

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

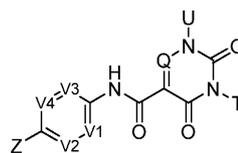
(11) **047161**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.13</p> <p>(21) Номер заявки
202290802</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2020.09.03</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> |
|---|--|

(54) **СОЕДИНЕНИЕ, ОБЛАДАЮЩЕЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ КИНАЗ AXL И C-MET, ЕГО ПОЛУЧЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ**

- | | |
|---|---|
| <p>(31) 201910843097.5</p> <p>(32) 2019.09.06</p> <p>(33) CN</p> <p>(43) 2022.10.05</p> <p>(86) PCT/CN2020/113265</p> <p>(87) WO 2021/043217 2021.03.11</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ШАНГХАИ ИНСТИТУТЕ ОФ
МАТЕРИА МЕДИКА, ЧАЙНЕСЕ
АКАДЕМИ ОФ САЙНСЕС (CN)</p> <p>(72) Изобретатель:
Дуань Вэньху, Гэн Мэйюй, Чжан
Хэфэн, Дин Цзянь, Ай Цзин, Пэн Ся,
Цзи Иньчунь (CN)</p> <p>(74) Представитель:
Котлов Д.В., Яшмолкина М.Л.,
Яремчук А.А., Лазебная Е.А., Равлина
Е.А. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2020042618
WO-A1-2020047184
CN-A-110041316
WO-A1-2019101178
CN-A-103958497
CN-A-106029661
CN-A-109348715</p> |
|---|---|

-
- (57) Соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении киназ Ax1 и c-Met, способ его получения и его применение. В частности, соединение со структурой, представленной формулой (I), способ его получения и его применение для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики опухолевых заболеваний и/или заболеваний, связанных с киназами.



(I)

B1**047161****047161 B1**

Область техники

Изобретение относится к области фармацевтики, в частности к соединениям, обладающим ингибирующей активностью в отношении киназ Ax1 и c-Met, их получению и применению.

Уровень техники

Протеинкиназа представляет собой белок (фермент), регулирующий различные клеточные функции путем фосфорилирования специфических аминокислот в белке. Белки регулируют свою активность и способность связываться с другими компонентами посредством конформационных изменений. Активность протеинкиназы относится к скорости, с которой киназа связывает фосфатную группу с субстратом, и эта скорость может быть определена путем обнаружения количества субстрата, превращенного в продукт в течение определенного периода времени. Фосфорилирование субстрата происходит в месте активации протеинкиназы.

Тирозинкиназа представляет собой белок (фермент), катализирующий перенос аденозинтрифосфата в белковый остаток тирозина. Эти киназы играют важную роль в опосредованной фактором роста пролиферации, дифференцировке и миграции клеток.

Ax1 (также известный как Ufo, Ark или Tug7) является рецепторной тирозинкиназой, образующей подсемейство рецепторных тирозинкиназ TAM вместе с Tug3 и Met. Белковая молекула, кодируемая специфическим геном остановки роста 6 (Gas6), является одним из общих лигандов среди членов подсемейства TAM. Активация Ax1 осуществляется путем остановки связывания специфического белка 6 (Gas6) посредством роста его гомологичного белка-лиганда, путем гомодимеризации его внеклеточного домена или перекрестного взаимодействия через рецептор интерлейкина IL-15 или HER2. Ax1 играет важную регуляторную роль в регуляции воспалительного иммунного ответа организма, поддержании гомеостаза фагоцитоза организма и регуляции дифференцировки и созревания NK-клеток. Измененная экспрессия гена Ax1 была продемонстрирована при различных видах рака человека. Аномальная экспрессия Ax1 активирует апоптоз опухолевых клеток, способствует инвазии и метастазированию опухолевых клеток, ангиогенезу опухоли и возникновению и развитию опухолей во множественных звеньях. В частности, недавние исследования показали, что димер, продуцируемый сверхэкспрессией Ax1 и связыванием между Ax1 и EGFR, является важной причиной приобретенной устойчивости опухолевых клеток к ингибиторам EGFR. Комбинация ингибиторов Ax1 в доклинических исследованиях может эффективно преодолевать устойчивость ингибиторов EGFR. Кроме того, аномальная активация сверхэкспрессии Ax1 также тесно связана с лекарственной устойчивостью других целевых ингибиторов и химиотерапевтических препаратов, что позволяет предположить, что Ax1 может иметь широкий спектр области применения для комбинированных лекарственных препаратов. В отличие от других киназ, Ax1 высоко экспрессируется в макрофагах и дендритных клетках в микроокружении опухоли и может синергетически способствовать прогрессированию опухоли путем взаимодействия с опухолевыми клетками и другими стромальными клетками. Поэтому в последние годы исследования и разработки целевых ингибиторов Ax1 стали передовым направлением исследований противоопухолевых лекарственных препаратов. Разработанные для них низкомолекулярные ингибиторы показали эффективность в терапии опухолей.

c-Met, также известная как тирозинкиназа Met или HGFR, первоначально была идентифицирована как онкоген MET в клеточных линиях остеосаркомы, обработанных химическими канцерогенами. Белок c-Met может трансформировать неопухолевые клетки и придавать им инвазивные и метастатические свойства. Канцерогенный потенциал является результатом спонтанной димеризации и конститутивной активации c-Met. Аномальная экспрессия HGF и MET связана с возникновением и неблагоприятным прогнозом широкого спектра солидных опухолей, включая рак молочной железы, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак легких и т.д. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что увеличение и дисбаланс активации c-Met вызывают широкий спектр биологических реакций, связанных со злокачественными фенотипами. Эти ответы включают повышенную подвижность/инвазию, повышенную туморогенность, усиленный ангиогенез и т.д. Как только аномально активированный и сверхэкспрессированный сигнальный путь HGF/c-Met в опухолевых клетках блокируется, опухолевые клетки претерпевают ряд изменений, таких как изменение клеточной морфологии, снижение расширенных функций, снижение канцерогенности и снижение способности к инвазии.

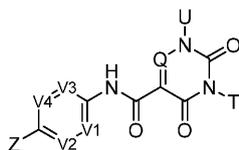
Другие патологические состояния, связанные с протеинкиназами, также включают псориаз, цирроз, диабет, ангиогенез, рестеноз, офтальмологические заболевания, ревматоидный артрит и другие воспалительные заболевания, иммунные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, такие как артериосклероз и различные заболевания почек.

Существует спрос на ингибиторы киназ Ax1 и c-Met, используемые в качестве фармацевтических композиций.

Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является разработка соединения формулы (I), способа его получения и его применения в качестве противоопухолевого средства.

В первом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I) или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, его фармацевтически приемлемая соль, его пролекарство, его гидрат или сольват,



(I)

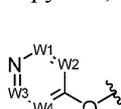
где Т выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_3 - C_{11} -циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-11-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 5-10-членного арила и замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила; "замещенный" означает, что один или более атомов водорода в группе замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из дополнительно замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, дополнительно замещенного или незамещенного C_3 - C_8 -циклоалкила, галогена, гидроксила, меркапто, циано, амина, дополнительно замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкокси, дополнительно замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкиламино и дополнительно замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкилтио;

U выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкенила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкинила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{11} -циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-11-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 5-10-членного арила и замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила; "замещенный" означает, что один или более атомов водорода в группе замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксид, дополнительно замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, дополнительно замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкокси, дополнительно замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкиламино, дополнительно замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкилтио, дополнительно замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкенила, дополнительно замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкинила, дополнительно замещенного или незамещенного C_3 - C_{11} -циклоалкила, дополнительно замещенного или незамещенного 5-10 арила, дополнительно замещенного или незамещенного 3-11 гетероциклоалкила, дополнительно замещенного или дополнительно замещенного 5-10 гетероарила, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-S(=O)_2R^a$ и $-S(=O)_2NR^aR^b$;

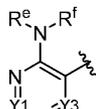
Q выбран из N или $C-R^c$;

V1, V2, V3 и V4 являются одинаковыми или различными и каждый независимо выбран из N или $C-R^d$;

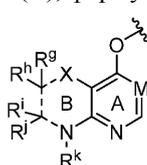
Z выбран из группы, представленной в формуле (II), формуле (III), формуле (IV) или формуле (V):



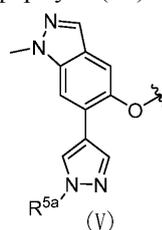
(II)



(III)



(IV)



(V)

W1, W2, W3, W4, Y1, Y2 и Y3 в каждом случае независимо выбраны из N или $C-R^{1a}$;

M представляет собой C-H или N;

каждая связь, представленная пунктирной линией, выбрана из группы, состоящей из одинарной связи и двойной связи;

X отсутствует или X представляет собой $C-R^1$, $N-R^1$, O, S и N;

R^g , R^h , R^i , R^j и R^k в каждом случае независимо присутствуют или отсутствуют, при условии, что количество присутствующих R^g , R^h , R^i , R^j и R^k обеспечивает сохранение валентности каждого атома в кольце B; или

R^g и R^h вместе, или R^i и R^j вместе, образуют =O; или

либо R^g , либо R^i вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать замещенный или незамещенный 5-10-членный арил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{11} -циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-15-членный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, и образованное новое кольцо сшито с кольцом B;

R^g , R^h , R^i , R^j , R^k , R^1 и R^{5a} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкенила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкинила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{11} -циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-11-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 5-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, галогена, $-CN$, $-C(=O)R^m$, $-C(=O)OR^m$, $-C(=O)NR^mR^n$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^mR^n$, $-NR^mC(=O)R^n$, $-NR^m(C=O)OR^n$, $-NR^m(C=O)NR^nR^o$, $-NR^m(S=O)_2R^n$, $-NR^m(S=O)_2NR^nR^o$, $-OR^m$, $-OCN$, $-OCO(=O)R^m$, $-OC(=O)NR^mR^n$, $-OC(=O)OR^m$ и $-S(=O)_2NR^mR^n$; "замещенный" означает, что один или более атомов водорода в группе замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из дополнительно замещенного или

незамещенного C₁-C₆-алкила, дополнительно замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, дополнительно замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, дополнительно замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкилтио, дополнительно замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкенила, дополнительно замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкинила, дополнительно замещенного или незамещенного C₃-C₁₁-циклоалкила, дополнительно замещенного или незамещенного 5-10-членного арила, дополнительно замещенного или незамещенного 3-11-членного гетероциклоалкила, дополнительно замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, -C(=O)R^m, -C(=O)OR^m, -C(=O)NR^mRⁿ, -S(=O)₂R^m и -S(=O)₂NR^mRⁿ;

каждый R^{la} независимо выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкинила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₁-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-11-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 5-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, галогена, -CN, -C(=O)R^m, -C(=O)OR^m, -C(=O)NR^mRⁿ, -NC, -NO₂, -OR^m, -OCN, -OC(=O)R^m, -OC(=O)NR^mRⁿ, -OC(=O)OR^m и -S(=O)₂NR^mRⁿ; "замещенный" означает, что один или более атомов водорода в группе замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из дополнительно замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, дополнительно замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкенила, дополнительно замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкинила, галогена, дополнительно замещенного или незамещенного -(CH₂)_t-(C₃-C₁₁циклоалкила), дополнительно замещенного или незамещенного -(CH₂)_t-(3-11-членного гетероциклоалкила), дополнительно замещенного или незамещенного -(CH₂)_t-CN, дополнительно замещенного или незамещенного -(CH₂)_t-OR^m, дополнительно замещенного или незамещенного -(CH₂)_t-NR^pR^q, дополнительно замещенного или незамещенного -(CH₂)_t-S(=O)₂-(C₁-C₆алкила), дополнительно замещенного или незамещенного -(CH₂)_t-C(=O)NR^pR^q, дополнительно замещенного или незамещенного -(CH₂)_t-C(=O)-(3-11-членного гетероциклоалкила), дополнительно замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, дополнительно замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкамино, дополнительно замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкилтио, дополнительно замещенного или незамещенного C₃-C₈циклоалкила, дополнительно замещенного или незамещенного 5-10-членного арила, дополнительно замещенного или незамещенного 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, дополнительно замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, -C(=O)^m, -C(=O)^m, или -C(=O)=NR^p, R^q-S(=O)₂ и NR^q;

каждый t независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, R^m, Rⁿ и R^o в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкинила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₁-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-11-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 5-10-членного арила и замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила;

R^d выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₃-C₈циклоалкила, галогена, гидроксила, циано, амина, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино и замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкилтио;

R^p и R^q в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкинила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₁-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-11-членного

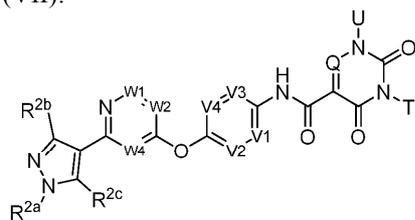
гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 5-10-членного арила и замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила; или

либо R^p, либо R^q вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать замещенный или незамещенный 5-10-членный арил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₁-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-11-членный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

