пустой растворитель. Во время обра-

ботки объем опухоли измеряли дважды в неделю, и массу опухоли измеряли после последней дозы для определения активности соединения. Показатель ингибирования роста опухоли (% TGI) рассчитывали посредством сравнения объема и массы опухоли группы обработки и контрольной группы с растворителем. Измерение массы тела в качестве традиционного определения токсичности имеет такую же частоту, что и измерение объема опухоли. В данной модели соединение примера 13 демонстрировало хорошую противоопухолевую активность. Например, когда дозы составляли 50 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг (BID (дважды в сутки) $\times 14$), показатель ингибирования соединения примера 13 на рост объема опухоли Нер3В составлял 73,02%, 86,26% и 90,26%, соответственно, показатель ингибирования роста массы опухоли НерВ составлял 84,76%, 92,27% и 98,15%, соответственно, что показывает то, что соединение примера 13 демонстрировало дозозависимый эффект в ингибировании объема и массы опухоли. Соединение примера 16 также демонстрировало хорошую противоопухолевую активность в данной модели, когда доза составляла 50 мг/кг (BID $\times 14$), показатели ингибирования роста объема и массы опухоли составляли 78,37% и 83,85% соответственно. Кроме того, во время всего эксперимента животные, которым давали соединения примера 13 и примера 16, не демонстрировали явных потерь массы, что указывает на то, что данные два соединения хорошо переносятся при условиях доз обработки.

Хотя настоящее изобретение и было полностью описано посредством его воплощений, стоит отметить то, разные изменения и модификации являются очевидными для специалистов в данной области. Такие изменения и модификации должны быть включены в диапазон приложенной формулы настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



Формула I

где \equiv представляет собой одинарную связь;

L представляет собой C, Q представляет собой N, T выбран из группы, состоящей из O, CH₂ и CR₁₇;

кольцо A представляет собой C₆₋₁₀арил, C₅₋₁₀гетероарил, C₅₋₁₀гетероциклил; где указанные C₅₋₁₀гетероарил и C₅₋₁₀гетероциклил содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; R₁ представляет собой водород;

R₂ выбран из группы, состоящей из C₃₋₁₀гетероциклила и C₆₋₁₀арила, где указанный C₃₋₁₀гетероциклил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

R₂ возможно замещен 1-2 заместителями R₁₃;

R₁₃ выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена, C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, C₂₋₈алкинила, C₁₋₈алкокси, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклила, C₅₋₁₀гетероарила, -NR₁₄R₁₅ и -CO-R₁₆, где указанные C₃₋₁₀гетероциклил и C₅₋₁₀гетероарил содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N и O;

R₁₃ возможно замещен 0-1 заместителем R₁₈;


R₁₈ выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена, C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, C₂₋₈алкинила, C₁₋₈алкокси, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклила и C₅₋₁₀гетероарила, где указанные C₃₋₁₀гетероциклил и C₅₋₁₀гетероарил содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N и O;

R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₈алкокси;

R₉ выбран из группы, состоящей из H, галогена, амина, циано, C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, C₂₋₈алкенила, C₂₋₈алкинила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₈циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклила и C₅₋₁₀гетероарила, где указанные C₃₋₁₀гетероциклил и C₅₋₁₀гетероарил содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R₉ возможно замещен 0-1 заместителем R₁₀;

R₁₀ выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена, C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, C₂₋₈алкинила,

C₁₋₈алкокси, C₆₋₁₀арила, C₃₋₈циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклила, замещенного  C₃₋₁₀гетероциклила, C₅₋₁₀гетероарила, -CO-R₁₆ и -(CH₂)_nNR₁₁R₁₂, где указанные C₃₋₁₀гетероциклил и C₅₋₁₀гетероарил содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R₁₁ и R₁₂ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₈алкила;

R₁₄ и R₁₅ независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₂₋₈алкенила, -CO-C₂₋₈алкенила и C₂₋₈алкинила;

R₁₆ выбран из группы, состоящей из C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, C₂₋₈алкинила, C₃₋₁₀циклоалкила,