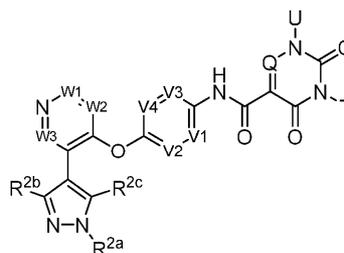
"дополнительно замещенный" в T, U, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^l, R^{5a} и R^{1a} или "замещенный" в R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^m, Rⁿ, R^o, R^p и R^q означает, что один или более атомов водорода в группе замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, галогенированного C₁-C₆-алкила, C₃-C₈циклоалкила, галогенированного C₃-C₈циклоалкила, гидроксила, C₁-C₆-алкокси, галогенированного C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилтио, галогенированного C₁-C₆-алкилсилсила, галогенированного C₁-C₆-алкилсилсила, -O-(C₃-C₈циклоалкила), -O-(3-11-членного гетероциклоалкила), -O-(галогенированного C₃-C₈циклоалкила), -S(=O)₂-(C₁-C₆алкила), -S(=O)₂-(C₃-C₈циклоалкила), -S(=O)₂-(3-11-членного гетероциклоалкила), -C(=O)-(3-11-членного гетероциклоалкила), -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)-(C₃-C₈циклоалкила), -C(=O)O-(3-11-членного гетероциклоалкила), -C(=O)O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)O-(C₃-C₈циклоалкила), -C(=O)NR^aR^b, галогена, 3-11-членного гетероциклоалкила, амина, фенил, замещенного 1-3 группами, выбранными из галогена, C₁-C₆-алкила, C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆-алкокси, гидроксила, циано, нитро и амино или незамещенного фенила, циано, C₂-C₆-алкенила и C₂-C₆-алкинила.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения выбрано из соединения формулы (VI)

или формулы (VII):



(VI)



(VII)

где T, U, Q, V1, V2, V3, V4, W1, W2, W3 и W4 являются такими, как определено выше;

R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкенила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкинила, галогена, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_t$ -(C_3 - C_{11} циклоалкила), замещенного или незамещенного $-(CH_2)_t$ -CN, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_t$ -OR^{2d}, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_t$ -NR^{2d}R^{2c}, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_t$ -S(=O)₂-(C_1 - C_6 алкила), замещенного или незамещенного $-(CH_2)_t$ -C(=O)N-NR^{2d}R^{2c}, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_t$ -C(=O)-(C_3 -11-членного гетероциклоалкила) и замещенного $-(CH_2)_t$ -(C_3 -11-членного гетероциклоалкила);

R^{2d} и R^{2c} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкенила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкинила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{11} -циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-11-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 5-10-членного арила и замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила; или

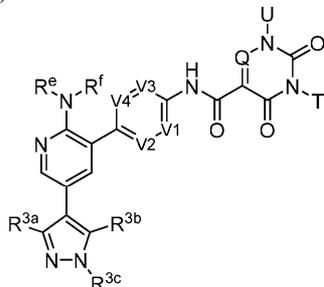
либо R^{2d} , либо R^{2c} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать замещенный или незамещенный 5-10-членный арил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{11} -циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-11-членный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

"замещенный" в R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{2c} означает, что один или несколько атомов водорода в группе замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, галогенированного C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, галогенированного C_3 - C_8 циклоалкила, гидроксила, C_1 - C_6 -алкокси, галогенированного C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилтио, галогенированного C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкилсилила, галогенированного C_1 - C_6 -алкилсилила, $-O$ -(C_3 - C_8 циклоалкила), $-O$ -(C_3 -11-членного гетероциклоалкила), $-O$ -(C_3 -11-членного гетероциклоалкила), $-S(=O)_2$ -(C_1 - C_6 алкила), $-S(=O)_2$ -(C_3 - C_8 циклоалкила), $-S(=O)_2$ -(C_3 -11-членного гетероциклоалкила), $-C(=O)$ -(C_3 -11-членного гетероциклоалкила), $-C(=O)$ -(C_1 - C_6 -алкила), $-C(=O)$ -(C_3 - C_8 циклоалкила), $-C(=O)O$ -(C_3 -11-членного гетероциклоалкила), $-C(=O)O$ -(C_1 - C_6 -алкила), $-C(=O)O$ -(C_3 - C_8 циклоалкила), $-C(=O)NR^aR^b$, галогена, 3-11-членного гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного C_1 - C_6 -алкила, amino, фенил, замещенного 1-3 группами, выбранными из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_1 - C_6 -алкокси, гидроксила, циано, нитро и amino, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, незамещенного фенила и циано;

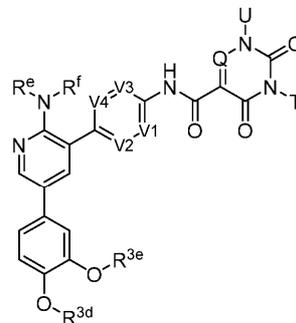
каждый d и t независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

R^a и R^b являются такими, как определено выше.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения выбрано из соединения формулы (IX) или формулы (X):



(IX)



(X)

где T, U, Q, V1, V2, V3, V4, R^e и R^f являются такими, как определено выше;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} и R^{3e} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкенила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкинила, галогена, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_t$ -(C_3 - C_{11} циклоалкила), замещенного или незамещенного $-(CH_2)_t$ -(C_3 -11-членного гетероциклоалкила), замещенного или незаме-

щенного $-(\text{CH}_2)_t\text{-CN}$, замещенного или незамещенного $-(\text{CH}_2)_t\text{-OR}^{3f}$, замещенного или незамещенного $-(\text{CH}_2)_t\text{-NR}^{3f}\text{R}^{3g}$, замещенного или незамещенного $-(\text{CH}_2)_t\text{-S(=O)}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{алкила)}$, замещенного или незамещенного $-(\text{CH}_2)_t\text{-C(=O)N-NR}^{3f}\text{R}^{3g}$, замещенного или незамещенного $-(\text{CH}_2)_t\text{-C(=O)-(3-11-членного гетероциклоалкила)}$;

R^{3f} и R^{3g} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенила}$, замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкинила}$, замещенного или

незамещенного $\text{C}_3\text{-C}_{11}\text{-циклоалкила}$, замещенного или незамещенного 3-11-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 5-10-членного арила и замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила; или

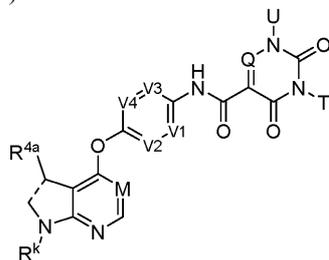
либо R^{3f} , либо R^{3g} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать замещенный или незамещенный 5-10-членный арил, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_{11}\text{-циклоалкил}$, замещенный или незамещенный 3-11-членный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

"замещенный" в R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} , R^{3f} и R^{3g} означает, что один или несколько атомов водорода в группе замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, галогенированного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила}$, галогенированного $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила}$, гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, галогенированного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилтио}$, галогенированного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилтио}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилсилила}$, галогенированного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилсилила}$, $-\text{O-(C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила)}$, $-\text{O-(3-11-членного гетероциклоалкила)}$, $-\text{O-(галогенированного C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила)}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{алкила)}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила)}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-(3-11-членного гетероциклоалкила)}$, $-\text{C(=O)-(3-11-членного гетероциклоалкила)}$, $-\text{C(=O)-(C}_1\text{-C}_6\text{алкила)}$, $-\text{C(=O)-(C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила)}$, $-\text{C(=O)O-(3-11-членного гетероциклоалкила)}$, $-\text{C(=O)O-(C}_1\text{-C}_6\text{алкила)}$, $-\text{C(=O)O-(C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила)}$, $-\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$, галогена, 3-11-членного гетероциклоалкила, amino, фенил, замещенного 1-3 группами, выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, гидроксила, циано, нитро и amino, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкинила}$, незамещенного фенила и циано;

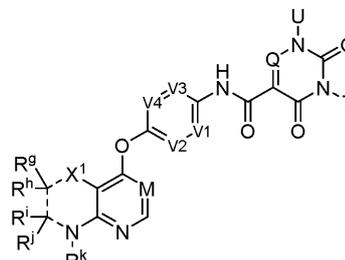
t независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

R^a и R^b являются такими, как определено выше.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения выбрано из соединения формулы (XI) или формулы (XII):



(XI)



(XII)

где T, U, Q, V1, V2, V3, V4, M, R^g , R^h , R^i , R^j , R^k и пунктирная линия являются такими, как определено выше;

X^1 представляет собой N или O;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из H, галогена, замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенила}$, замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкинила}$, замещенного или незамещенного $\text{C}_3\text{-C}_{11}\text{-циклоалкила}$, замещенного или незамещенного 3-11-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 5-10-членного арила и замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила; "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода в группе замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из дополнительно замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, дополнительно замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, дополнительно замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкиламино}$, дополнительно замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилтио}$, дополнительно замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенила}$, дополнительно замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкинила}$, дополнительно замещенного или незамещенного $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила}$, дополнительно замещенного или незамещенного 5-10-членного арила, дополнительно замещенного или незамещенного 3-11-членного гетероциклоалкила, дополнительно замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, $-\text{C(=O)R}^a$, $-\text{C(=O)OR}^a$, $-\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^a$ и $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$; "дополнительно замещенный" означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, галогенированного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила}$, галогенированного $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила}$, гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, галогенированного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилтио}$, галогенированного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилтио}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилсилила}$, галогенированного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилсилила}$, $-\text{O-(C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила)}$, $-\text{O-(3-11-членного гетероциклоалкила)}$, $-\text{O-(галогенированного C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила)}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{алкила)}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила)}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-(3-11 гетероциклоалкила)}$, $-\text{C(=O)-(3-11-членного гетероциклоалкила)}$, $-\text{C(=O)-(C}_1\text{-C}_6\text{алкила)}$,

-C(=O)-(C₃-C₈циклоалкила), -C(=O)O-(3-11-членного гетероциклоалкила), -C(=O)O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)O-(C₃-C₈циклоалкила), -C(=O)NR^aR^b, галогена, 3-11-членного гетероциклоалкила, amino, фенила, замещенного 1-3 группами, выбранными из галогена, C₁-C₆-алкила, C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆-алкокси, гидроксила, циано, нитро и amino или незамещенного фенила, циано, C₂-C₆-алкенила и C₂-C₆-алкинила;

R^a и R^b являются такими, как определено выше.

В другом предпочтительном варианте реализации Q представляет собой C-H.

В другом предпочтительном варианте реализации T выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₃-C₁₁-циклоалкила, и замещенного или незамещенного 5-10-членного арила; "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода в группе замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из дополнительно замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, дополнительно замещенного или незамещенного C₃-C₈циклоалкила, галогена, гидроксила, меркапто, циано, amino, дополнительно замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, дополнительно замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино и дополнительно замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкилтио; "дополнительно замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода в группе замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, галогенированного C₁-C₆-алкила, C₃-C₈циклоалкила, галогенированного C₃-C₈циклоалкила, гидроксила, C₁-C₆-алкокси, галогенированного C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилтио, галогенированного C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкилсилила, галогенированного C₁-C₆-алкилсилила, -O-(C₃-C₈циклоалкила), -O-(3-11)гетероциклоалкила, -O-(галогенированного C₃-C₈циклоалкила), -S(=O)₂-(C₁-C₆алкила), -S(=O)₂-(C₃-C₈циклоалкила), -S(=O)₂-(3-11-членного гетероциклоалкила), -C(=O)-(3-11-членного гетероциклоалкила), -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)-(C₃-C₈циклоалкила), -C(=O)O-(3-11-членного гетероциклоалкила), -C(=O)O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)O-(C₃-C₈циклоалкила), -C(=O)NR^aR^b, галогена, 3-11-членного гетероциклоалкила, amino, фенила, замещенного 1-3 группами, выбранными из галогена, C₁-C₆-алкила, C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆-алкокси, гидроксила, циано, нитро и amino или незамещенного фенила, циано, C₂-C₆-алкенила и C₂-C₆-алкинила;

R^a и R^b являются такими, как определено выше.

В другом предпочтительном варианте реализации U выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкинила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₁-циклоалкила и замещенного или незамещенного 5-10-членного арила.

В другом предпочтительном варианте реализации соединение выбрано из соединения, представленного в табл. 1.

Во втором аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и одно или более терапевтически эффективных количеств соединения или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, его фармацевтически приемлемой соли, его пролекарства, его гидрата или сольвата по первому аспекту настоящего изобретения.

В другом предпочтительном варианте реализации лекарственная форма фармацевтической композиции выбрана из группы, состоящей из лекарственной формы для приема внутрь, лиофилизата и раствора для инъекций.

В третьем аспекте настоящего изобретения предлагается применение соединения или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, его фармацевтически приемлемой соли, его пролекарства, его гидрата или сольвата в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения для получения лекарственного средства, и применение лекарственного средства, выбранное из группы, состоящей из:

- 1) для профилактики и/или лечения опухолевых заболеваний; и
- 2) для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с активностью протеинтирозинкиназы.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения опухолевые заболевания выбраны из группы, состоящей из хронического миелогенного лейкоза, хронического миелодиспластического заболевания, рака легких, рака кожи, рака предстательной железы, рака пищевода, рака яичников, рака поджелудочной железы, боли в желудке, рака желудка, рака печени, рака щитовидной железы, рака почек, глиобластомы, злокачественной глиомы, рака молочной железы, острого миелоидного лейкоза, колоректального рака, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака эндометрия, рака матки, рака шейки матки, злокачественной глиомы, меланомы глазного пигментного слоя, остеосаркомы, саркомы мягких тканей, глиомы, меланомы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, холангиокарциномы, назофарингеальной карциномы, синовиальной саркомы, рабдомиосаркомы, фибросаркомы, лейосаркомы, миеломы и лимфомы.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения меланома представляет собой злокачественную меланому.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения заболевания, связанные с активностью протеинтирозинкиназы, выбраны из группы, состоящей из псориаза, цирроза, диабета, ангиогенеза, рестеноза, офтальмологического заболевания, воспалительного заболевания, иммунного заболевания и сердечно-сосудистого заболевания.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения воспалительное заболевание выбра-

но из группы, состоящей из ревматоидного артрита, системной красной волчанки, нефрита, рассеянного склероза и миокардита.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из атеросклероза, нефропатии, гипертензии, гипертрофии миокарда и инфаркта миокарда.