C_{6-10} арила, C_{5-10} гетероарила, C_{3-10} гетероциклила и $-NR_{11}R_{12}$, где указанные C_{5-10} гетероарил и C_{3-10} гетероциклл содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R_{17} представляет собой C_{1-8} алкил или R_{17} представляет собой C_{3-10} циклоалкил и, взятый вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует спирокольцо;

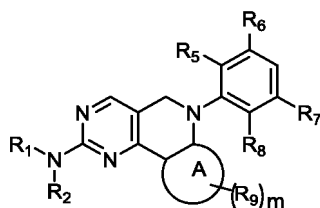
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2;

и при условии, что:

если кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 или 3 атома N, тогда R_2 представляет собой замещенный виниламидом 6-членный гетероциклл, содержащий гетероатом кислорода, где замещенный виниламидом 6-членный гетероциклл возможно замещен 0-1 заместителем R_{13} .

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где данное соединение представлено формулой (II):



Формула (II).

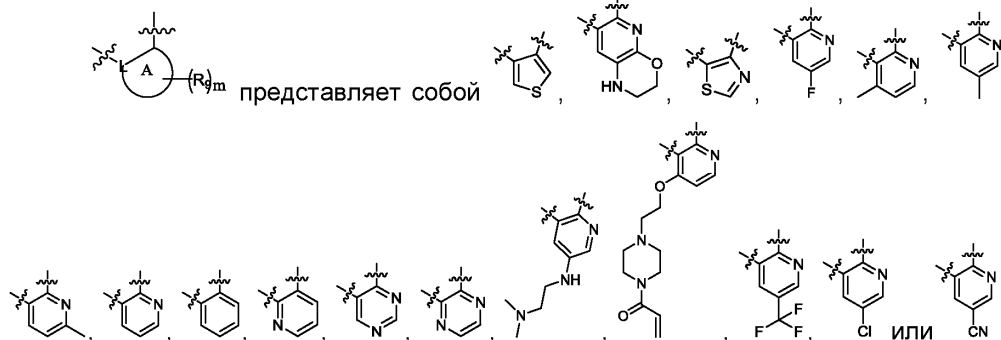
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 2, в котором кольцо A представляет собой фенил, C_{5-6} гетероарил или C_{10} гетероциклл, где указанный C_{5-6} гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N и S, а указанный C_{10} гетероциклл представляет собой конденсированный бицикл, который имеет два атома N и один атом O в кольце.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 2, в котором кольцо A представляет собой C_6 гетероарил.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 2, в котором R_9 выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного галогеном,

$-(CH_2)_nNR_{11}R_{12}$, замещенного амина, C_{1-6} алкокси, который замещен замещенным C_6 гетероциклилом, где указанный C_6 гетероциклл содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый R_{11} и R_{12} выбран из C_{1-6} алкила.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 2, в котором

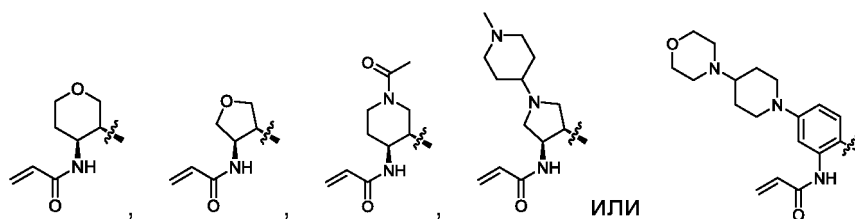


7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 2, в котором R_1 представляет собой H, R_2 выбран из группы, состоящей из C_{5-7} гетероциклила и фенила, где указанный C_{5-7} гетероциклл содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 2, в котором R_2 замещен 1 или 2 заместителями R_{13} , причем R_{13} выбран из группы, состоящей из C_{5-6} гетероциклила, $-NR_{14}R_{15}$ и $-CO-R_{16}$; R_{14} представляет собой H, R_{15} представляет собой $-CO-C_{2-4}$ алкенил, R_{16} представляет собой C_{1-3} алкил, где указанный C_{5-6} гетероциклл содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N и O.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 2, в котором R_{13} замещен 0-1 заместителем R_{18} , причем R_{18} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{5-6} гетероциклила, где указанный C_{5-6} гетероциклл содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 2, в котором R_2 представляет собой