В четвертом аспекте настоящего изобретения предложен ингибитор тирозинкиназы, содержащий одно или более ингибирующих эффективных количеств соединения или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, его фармацевтически приемлемой соли, его пролекарства, его гидрата или сольвата в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения ингибитор представляет собой ингибитор Ax1.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения ингибитор представляет собой ингибитор c-Met.

В пятом аспекте настоящего изобретения предложен способ применения, выбранный из группы, состоящей из:

- 1) ингибирование активности тирозинкиназы;
- 2) ингибирование активности киназы Ax1;
- 3) ингибирование активности киназы c-Met; и
- 4) ингибирование активности киназы Ax1 и активности киназы c-Met; способ включает стадию введения ингибирующего эффективного количества соединения или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, его фармацевтически приемлемой соли, его пролекарства, его гидрата или сольвата нуждающемуся в этом пациенту.

В еще одном предпочтительном варианте реализации способ является недиагностическим и/или терапевтическим.

В шестом аспекте настоящего изобретения предложен способ применения, выбранный из группы, состоящей из:

- 1) профилактика и/или лечение опухолевых заболеваний;
- 2) профилактика и/или лечение заболеваний, связанных с активностью протеинтирозинкиназы;
- 3) профилактика и/или лечение заболеваний, связанных с Ax1;
- 4) профилактика и/или лечение заболеваний, связанных с c-Met;
- 5) профилактика и/или лечение заболеваний, связанных с аномальной экспрессией сигнального пути Gas6/Ax1; и
- 6) профилактика и/или лечение заболеваний, связанных с аномальной экспрессией сигнального пути HGF/c-Met;

способ включает стадию введения профилактического и/или терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, его фармацевтически приемлемой соли, его пролекарства, его гидрата или сольвата нуждающемуся в этом пациенту.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения заболевания, связанные с аномальной экспрессией сигнального пути Gas6/Ax1, выбраны из группы, состоящей из рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака кожи, рака желудка, рака легкого, рака эндометрия, злокачественной меланомы, рака щитовидной железы, глиомы, рака пищевода, рака предстательной железы, рака яичников, заболеваний, связанных с опухолегенезом и неблагоприятным прогнозом, таких как боль в молочной железе, и приобретенной устойчивости к EGFR, которая может быть опосредована их высокой экспрессией.

В другом предпочтительном варианте осуществления заболевание, связанное с аномальной экспрессией сигнального пути HGF/c-Met, выбрано из группы, состоящей из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака щитовидной железы и рака легких.

Следует понимать, что в пределах объема настоящего изобретения вышеупомянутые технические признаки настоящего изобретения и технические признаки, конкретно описанные ниже (например, примеры), могут быть объединены друг с другом с образованием новых или предпочтительных технических решений, которые не будут избыточно описаны один за другим в настоящем документе.

Подробное описание изобретения

После длительных и интенсивных исследований неожиданно было разработано соединение, представленное общей формулой (I), обладающее новой структурой и значительным ингибирующим действием на киназы. Ингибитор киназы, полученный с использованием соединения из настоящего изобретения, может оказывать значительное ингибирующее действие на активность фермента Ax1 и/или c-Met на уровне нМ, кроме того, ингибитор также оказывает значительное ингибирующее действие на пролиферацию Ax1 или c-Met-зависимых раковых клеток на уровне клеток, что имеет большое значение для разработки новых противоопухолевых лекарственных средств. На этой основе было создано настоящее изобретение.

Термины

В настоящем изобретении, если специально не указано иное, используемые термины имеют общее значение, хорошо известное специалистам в данной области техники.

В настоящем изобретении термин "галоген" относится к F, Cl, Br или I.

В настоящем изобретении C₁-C₆-алкил относится к алкилу с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-6 атомов углерода, такому как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, неопентил, трет-пентил или аналогичные группы.

В настоящем изобретении термин "C₂-C₆-алкенил" относится к алкенилу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 2 до 6 атомов углерода, содержащему двойную связь, включая, но не ограничиваясь ими, винил, пропенил, бутенил, изобутенил, пентенил и гексенил и т.д.

В настоящем изобретении термин "C₂-C₆-алкинил" относится к алкинилу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 2 до 6 атомов углерода, содержащему тройную связь, включая, но не ограничиваясь ими, этинил, пропирил, бутирил, изобутирил, пентирил и гексирил и т.д.

В настоящем изобретении термин "C₃-C₁₁-циклоалкил" относится к циклическому алкилу, содержащему от 3 до 11 атомов углерода в кольце, включая, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т. п. Термины "C₃-C₈циклоалкил" и "C₃-C₆циклоалкил" имеют сходные значения. Вышеупомянутые "C₃-C₁₁-циклоалкил", "C₃-C₈циклоалкил" и "C₃-C₆циклоалкил" представляют собой одновалентные группы, а термины "C₃-C₁₁-циклоалкилен", "C₃-C₈циклоалкилен" и "C₃-C₆циклоалкилен" имеют аналогичные значения, но они представляют собой двухвалентные группы.

В настоящем изобретении термин "C₁-C₆-алкокси" относится к алкокси с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и т.д. Предпочтительно это C₁-C₄алкокси.

В настоящем изобретении термин "C₁-C₆-алкиламино" имеет следующую структуру: -NH- C₁-C₆алкил или -N-(C₁-C₆алкил)₂, которые могут быть монозамещенными или дизамещенными: типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, изобутиламино, втор-бутиламино, трет-бутиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, диизопропиламино, дибутиламино, диизобутиламино, дисец-бутиламино, ди-трет-бутиламино или аналогичные группы.

В настоящем изобретении термин "C₁-C₆-алкилтио" имеет следующую структуру: -S-C₁-C₆алкил, типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, изобутилтио, втор-бутилтио, т-бутилтио или аналогичные группы.

В настоящем изобретении термин "C₁-C₆-алкилсилил" относится к силилу, замещенному алкилом с прямой или разветвленной цепью, имеющим 1-6 атомов углерода, который может быть монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным;

типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, метилсилил, этилсилил, пропилсилил, изопропилсилил, бутилсилил, изобутилсилил, втор-бутилсилил, трет-бутилсилил, диметилсилил, диэтилсилил, дипропилсилил, диизопропилсилил, дибутилсилил, диизобутилсилил, ди-сек-бутилсилил, ди-трет-бутилсилил, триметилсилил, триэтилсилил, трипропилсилил, триизопропилсилил, трибутилсилил, триизобутилсилил, триизобутилсилил, триэтил-бутилсилил-трет-бутилсилил, триэтил-трет-бутилсилил или аналогичные группы.

В настоящем изобретении термин "3-11-членный гетероциклоалкил" представляет собой 3-11-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O, S и Se, где циклическая система каждого циклоалкила может быть моноциклической или полициклической, включая (но не ограничиваясь ими) следующие группы: тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тетрагидропиррол, тетрагидротиофенил, пиперидинил, азетидинил, азапанил, морфолинил или аналогичные группы. Термин "3-15-членный гетероциклоалкил" имеет аналогичное значение. Термин "3-11-членный гетероциклоалкил" представляет собой одновалентную группу, а термин "3-11-членный гетероциклоалкилен" имеет аналогичное значение, но представляет собой двухвалентную группу.

В настоящем изобретении термин "5-10-членное ароматическое кольцо" или "5-10-членный арил" имеет такое же значение, предпочтительно "C₆-C₁₀-арил". Термин "C₆-C₁₀-арил" относится к ароматической кольцевой группе, имеющей от 6 до 10 атомов углерода в кольце, которая не содержит гетероатомов, таких как фенил, нафтил и тому подобное.

В настоящем изобретении термины "5-10-членный ароматический гетероцикл" или "5-10-членный гетероарил" имеют одинаковое значение и относятся к гетероароматической группе, содержащей от одного до нескольких гетероатомов, а циклическая система гетероарила может быть моноциклической или полициклической. Например, "C₃-C₁₀-гетероарил" относится к ароматическому гетероциклилу, содержащему от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы, азота и селена и от 3 до 10 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают: фурил, тиенил, пиридил, пирозолил, пирролил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, тетразолил и тому подобное. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, причем кольцо, соединенное с исходной структурой, представляет собой гетероарильное кольцо. Гетероарил может быть необязательно замещенным или незамещенным.

В настоящем изобретении термин "галогенированный" означает замещенный галогеном.

В настоящем изобретении термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода

в конкретной группе заменены конкретным заместителем. Конкретные заместители представляют собой заместители, описанные соответственно выше, или заместители, встречающиеся в соответствующих примерах. Если не указано иное, замещенная группа может иметь заместитель, выбранный из конкретной группы, в любом замещаемом положении группы, и заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. Специалистам в данной области должно быть понятно, что комбинации заместителей, рассматриваемые в настоящем изобретении, являются стабильными или химически достижимыми. Заместители представляют собой, например (но не ограничиваясь ими): галоген, гидроксил, карбоксил (-COOH), C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₈-циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, арил, гетероарил, C₁-C₈-альдегидную группу, C₂-C₁₀-ацил, C₂-C₁₀-сложноэфирную группу, амино, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₁₀-сульфонильную группу и тому подобное.

В настоящем изобретении термин "множественный" независимо относится к 2, 3, 4,

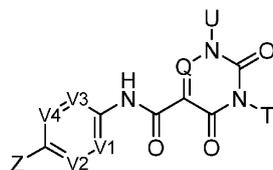
В настоящем изобретении хиральные атомы углерода соединения могут необязательно иметь R-конфигурацию или S-конфигурацию или смесь R-конфигурации и S-конфигурации.

Если не указано иное, структурная формула, описанная в данном документе, включает все изомерные формы (например, энантиомер, диастереомер и геометрические изомеры (или конформационный изомер): например, R, S-конфигурации, содержащие асимметричные центры, (Z) и (E) изомеры и (Z) и (E) конформационные изомеры двойных связей. Таким образом, один стереохимический изомер или смесь его энантиомеров, диастереоизомеров или геометрических изомеров (или конформационных изомеров) соединения изобретения входит в объем изобретения.

Термин "таутомер" означает, что структурные изомеры с различными энергиями могут превышать низкоэнергетический барьер, таким образом трансформируясь друг в друга. Например, протонные таутомеры (то есть протонный сдвиг) включают взаимную трансформацию посредством миграции протонов, такие как 1H-индазол и 2H-индазол, 1H-бензо[d]имидазол и 3H-бензо[d]имидазол, валентные таутомеры включают взаимную трансформацию посредством некоторой рекомбинации связанных электронов.

Соединение

В изобретении предложено соединение с формулой (I) или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, его фармацевтически приемлемая соль, его пролекарство, его гидрат или сольват,

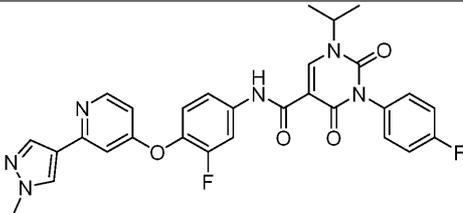
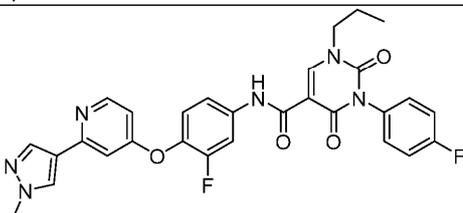
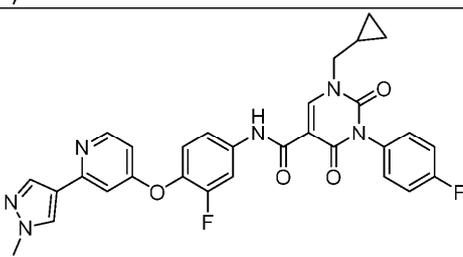
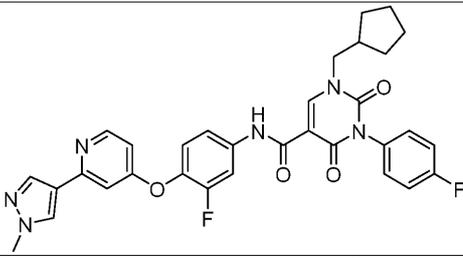
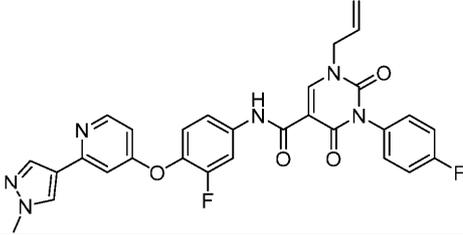
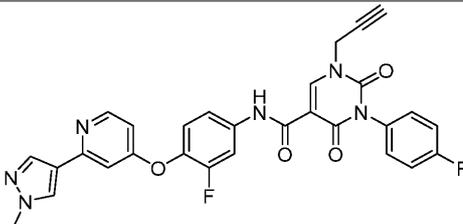


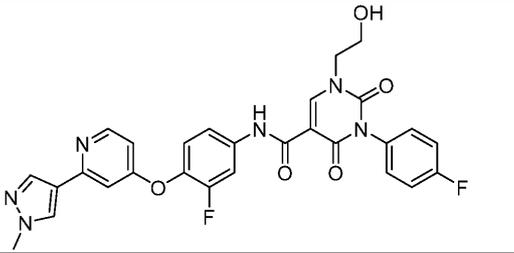
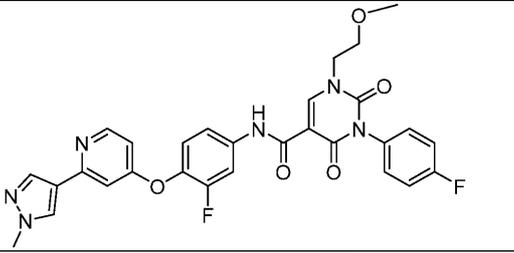
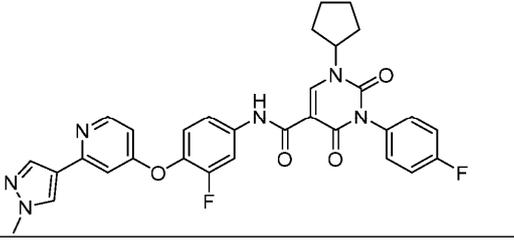
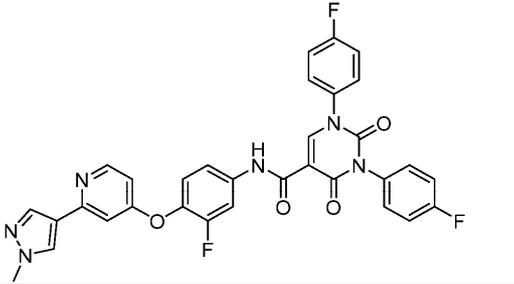
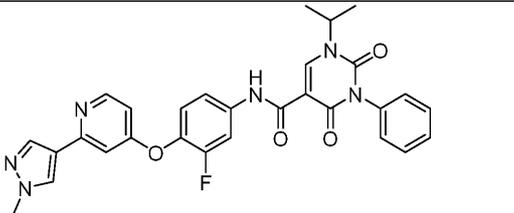
(I)

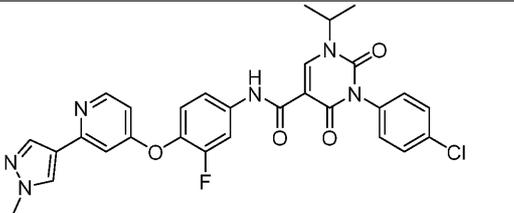
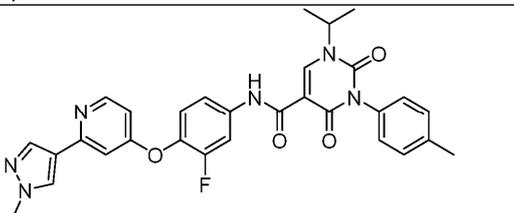
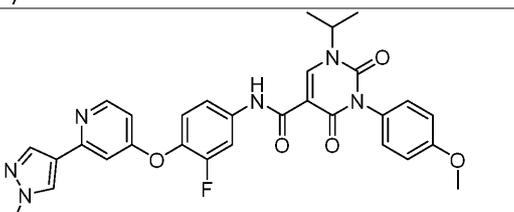
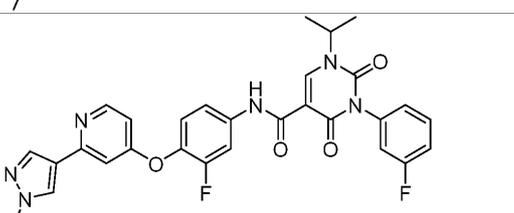
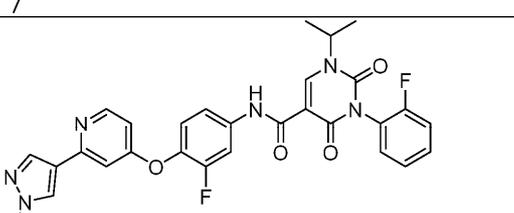
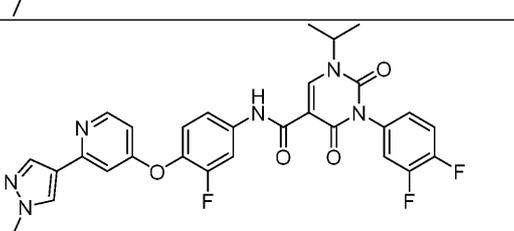
где каждая группа является такой, как определено выше. В другом предпочтительном варианте реализации соединение выбрано из соединений, перечисленных в табл. 1.

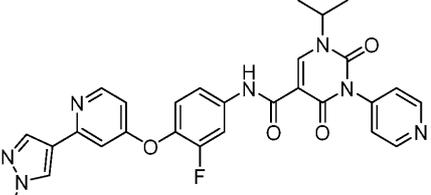
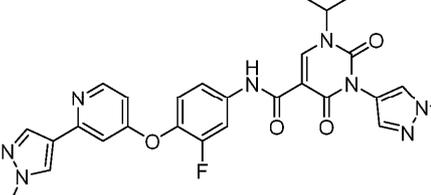
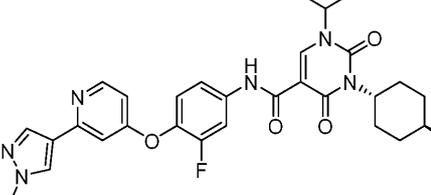
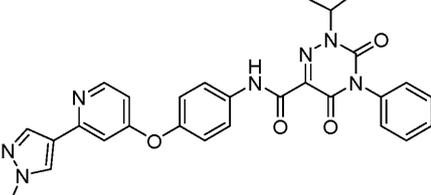
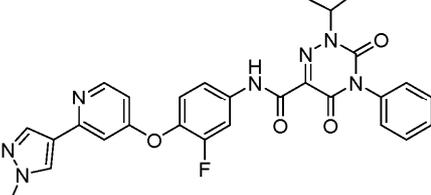
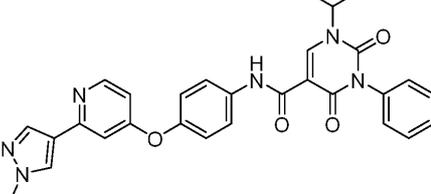
Таблица 1

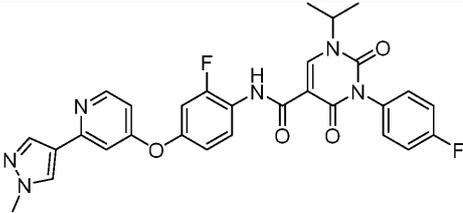
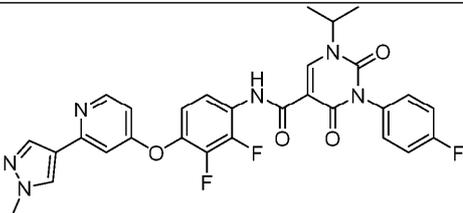
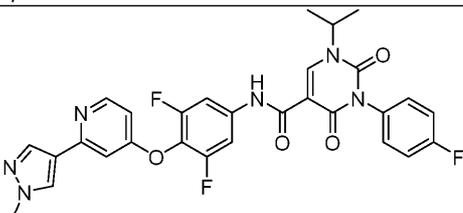
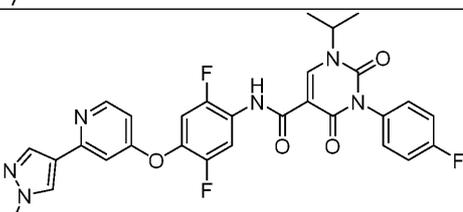
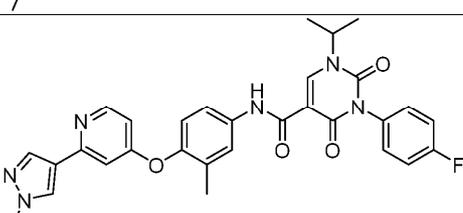
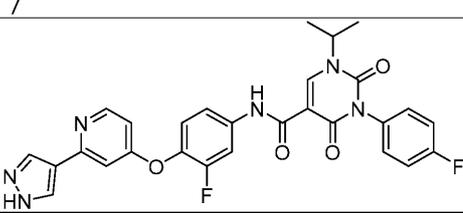
Соединение	Структурная формула
№ 1	
№ 2	

№ 3	
№ 4	
№ 5	
№ 6	
№ 7	
№ 8	

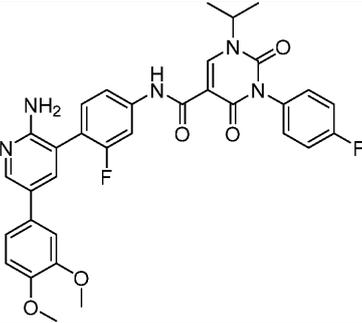
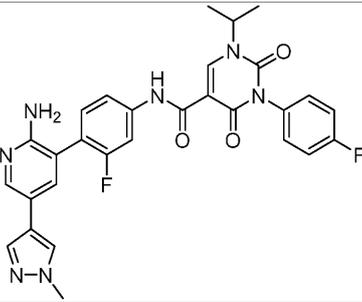
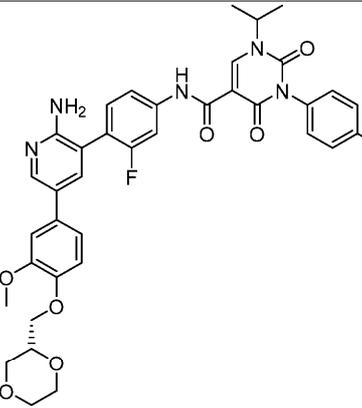
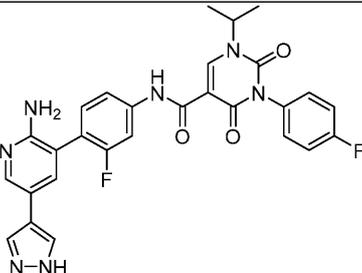
№ 9	 <chem>CN1C=CN=C1c2cc(Oc3ccc(F)cc3)nc2C(=O)N(C(=O)c4cc(F)cc4)CCO</chem>
№ 10	 <chem>CN1C=CN=C1c2cc(Oc3ccc(F)cc3)nc2C(=O)N(C(=O)c4cc(F)cc4)CCOC</chem>
№ 11	 <chem>CN1C=CN=C1c2cc(Oc3ccc(F)cc3)nc2C(=O)N(C(=O)c4cc(F)cc4)C1CCCC1</chem>
№ 12	 <chem>CN1C=CN=C1c2cc(Oc3ccc(F)cc3)nc2C(=O)N(C(=O)c4cc(F)cc4)c5ccc(F)cc5</chem>
№ 13	 <chem>CN1C=CN=C1c2cc(Oc3ccc(F)cc3)nc2C(=O)N(C(=O)c4cc(F)cc4)c5ccccc5</chem>

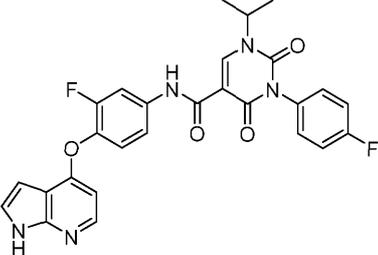
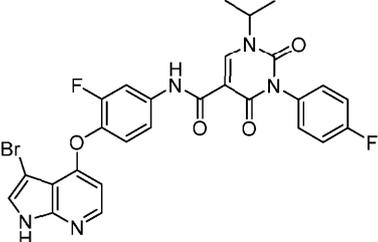
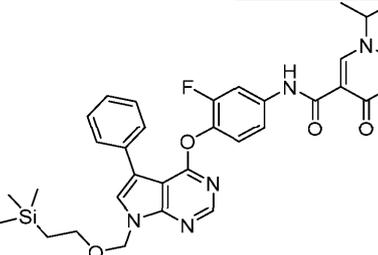
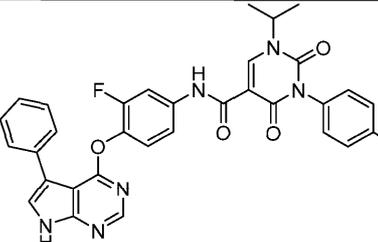
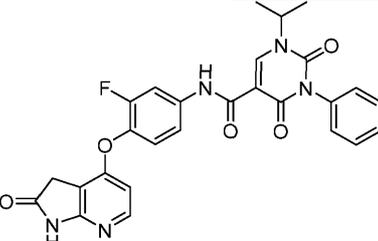
№ 14	
№ 15	
№ 16	
№ 17	
№ 18	
№ 19	

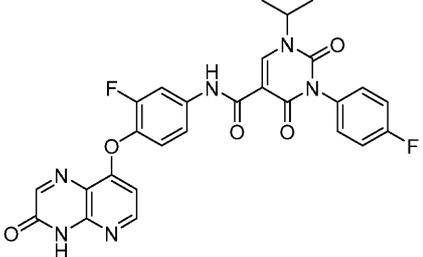
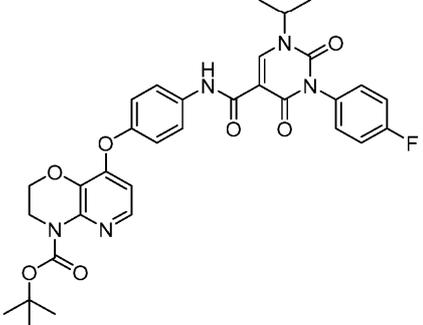
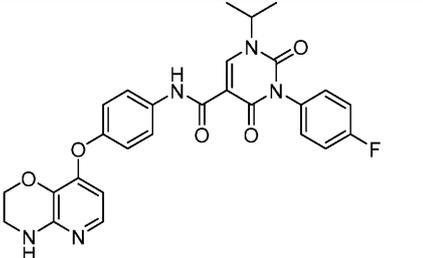
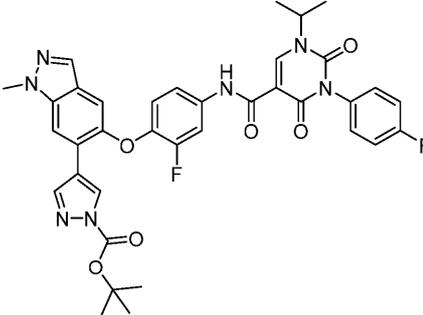
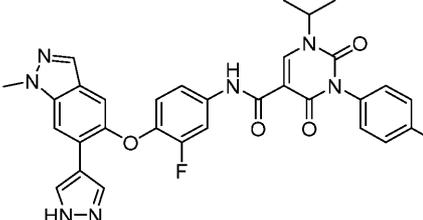
№ 20	
№ 21	
№ 22	
№ 23	
№ 24	
№ 25	