11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. пп.1, 2, в котором каждый R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₃-алкокси.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-11, в котором R₅ и R₈ выбраны из следующих групп:

- (i) оба R₅ и R₈ представляют собой хлор;
- (ii) оба R₅ и R₈ представляют собой водород;
- (iii) R₅ представляет собой водород, R₈ представляет собой хлор; или
- (iv) R₅ представляет собой хлор, R₈ представляет собой водород.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-12, в котором R₆ и R₇ выбраны из следующих групп:

- (i) оба R₆ и R₇ представляют собой метокси;
- (ii) R₆ представляет собой метокси, R₇ представляют собой H; или
- (iii) R₆ представляет собой H, R₇ представляет собой метокси.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-13, в котором m равен 0 или 1.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-14, в котором n равен 2.

16. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где данное соединение выбрано из следующих:

(1) N-(2-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)-5-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)акриламид;

(2) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(4) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(6) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с]хинолин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(7) N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидрофуран-3-ил)акриламид;

(8) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,5]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(9) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиридо[2,3-d:4,5-d']дипиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(10) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиразино[2',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(11) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-9-фтор-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(12) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-10-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(13) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(14) N-((3S,4S)-3-((6-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(15) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-8-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(16) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-9-(трифторметил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(17) N-((3S,4S)-3-((6'-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-6'H-спиро[циклопропан-1,5'-пиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин]-2'-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(19) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5-метил-5,6-дигидротиаено[3',4':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(20) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-6H-пиридо[3',2':4,5]пирано[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

(21) N-((3S,4S)-3-((6-(2-хлор-5-метоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;

- (22) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-6,9,10,11-тетрагидро-5H-[1,4]оксазино[2,3-b]пиримидо[4,5-f][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (23) N-((3R,4S)-4-((10-(2-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)этокси)-6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидрофуран-3-ил)акриламид;
- (24) N-((3R,4S)-1-ацетил-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)пиперидин-4-ил)акриламид;
- (25) N-((3S,4S)-3-((4-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5-метил-4,5-дигидротиазоло[5',4':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (26) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-9-((2-(диметиламино)этил)амино)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (27) N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- (28) N-((3S,4S)-3-((9-хлор-6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (29) N-((3S,4S)-3-((9-циано-6-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (30) N-((3S,4S)-3-((6-(2-хлор-5-метоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (31) N-((3S,4S)-3-((6-(2-хлор-3-метоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид;
- (32) N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-дихлор-3-метоксифенил)-9-метил-5,6-дигидропиримидо[5,4-с][1,8]нафтиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акриламид.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-16 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, в которой массовое соотношение указанного соединения и фармацевтически приемлемого эксципиента составляет 0,0001:1-10.

19. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-16 в изготовлении лекарственного средства, где указанное лекарственное средство используется в лечении, предупреждении или задержке появления или прогрессирования рака или метастазов рака.

20. Применение фармацевтической композиции по п.17 или 18 в изготовлении лекарственного средства, где указанное лекарственное средство используется в лечении, предупреждении или задержке появления или прогрессирования рака или метастазов рака.

21. Способ лечения или предупреждения заболевания, опосредованного FGFR4, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-16.

22. Способ по п.21, где заболевание, опосредованное FGFR4, представляет собой рак.

23. Способ по п.22, где рак выбран из группы, состоящей из следующих: рак молочной железы, множественная миелома, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак желудка, рак шейки матки, рабдомиосаркома, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, плеоморфный рак легкого, рак яичника, рак пищевода, меланома, колоректальный рак, печеночно-клеточная карцинома, опухоли головы и шеи, гепатобилиарная клеточная карцинома, миелодиспластический синдром, злокачественная глиома, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, опухоль шванновских клеток, плоскоклеточная карцинома легкого, лихеноидный кератоз, синовиальная саркома, рак кожи, рак поджелудочной железы, рак яичка или липосаркома.