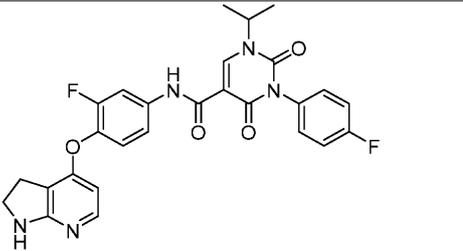
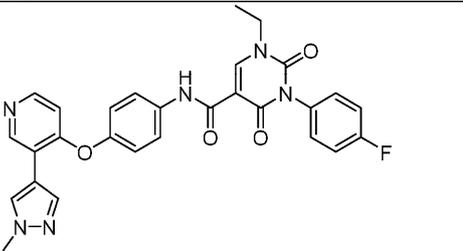
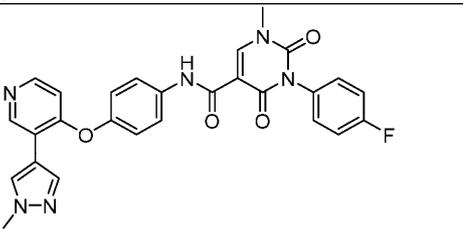
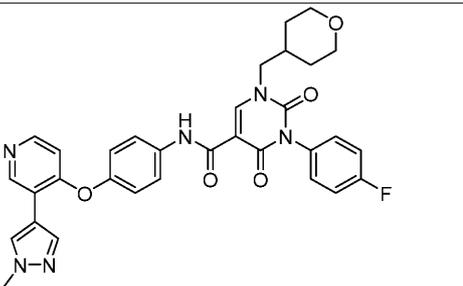
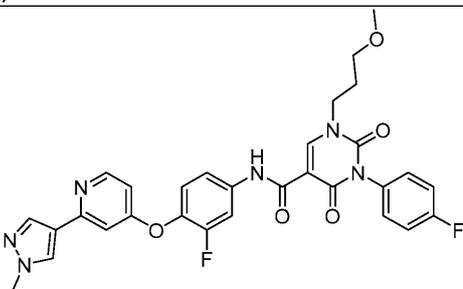
№ 26	
№ 27	
№ 28	
№ 29	
№ 30	
№ 31	

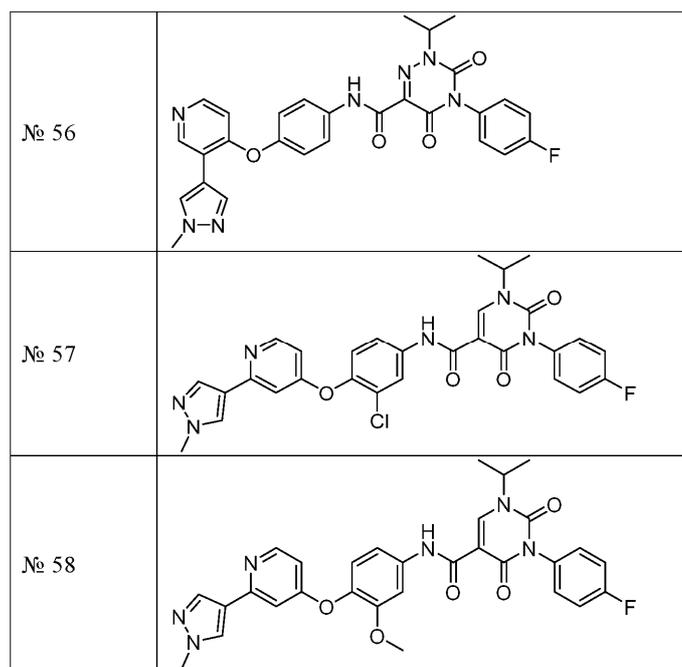
№ 32	
№ 33	
№ 34	
№ 35	
№ 36	

№ 37	 <p>Chemical structure of compound № 37: A central pyrimidin-2(1H)-one ring system. The 4-position is substituted with a 4-amino-2-fluorophenyl group. The 6-position is substituted with a 4-fluorophenyl group. The 5-position is substituted with a 4-(3,4-dimethoxyphenyl)pyrimidin-2-ylamino group.</p>
№ 38	 <p>Chemical structure of compound № 38: A central pyrimidin-2(1H)-one ring system. The 4-position is substituted with a 4-amino-2-fluorophenyl group. The 6-position is substituted with a 4-fluorophenyl group. The 5-position is substituted with a 1-methyl-1H-imidazol-2-ylamino group.</p>
№ 39	 <p>Chemical structure of compound № 39: A central pyrimidin-2(1H)-one ring system. The 4-position is substituted with a 4-amino-2-fluorophenyl group. The 6-position is substituted with a 4-fluorophenyl group. The 5-position is substituted with a 4-(3,4-dimethoxyphenyl)pyrimidin-2-ylamino group. The 3,4-dimethoxyphenyl group is further substituted with a morpholine ring at the 3-position.</p>
№ 40	 <p>Chemical structure of compound № 40: A central pyrimidin-2(1H)-one ring system. The 4-position is substituted with a 4-amino-2-fluorophenyl group. The 6-position is substituted with a 4-fluorophenyl group. The 5-position is substituted with a 1H-imidazol-2-ylamino group.</p>

№ 41	
№ 42	
№ 43	
№ 44	
№ 45	

№ 46	 <p>Chemical structure of compound № 46: A central pyrimidin-2(1H)-one ring substituted with a tert-butyl group at the 4-position, a 4-fluorophenyl group at the 6-position, and a 4-fluorophenylamino group at the 2-position. The 4-fluorophenylamino group is further substituted with a 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)phenoxy group.</p>
№ 47	 <p>Chemical structure of compound № 47: A central pyrimidin-2(1H)-one ring substituted with a tert-butyl group at the 4-position, a 4-fluorophenyl group at the 6-position, and a 4-(tert-butoxycarbonyl)phenylamino group at the 2-position. The 4-(tert-butoxycarbonyl)phenylamino group is further substituted with a 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)phenoxy group.</p>
№ 48	 <p>Chemical structure of compound № 48: A central pyrimidin-2(1H)-one ring substituted with a tert-butyl group at the 4-position, a 4-fluorophenyl group at the 6-position, and a 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)phenoxy group at the 2-position.</p>
№ 49	 <p>Chemical structure of compound № 49: A central pyrimidin-2(1H)-one ring substituted with a tert-butyl group at the 4-position, a 4-fluorophenyl group at the 6-position, and a 4-(tert-butoxycarbonyl)imidazole-5-ylamino group at the 2-position. The 4-(tert-butoxycarbonyl)imidazole-5-ylamino group is further substituted with a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenoxy group.</p>
№ 50	 <p>Chemical structure of compound № 50: A central pyrimidin-2(1H)-one ring substituted with a tert-butyl group at the 4-position, a 4-fluorophenyl group at the 6-position, and a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenoxy group at the 2-position. The 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenoxy group is further substituted with a 4-fluorophenylamino group.</p>

№ 51	
№ 52	
№ 53	
№ 54	
№ 55	



В данном контексте термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, образованной соединением настоящего изобретения с кислотой или основанием, подходящим для применения в качестве лекарственного средства. Фармацевтически приемлемые соли включают неорганические соли и органические соли. Предпочтительным классом солей являются соли соединений изобретения, образованные кислотами. Подходящие кислоты для образования солей включают, но не ограничиваются ими, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, плавиковая кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; органические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, трифтороуксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, пикриновая кислота, бензойная кислота, метилсульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота и нафталинсульфоновая кислота; и аминокислоты, такие как пролин, фенилаланин, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

Другим предпочтительным классом солей являются соли соединений изобретения, образованные основаниями, такими как соли щелочных металлов (например, соли натрия или соли калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли магния или соли кальция), соли аммония (такие как низшие алканол-аммониевые соли и другие фармацевтически приемлемые соли аминов), такие как соль метиламина, соль этиламина, соль пропиламина, соль диметиламина, соль триметиламина, соль диэтиламина, соль триэтиламина, соль трет-бутиламина, соль этилендиамина, соль гидроксиэтиламина, соль дигидроксиэтиламина, соль тригидроксиэтиламина и соль амина, образованная из морфолина, пиперазина и лизина, соответственно.

Термин "сольват" относится к комплексу, в котором соединение настоящего изобретения координируется с молекулами растворителя в определенном соотношении.

"Гидрат" относится к комплексу, образованному в результате координации соединения изобретения с водой.

Термин "пролекарство" включает соединения, которые сами по себе могут быть биологически активными или неактивными, при соответствующем введении они могут быть преобразованы в соединение формулы (I) или соли или растворы, состоящие из соединения формулы (I) путем метаболизма или химической реакции в организме человека. Пролекарство включает, но не ограничивается ими, сложный эфир карбоновой кислоты, карбонат, фосфат, нитрат, сульфат, сульфоновый эфир, сульфоксидный эфир, аминокислотное соединение, карбамат, азосоединение, фосфорамид, глюкозид, эфир, ацеталь и тому подобные соединения.

Способ получения

Способ получения соединения со структурой формулы (I) согласно настоящему изобретению более конкретно описан ниже, но эти конкретные способы не представляют собой каких-либо ограничений. Соединения настоящего изобретения также могут быть удобно получены путем необязательного сочетания различных способов синтеза, описанных в описании или известных в данной области техники, и такие комбинации могут быть легко получены специалистами в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение.

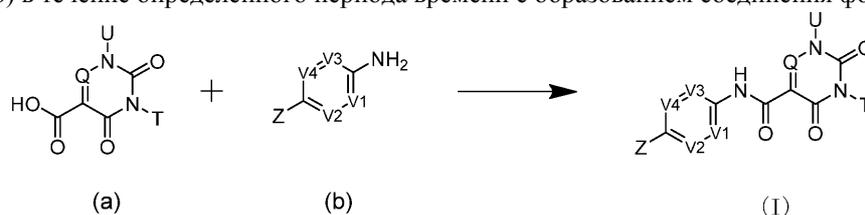
Реакцию проводят в растворителе, подходящем для реактива, и используемый материал подходит

для выполняемой конверсии. Кроме того, в следующем описании способа синтеза следует понимать, что все предложенные условия реакции, включая выбор растворителя, атмосферы реакции, температуры реакции, продолжительности эксперимента и процедуры последующей обработки, выбраны в качестве условий, которые должны быть легко распознаны специалистами в области органического синтеза и которые являются стандартными для реакции.

Следует понимать, что примеры и варианты реализации изобретения, описанные в данном документе, предназначены только для целей иллюстрации, и что различные модификации или изменения, вытекающие из них, будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и объем настоящей заявки и объем формулы изобретения. Конкретные химические превращения перечислены в последующих путях реакции, и специалистам в данной области техники будет понятно, что вместо перечисленных реактивов может быть использовано множество различных реактивов.

Как правило, способ получения соединений настоящего изобретения заключается в следующем, при этом используемые исходные материалы и реактивы являются коммерчески доступными, если не указано иное.

При определенной температуре соединения формулы (a) подвергают взаимодействию с соединением формулы (b) в течение определенного периода времени с образованием соединения формулы (I);



где T, U, Q, V1, V2, V3, V4 и Z являются такими, как определено выше.

Фармацевтическая композиция и способ введения

Поскольку соединения настоящего изобретения обладают превосходной ингибирующей активностью в отношении киназ, особенно ингибирующей активностью в отношении Ax1 и c-Met, соединения настоящего изобретения и их различные кристаллические формы, а также их фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, гидраты или сольваты и фармацевтические композиции, содержащие соединения настоящего изобретения в качестве основных активных субстанций, могут быть использованы для лечения, профилактики и облегчения заболеваний, связанных с киназами, особенно с активностью или уровнем экспрессии Ax1 и/или c-Met. Согласно известному уровню техники, соединения настоящего изобретения может быть использовано для лечения следующих заболеваний: рака; рак включает хронический миелоидный лейкоз, хроническое миелодиспластическое заболевание, рак легких, рак кожи, рак предстательной железы, рак пищевода, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак щитовидной железы, рак почек, глиобластома, злокачественную глиому, рак молочной железы, острый миелоидный лейкоз, колоректальный рак, рак матки, рак шейки матки, злокачественную глиому, меланому глазного пигментного слоя, остеосаркому, саркому мягких тканей, глиому, меланому, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, холангиокарциному, назофарингеальную карциному, синовиальную саркому, рабдомиосаркому, фибросаркому, лейомиосаркому, миелому и лимфому.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения содержит безопасное и эффективное количество соединения настоящего изобретения или его фармакологически приемлемой соли и фармакологически приемлемое вспомогательное вещество или носитель. Где "безопасное и эффективное количество" означает, что количество соединения является достаточным для существенного улучшения состояния, не вызывая серьезных побочных эффектов. Как правило, фармацевтическая композиция содержит 1-2000 мг соединения настоящего изобретения/доза, более предпочтительно, 50-200 мг соединения настоящего изобретения/доза. Предпочтительно, "доза" представляет собой капсулу или таблетку.

"Вещество-носитель, приемлемое с фармацевтической точки зрения" означает один или несколько наполнителей в твердой или жидкой форме или желеобразные материалы, которые пригодны для использования у человека и должны иметь достаточную чистоту и достаточно низкую токсичность. "Совместимость" означает, что каждый компонент в композиции можно смешивать с соединениями настоящего изобретения и друг с другом без значительного снижения эффективности соединений. Некоторые примеры фармацевтически приемлемых носителей включают целлюлозу и ее производные (такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза натрия и ацетат целлюлозы и т.д.), желатин, тальк, твердые смазывающие вещества (такие как стеариновая кислота и магния стеарат), кальция сульфат, растительные масла (такие как соевое масло, кунжутное масло, арахисовое масло и оливковое масло и т.д.), полиолы (такие как пропиленгликоль, глицерол, маннитол и сорбитол и т.д.), эмульгаторы (такие как Твин®), увлажняющий агент (такой как натрия додецилсульфат), красители, ароматизаторы, стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты и апирогенную воду и т.д.

Фармацевтическая композиция представляет собой раствор для инъекций, капсулы, таблетки, пилюли, порошки или гранулы.

Способ введения соединения или фармацевтической композиции настоящего изобретения конкрет-

но не ограничен, и типичные способы введения включают, но не ограничиваются ими, пероральное, внутриопухолевое, ректальное, парентеральное (внутривенное, внутримышечное или подкожное) и местное введение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В этих твердых лекарственных формах активную субстанцию смешивают по меньшей мере с одним обычным инертным вспомогательным веществом (или носителем), таким как натрия цитрат или кальция гидрофосфат, или смешивают с любым из следующих компонентов: (а) наполнителями или компатибилизатором, например, крахмалом, лактозой, сахарозой, глюкозой, маннитолом и кремниевой кислотой; (b) связующими веществами, например, гидроксиметилцеллюлозой, альгинатом, желатином, поливинилпирролидоном, сахарозой и арабской камедью; (с) влагоудерживающими агентами, такими как глицерол; (d) разрыхлителями, такими как агар, кальция карбонат, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, определенные композитные силикаты и натрия карбонат; (е) замедляющими растворителями, например, воском; (f) ускорителями абсорбции, например, соединением кварцетатного аммония; (g) увлажняющими агентами, например, цетиловым спиртом и глицерил моностеаратом; (h) адсорбентами, например, кератином; и (i) смазывающими веществами, например, тальком, кальция стеаратом, магния стеаратом, твердым полиэтиленгликолем, натрия додецилсульфатом или их смесью. В капсулах, таблетках и пилюлях лекарственные формы могут также содержать буферные агенты.

Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые оболочки и другие материалы, известные в этой области. Они могут содержать замутняющие агенты, и высвобождение активного соединения или соединения в таких композициях может происходить в части пищеварительного тракта отсроченным образом. Примерами компонентов, в которые встраивают активное соединение и которые можно использовать, являются полимерные материалы и восковые материалы. При необходимости, активное соединение также может быть в микроинкапсулированной форме с одним или более из вышеупомянутых вспомогательных веществ.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы или настойки. В дополнение к активному соединению жидкая лекарственная форма может содержать инертные разбавители, обычно используемые в этой области, такие как вода или другие растворители, сжижающие агенты и эмульгаторы, например, этанол, изопропанол, этилкарбонат, этилацетат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, диметилформамид и масла, особенно хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло или смеси этих веществ.

Кроме этих инертных разбавителей, композиции могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители, ароматизаторы и вкусовые добавки.

В дополнение к активному соединению суспензия может содержать суспендирующий агент, например, этоксилированный изоктадеканол, полиоксиэтиленсорбитол и дегидратированный сложный эфир сорбитола, микрокристаллическую целлюлозу, алюминия метоксид и агар, или их смесь и т.д.

Композиции для парентерального введения могут содержать физиологически приемлемые стерильные водные или безводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки, которые могут быть повторно растворены в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях. Подходящие водные и неводные носители, разбавители, растворители или наполнители включают в себя воду, этанол, многоатомные спирты и любые их подходящие смеси.

Лекарственные формы соединений изобретения для местного применения включают мази, порошки, пластыри, спреи и препараты для ингаляций. Активную субстанцию смешивают в стерильных условиях с физиологически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферными растворами или пропеллентами, которые могут потребоваться при необходимости.

Соединения настоящего изобретения можно вводить отдельно или в комбинации с другими фармацевтически приемлемыми соединениями (такими как противоопухолевые лекарственные средства).

Способ лечения настоящим изобретением включает отдельное введение или введение в комбинации с другими средствами лечения или терапевтическими лекарственными средствами.

При применении фармацевтической композиции безопасное и эффективное количество соединения настоящего изобретения наносят млекопитающему (такому как человек), нуждающемуся в лечении, причем дозировка на момент введения представляет собой фармацевтически эффективную дозировку, для человека с массой тела 60 кг суточная доза обычно составляет 1~2000 мг, предпочтительно 5~500 мг. Разумеется, конкретные дозы также должны учитывать такие факторы, как путь введения, здоровье пациента и т.д., которые находятся в пределах компетенции квалифицированного врача.

По сравнению с предшествующим уровнем техники настоящее изобретение имеет следующие основные преимущества:

Соединение изобретения может эффективно ингибировать активность киназы Ax1 и Ax1 с-Met;

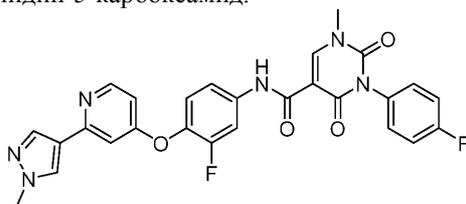
Соединение изобретения может эффективно ингибировать пролиферационную активность Ax1-зависимых клеточных линий и с-Met-зависимых клеточных линий.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано ниже со ссылкой на конкретные примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстрации изобретения, а не для ограничения объема изобретения. Экспериментальные методы, в которых не указаны конкретные условия в следующих примерах, обычно соответствуют обычным условиям, таким как условия, описанные в Sambrook et al., *Molecular Cloning: Laboratory Manual* (New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989), или соответствуют условиям, рекомендованным производителем. Если не указано иное, процентные доли и части рассчитывают по массе.

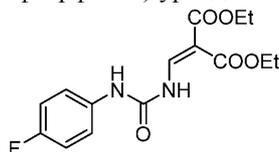
Если не указано иное, все профессиональные и научные термины, используемые в тексте, имеют те же значения, которые известны специалисту в данной области техники. Кроме того, в качестве методов настоящего изобретения могут применяться любые методы и материалы, аналогичные или равные содержанию записи. Метод предпочтительного варианта реализации, описанный в настоящем документе, и материал предназначены только для целей демонстрации.

Пример 1.

N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



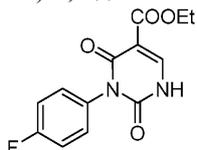
Стадия 1: получение диэтил-2-[3-(4-фторфенил) уреидометилен]малоната.



Диэтил-2-аминометилен-малонат (8,35 г, 44,6 ммоль) и 4-фторфенилизоцианат (5,3 мл, 46,9 ммоль) растворяют в 12 мл 1,2-дихлорэтана, добавляют по каплям N,N-диизопропилэтиламин, а затем перемешивают смесь при температуре 80°C в течение ночи. Температуру смеси снижают до комнатной температуры, затем смесь охлаждают на ледяной бане, фильтруют путем отсасывания с получением твердого вещества, которое промывают метил-трет-бутиловым эфиром и высушивают путем отсасывания с получением 12,9 г продукта, выход: 89%.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,58 (d, J=12,5 Гц, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,46 (d, J=12,5 Гц, 1H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,19 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,19 (dq, J=27,1, 7,1 Гц, 4H), 1,25 (dt, J=8,9, 7,1 Гц, 6H).

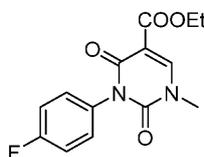
Стадия 2: получение этил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.



Диэтил-2-[3-(4-фторфенил)уреидометилен]малонат (12,9 г, 39,6 ммоль) добавляют к 57 мл этанола, по каплям добавляют натрия этоксид (20%, растворенный в этаноле) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Разбавляют реакционную смесь этилацетатом, дважды промывают 1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты, один раз промывают водой, один раз промывают насыщенным водным раствором натрия хлорида, и концентрируют этилацетатный слой с получением остатка, который суспендируют в смеси петролейного эфира и этилацетата (1/1) и фильтруют путем отсасывания с получением твердого вещества. Твердое вещество промывают небольшим количеством метил-трет-бутилового эфира и высушивают отсасыванием с получением 5,2 г продукта, выход: 47%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37-7,25 (m, 4H), 4,18 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,24 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3: получение этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.

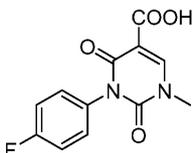


Этил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат (200 мг, 0,72 ммоль), метилйодид (0,134 мл, 2,16 ммоль) и калия карбонат безводный (199 мг, 1,43 ммоль) добавляют к 0,5 мл

N,N-диметилформаида, затем перемешивают при температуре 65°C в течение 8 ч. Останавливают нагревание и охлаждают до комнатной температуры, фильтруют реакцию путем отсасывания и промывают 15 мл этилацетата. Полученный фильтрат один раз промывают 1 моль/л водным раствором натрия карбоната, один раз промывают водой, один раз промывают насыщенным водным раствором натрия хлорида, а затем этилацетатный слой концентрируют и высушивают отсасыванием с получением 77 мг твердого вещества, выход: 92%.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 7,17 (d, J=6,6 Гц, 4H), 4,34 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 3H).

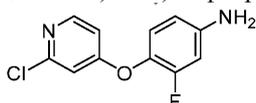
Стадия 4: получение 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



Этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат добавляют к 0,84 мл диоксана, по каплям добавляют 0,31 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, а затем нагревают реакцию смесь до 75°C. Через 6,5 ч нагревание останавливают и охлаждают до комнатной температуры, затем добавляют воду при перемешивании, фильтруют путем отсасывания с получением твердого вещества и промывают твердое вещество водой, затем промывают петролейным эфиром и высушивают путем отсасывания с получением 91 мг продукта, выход: 73%.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,60 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 4H), 3,47 (s, 3H).

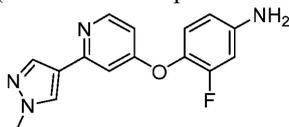
Стадия 5: получение 4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-3-фторанилина.



4-Амино-2-фторфенол (704 мг, 5,5 ммоль) растворяют в 5 мл N,N-диэтилацетамида, добавляют калия трет-бутоксид (640 мг, 5,7 ммоль) при перемешивании, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляют 2,4-дихлорпиридин (700 мг, 4,7 ммоль) и повышают температуру до 85°C для реакции. Через 4 ч останавливают нагревание и охлаждают до комнатной температуры. Реакционный раствор выливают в воду, экстрагируют четыре раза этилацетатом, объединяют этилацетатные слои, промывают пять раз насыщенным раствором натрия хлорида, окончательно высушивают органическую фазу над безводным натрия сульфатом и концентрируют с получением 1,27 г неочищенного продукта.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,01 (t, J=9,0 Гц, 1H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,55-6,39 (m, 2H), 5,53 (s, 2H).

Стадия 6: получение 3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилина.



4-((2-Хлорпиридин-4-ил)окси)-3-фторанилин (500 мг, 2,1 ммоль), сложный пинаколовый эфир 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты (546 мг, 2,6 ммоль) добавляют к раствору смеси 12 мл диоксана и 2 мл воды, затем добавляют калия карбонат (871 мг, 6,3 ммоль) и палладия тетрафенилфосфора (243 мг, 0,2 ммоль), а затем проводят реакцию при 100°C в атмосфере аргона. Через 12 ч останавливают нагревание и охлаждают до комнатной температуры. Реакционный раствор выливают в воду, дважды экстрагируют этилацетатом, объединяют этилацетатные слои, промывают один раз насыщенным раствором натрия хлорида, окончательно высушивают органическую фазу над безводным натрия сульфатом, концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 643 мг продукта, выход: 100%.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (dd, J=5,8, 0,5 Гц, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,57 (ddd, J=5,8, 2,5, 0,6 Гц, 1H), 6,48 (dd, J=11,9, 2,6 Гц, 1H), 6,42 (ddd, J=8,6, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,64 (s, 2H).

Стадия 7: получение N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

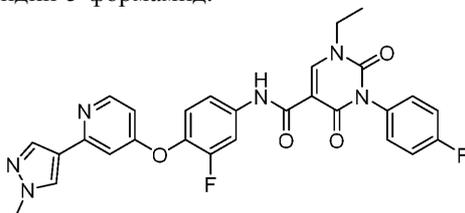
3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин (40 мг, 0,14 ммоль), 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-форминовую кислоту (37 мг, 0,14 ммоль), O-(7-азабензотриазол)N,N,N,N-тетраметилурия гексафторфосфат (62 мг, 0,17 ммоль) и триэтиламин (28 мг, 0,28 ммоль) добавляют к 1 мл N,N-диметилформаида и перемешивают при комнатной температуре. Через 14 ч реакционный раствор выливают в воду, экстрагируют три раза этилацетатом, объединя-

ют этилацетатные слои, промывают пять раз насыщенным раствором натрия хлорида, окончательно высушивают органическую фазу над безводным натрия сульфатом, концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 70 мг продукта, выход: 94%.

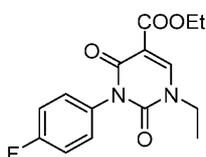
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,37 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,50 (dd, $J=8,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,38 (qd, $J=9,1, 4,2$ Гц, 5H), 7,24 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J=5,9, 2,4$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (s, 3H).

Пример 2.

1-Этил-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формамид.



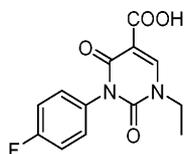
Стадия 1: получение этил-3-(4-фторфенил)-1-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.



Метилйодид заменяют на этилйодид, а оставшиеся необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы приготовления являются такими же, как на стадии 3 в примере 1, выход: 96%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=6,9$ Гц, 4H), 4,34 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,95 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,42 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,35 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия 2: получение 3-(4-фторфенил)-1-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



Этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат заменяют на этил-3-(4-фторфенил)-1-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 4 в примере 1, выход: 78%.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,62 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 4H), 3,95 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,25 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

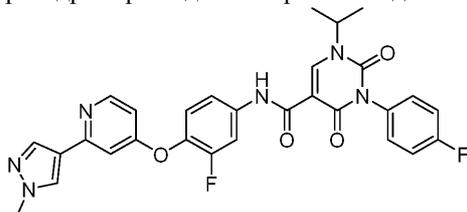
Стадия 3: получение 1-этил-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-N-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формамида.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 99%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,37 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,54-7,31 (m, 6H), 7,24 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J=5,8, 2,5$ Гц, 1H), 4,02 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,29 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

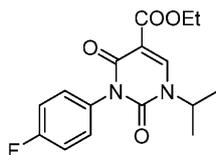
Пример 3.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение этил-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-

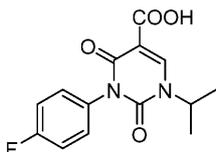
5-формиата.



Метилйодид заменяют на изопропилйодид, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 3 в примере 1, выход: 86%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 4H), 4,68 (p, J=6,8 Гц, 1H), 4,20 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,23 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2: получение 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



Этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат заменяют на этил-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 4 в примере 1, выход: 100%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,35 (qd, J=9,0, 6,0 Гц, 4H), 4,72 (p, J=6,8 Гц, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 6H).

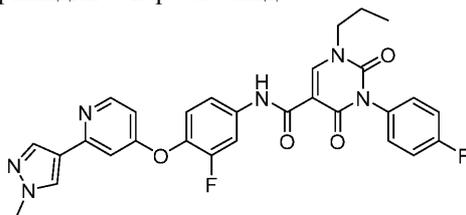
Стадия 3: получение N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 95%.

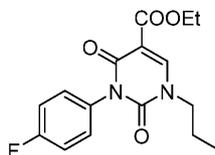
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,37 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03-7,93 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,48-7,31 (m, 5H), 7,25 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,78 (p, J=6,8 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 4.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-пропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



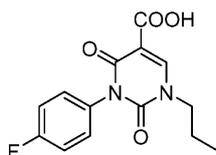
Стадия 1: получение этил-3-(4-фторфенил)-1-пропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.



Метилйодид заменяют на 1-пропилйодид, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 3 в примере 1, выход: 88%.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H), 7,17 (d, J=6,9 Гц, 4H), 4,34 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (t, 2H), 1,82 (h, J=7,5 Гц, 2H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Стадия 2: получение 3-(4-фторфенил)-1-пропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



Этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат заменяют на этил-3-(4-фторфенил)-1-пропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 4 в примере 1, выход: 61%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 12,29 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,23 (d, $J=6,4$ Гц, 4H), 3,91 (t, 2H), 1,83 (h, $J=15,2, 7,7$ Гц, 2H), 1,02 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

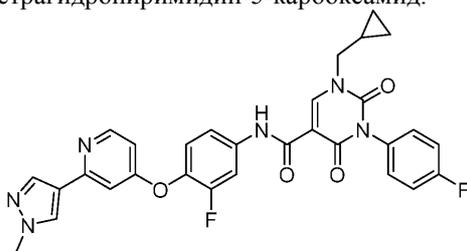
Стадия 3: получение N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-пропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-пропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 98%.

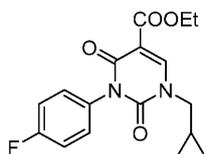
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,38 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,51 (ddd, $J=8,9, 2,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,48-7,29 (m, 5H), 7,25 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J=5,7, 2,4$ Гц, 1H), 3,99-3,86 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,71 (hept, $J=7,6$ Гц, 2H), 0,98-0,83 (m, 3H).

Пример 5.

1-(Циклопропилметил)-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.



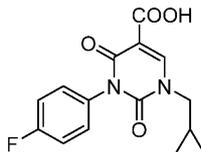
Стадия 1: получение этил-1-циклопропилметил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.



Метилиодид заменяют на циклопропилметилбромид, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 3 в примере 1, выход: 94%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (s, 1H), 7,22-7,09 (m, 4H), 4,34 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,74 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,35 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,30-1,16 (m, 1H), 0,75-0,65 (m, 2H), 0,46-0,38 (m, 2H).

Стадия 2: получение 1-циклопропилметил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



Этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат заменяют на 1-циклопропилметил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-этилформиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 4 в примере 1, выход: 93%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 12,35 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,24 (d, $J=6,5$ Гц, 4H), 3,80 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,25 (ddd, $J=12,8, 8,1, 4,9$ Гц, 1H), 0,81-0,68 (m, 2H), 0,51-0,39 (m, 2H).

Стадия 3: получение 1-(циклопропилметил)-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.

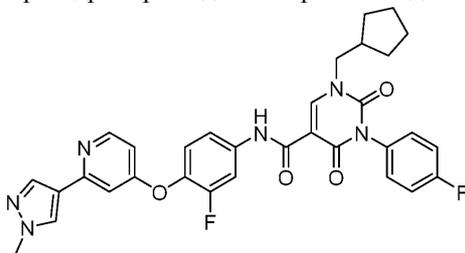
3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 1-циклопропилметил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую

кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 86%.

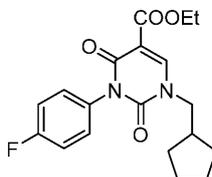
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,38 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,37 (t, $J=8,8$ Гц, 3H), 7,25 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J=5,7, 2,4$ Гц, 1H), 3,89-3,84 (m, 5H), 1,30-1,23 (m, 1H), 0,60-0,53 (m, 2H), 0,49-0,41 (m, 2H).

Пример 6.

1-(Циклопентилметил)-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



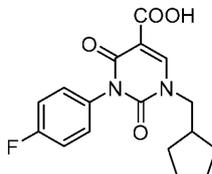
Стадия 1: получение этил-1-(циклопентилметил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.



Метилйодид заменяют на циклопентилметилбромид, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 3 в примере 1, выход: 57%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 4H), 4,21 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,84 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,25 (p, $J=1,1$ Гц, 1H), 1,74-1,58 (m, 4H), 1,58-1,45 (m, 2H), 1,29-1,17 (m, 5H).

Стадия 2: получение 1-(циклопентилметил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-этилформиат заменяют на этил-1-(циклопентилметил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 4 в примере 1, выход: 99%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,65 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 4H), 3,88 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,25 (p, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,76-1,57 (m, 4H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,29-1,17 (m, 2H).

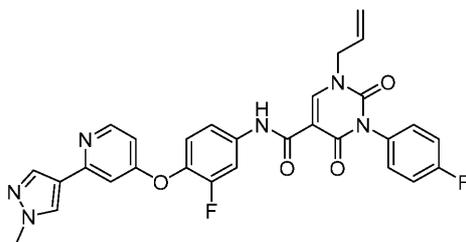
Стадия 3: получение 1-(циклопентилметил)-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 1-(циклопентилметил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 74%.

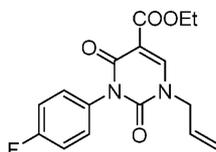
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,94 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,41 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 5H), 7,16 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,64 (dd, $J=5,7, 2,4$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,42 (p, $J=7,7$ Гц, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 2H).

Пример 7.

1-Аллил-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



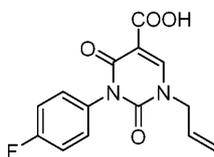
Стадия 1: получение этил-1-аллил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.



Метилйодид заменяют на аллилбромид, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 3 в примере 1, выход: 75%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H), 7,17 (d, $J=6,9$ Гц, 4H), 6,02-5,87 (m, 1H), 5,50-5,34 (m, 2H), 4,49 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,34 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,35 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия 2: получение 1-аллил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



1-Аллил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-этилформиат (159 мг, 0,5 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране и по каплям при перемешивании добавляют 2 мл 0,5 моль/л водного раствора натрия гидроксида, а затем продолжают перемешивание. Через 20 мин перемешивание останавливают и реакционную смесь экстрагируют смесью этилацетат-вода, сохраняя водный слой, затем реакционную смесь трижды промывают этилацетатом. Доводят значение pH водного слоя примерно до 2, а затем экстрагируют дихлорметаном три раза, объединяют, высушивают над безводным натрием сульфатом, концентрируют, а затем получают продукт с помощью колоночной хроматографии с выходом 53%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 12,28 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,23 (d, $J=6,4$ Гц, 4H), 5,94 (ddt, $J=16,7, 10,3, 6,3$ Гц, 1H), 5,52-5,39 (m, 2H), 4,54 (dt, $J=6,4, 1,3$ Гц, 2H).

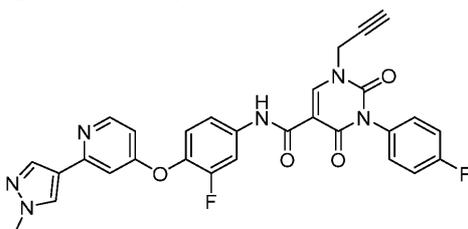
Стадия 3: получение 1-аллил-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 1-аллил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 91%.

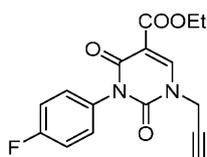
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,37 (dd, $J=5,7, 0,5$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,52 (ddd, $J=8,8, 2,5, 1,2$ Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,25 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J=5,8, 2,5$ Гц, 1H), 5,99 (ddt, $J=17,2, 10,3, 5,5$ Гц, 1H), 5,43-5,25 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Пример 8.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1-пропаргил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



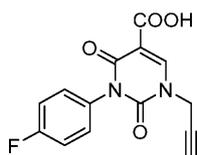
Стадия 1: получение этил-3-(4-фторфенил)-1-пропаргил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.



Метилйодид заменяют на пропаргилбромид, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 3 в примере 1, выход: 77%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 7,17 (d, $J=6,4$ Гц, 4H), 4,68 (d, $J=2,5$ Гц, 2H), 4,35 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,63 (t, $J=2,6$ Гц, 1H), 1,36 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия 2: получение 3-(4-фторфенил)-1-пропаргил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



Этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат заменяют на этил-3-(4-фторфенил)-1-пропаргил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 2 в примере 7, выход: 28%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,87 (s, 1H), 7,32-7,17 (m, 4H), 4,74 (d, $J=2,5$ Гц, 2H), 2,69 (t, $J=2,6$ Гц, 1H).

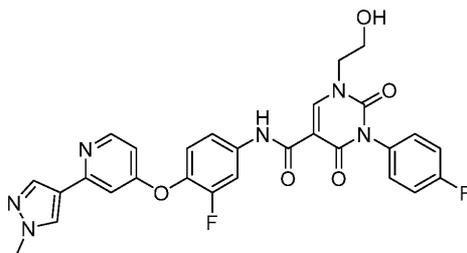
Стадия 3: получение N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1-пропаргил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-пропаргил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 81%.

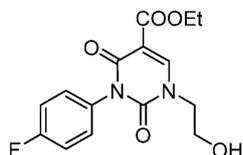
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,86 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,40 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J=11,3, 6,3$ Гц, 3H), 7,27 (s, 5H), 7,15 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,64 (dd, $J=5,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,78 (d, $J=2,6$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,69 (t, $J=2,5$ Гц, 1H).

Пример 9.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



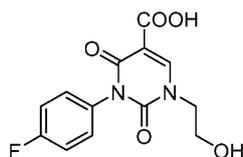
Стадия 1: получение этил-3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.



Метилйодид заменяют на 2-бромэтанол, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 3 в примере 1, выход: 22%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 7,16 (d, $J=0,8$ Гц, 4H), 4,32 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,98-3,86 (m, 2H), 2,40 (s, 1H), 1,34 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия 2: получение 3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



Этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат заменяют на этил-3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 4 в примере 1, выход: 23%.

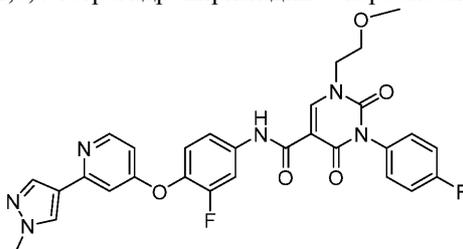
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,61 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 4H), 5,00 (t, J=5,7 Гц, 1H), 3,99 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,64 (q, J=5,3 Гц, 2H).

Этап 3: N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

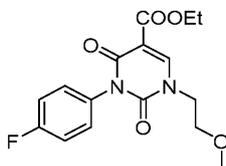
3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 55%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,38 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,51 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,47-7,32 (m, 5H), 7,25 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=5,8, 2,4 Гц, 1H), 5,04 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,05 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (t, J=5,3 Гц, 2H).

Пример 10: N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

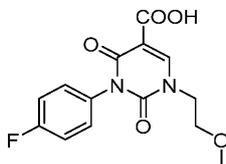


Стадия 1: получение этил-3-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.



Метилйодид заменяют на 2-бромэтилметиловый эфир, а оставшиеся необходимы: для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 3 в примере 1, выход: 98%, полученный продукт непосредственно используют на следующей стадии.

Стадия 2: получение 3-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



Этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат заменяют на этил-3-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 4 в примере 1, выход: 82%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,32 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,24 (d, J=6,4 Гц, 4H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

Стадия 3: получение N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

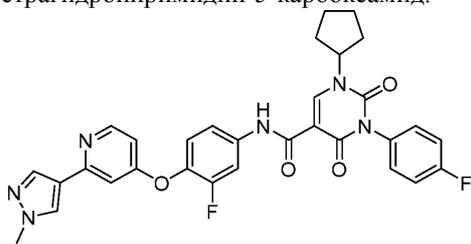
3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения* продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 93%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,38 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01-

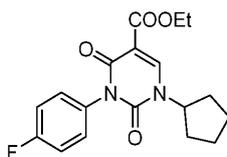
7,95 (m, 2H), 7,51 (ddd, J=8,9, 2,5, 1,1 Гц, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,37 (t, J=8,8 Гц, 3H), 7,25 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,18 (t, J=5,0 Гц 2H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H).

Пример 11.

1-Циклопентил-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

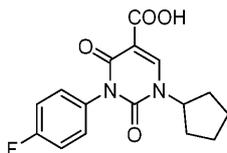


Стадия 1: получение этил-1-циклопентил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.



Метилйодид заменяют на циклопентилйодид, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 3 в примере 1, выход: 44%, полученный продукт непосредственно используют на следующей стадии.

Стадия 2: получение 1-циклопентил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



Этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат заменяют на этил-1-циклопентил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 4 в примере 1, выход: 73%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,65 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 4H), 3,88 (d, J=7,5 Гц, 2H), 2,25 (p, J=7,6 Гц, 1H), 1,76-1,57 (m, 4H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,29-1,17 (m, 2H).

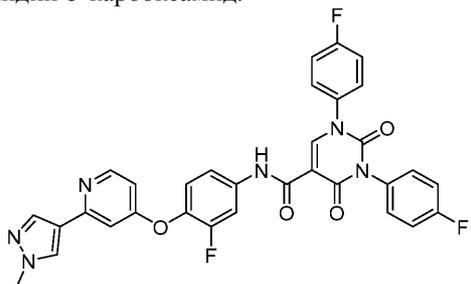
Стадия 3: 1-циклопентил-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-N-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 1-циклопентил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 83%.

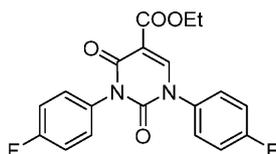
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,38 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,51 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,43 (ddd, J=8,4, 5,4, 2,7 Гц, 2H), 7,36 (t, J=8,7 Гц, 3H), 7,25 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,86 (p, J=7,6 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,09 (d, J=8,1 Гц, 2H), 1,93-1,81 (m, 4H), 1,65 (d, J=8,0 Гц, 2H).

Пример 12.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1,3-бис(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



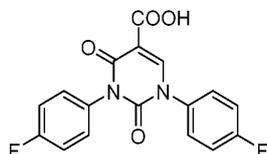
Стадия 1: получение этил 1,3-бис (4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.



Этил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат (84 мг, 0,3 ммоль) и п-фторфенилбороновую кислоту (169 мг, 1,2 ммоль), меди ацетат (111 мг, 0,9 ммоль), пиридин (156 мг, 0,9 ммоль) и некоторое количество активированного молекулярного сита 4 Å добавляют к 2,5 мл дихлорметана, выдерживают смесь на воздухе и перемешивают. Через 23 ч останавливают перемешивание, добавляют к реакционному раствору дихлорметан и насыщенный водный раствор натрия бикарбоната, хорошо встряхивают и фильтруют через диатомит, собирают фильтрат. Полученный фильтрат экстрагируют, водный слой дважды экстрагируют дихлорметаном, объединяют слой дихлорметана, промывают слой дихлорметана один раз насыщенным раствором натрия хлорида, а затем высушивают над безводным натрия сульфатом и концентрируют, а затем очищают колоночной хроматографией с получением продукта, выход: 82%.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 7,61-7,47 (m, 2H), 7,40-7,15 (m, 6H), 4,29 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,30 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия 2: получение 1,3-бис(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



Этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат заменяют на этил 1,3-бис(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 4 в примере 1, выход: 78%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,43-7,29 (m, 6H).

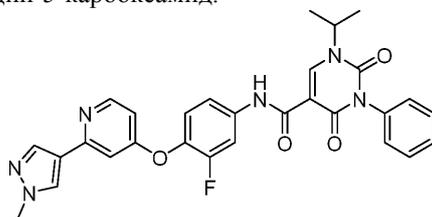
Стадия 3: получение N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1,3-бис(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 1,3-бис(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 86%.

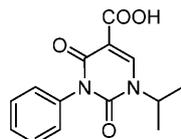
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,27-7,15 (m, 3H), 6,65 (dd, $J=5,6, 2,4$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H).

Пример 13.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



п-Фторфенилизоцианат заменяют на фенилизоцианат, а метилйодид заменяют на изопропилийодид. Остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадиях 1-4 в примере 1, выход: 71%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 2H), 4,74 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,40 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Стадия 2: N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-

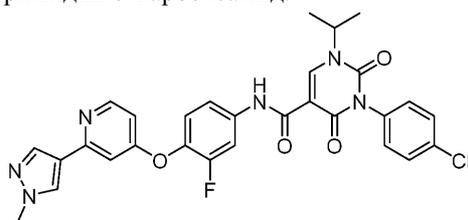
диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 82%.

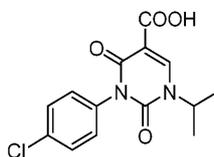
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,58-7,42 (m, 4H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,26 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=5,6, 2,5 Гц, 1H), 4,79 (p, J=6,7 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,43 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 14.

3-(4-Хлорфенил)-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



p-Фторфенилизоцианат заменяют на p-хлорфенилизоцианат, а метилйодид заменяют на изопропилйодид. Остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадиях 1-4 в примере 1, выход: 94%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 4,73 (p, J=6,8 Гц, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 6H).

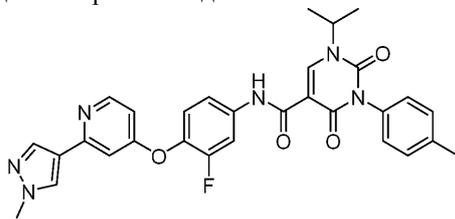
Стадия 2: 3-(4-хлорфенил)-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 89%.

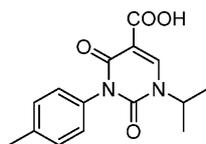
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06-7,94 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,54-7,32 (m, 4H), 7,26 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=5,8, 2,4 Гц, 1H), 4,78 (p, J=6,8 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,43 (d, J=6,7 Гц, 6H).

Пример 15.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-п-толил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 1-изопропил-2,4-диоксо-3-п-толил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



p-Фторфенилизоцианат заменяют на p-толилизотиоцианат, а метилйодид заменяют на изопропилйодид. Остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадиях 1-4 в примере 1, выход: 87%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 4,73 (p, J=6,8 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,38 (d, J=6,5 Гц, 6H).

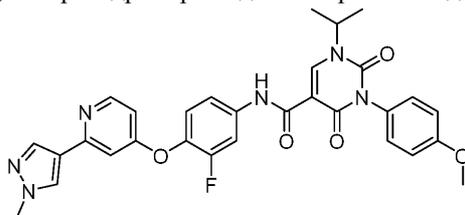
Стадия 2: N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-п-толил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 1-изопропил-2,4-диоксо-3-п-толил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 92%.

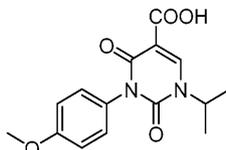
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,37 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,34 (dd, J=24,1, 8,5 Гц, 3H), 7,27-7,19 (m, 3H), 6,65 (dd, J=5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,77 (p, J=6,8 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 16.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-3-(4-метоксифенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 1-изопропил-3-(4-метоксифенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



p-Фторфенилизоцианат заменяют на p-метоксифенилизоцианат, а метилйодид заменяют на изопропилйодид. Остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадиях 1-4 в примере 1, выход: 66%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,54 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,11-7,02 (m, 2H), 4,98 (p, J=6,7 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,50 (d, J=6,8 Гц, 6H).

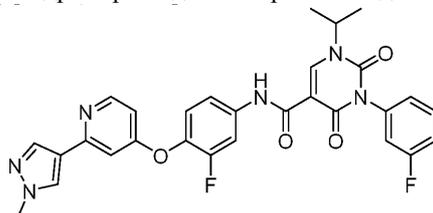
Стадия 2: N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-3-(4-метоксифенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 1-изопропил-3-(4-метоксифенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 75%.

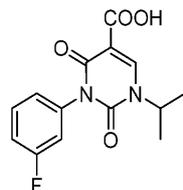
^1H ЯМР(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,37 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (dd, J=12,9, 2,4 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,36 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,64 (dd, J=5,7, 2,4 Гц, 1H), 4,77 (p, J=6,8 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 17.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(3-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 3-(3-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



p-Фторфенилизоцианат заменяют на 3-фторфенилизоцианат, а метилйодид заменяют на изопропилйодид. Остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадиях 1-4 в примере 1, выход: 36%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,55 (q, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 4,73 (p, $J=6,7$ Гц, 1H), 1,39 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

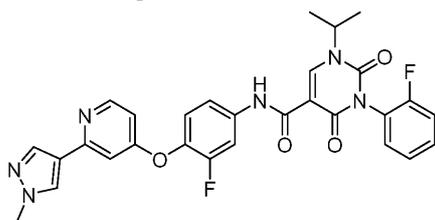
Стадия 2: N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(3-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(3-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 75%.

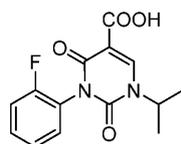
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,63-7,47 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 3H), 7,26 (td, $J=3,5, 1,4$ Гц, 2H), 6,65 (dd, $J=5,7, 2,5$ Гц, 1H), 4,79 (p, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,43 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 18.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(2-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



p-Фторфенилизоцианат заменяют на 2-фторфенилизоцианат, а метилйодид заменяют на изопропилйодид. Остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадиях 1-4 в примере 1, выход: 84%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,43 (ddt, $J=42,8, 24,2, 7,3$ Гц, 4H), 4,72 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,40 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

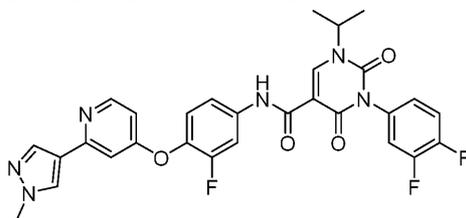
Стадия 2: N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(2-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 1-изопропил-2,4-диоксо-3-(2-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 75%.

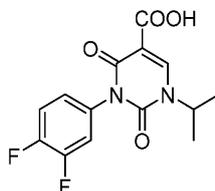
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,38 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,60-7,34 (m, 6H), 7,26 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J=5,7, 2,5$ Гц, 1H), 4,78 (p, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,44 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Пример 19.

3-(3,4-Дифторфенил)-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 3-(3,4-дифторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



p-Фторфенилизоцианат заменяют на 3,4-дифторфенилизоцианат, а метилйодид заменяют на изо-

пропилийодид. Остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадиях 1-4 в примере 1, выход: 61%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,64-7,49 (m, 2H), 7,23 (ddt, $J=8,5, 4,1, 2,0$ Гц, 1H), 4,71 (h, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,38 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

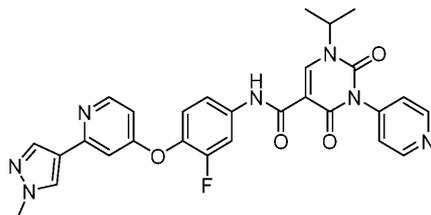
Стадия 2: 3-(3,4-дифторфенил)-N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(3,4-дифторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 74%.

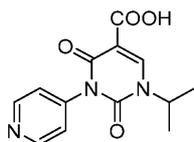
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08-7,95 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (ddd, $J=11,7, 7,7, 2,7$ Гц, 2H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,42-7,27 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,65 (dd, $J=5,7, 2,5$ Гц, 1H), 4,79 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,43 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Пример 20.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



p-Фторфенилизотиоцианат заменяют на 4-пиридинизотиоцианат, а метилйодид заменяют на изопропилийодид. Остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадиях 1-4 в примере 1, выход: 97%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,19 (s, 1H), 8,89-8,83 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 4,97 (hept, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,51 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

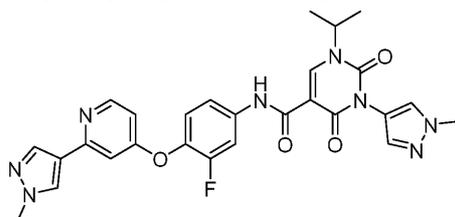
Стадия 2: N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 81%.

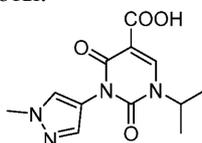
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 8,80-8,73 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,37 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,36 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J=5,7, 2,5$ Гц, 1H), 4,78 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,43 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 21.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 1-изопропил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



p-Фторфенилизоцианат заменяют на 4-изоцианатом-1-метил-1H-пиразол, а метилйодид заменяют на изопропилйодид. Остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадиях 1-4 в примере 1, выход: 100%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,72 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,44 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4,72 (p, J=6,8 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 6H).

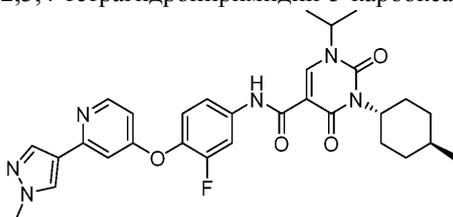
Стадия 2: N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 1-изопропил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 99%.

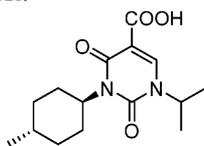
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04-7,94 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,37 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,77 (p, J=6,8 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 1,41 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 22.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-3-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 1-изопропил-3-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



p-Фторфенилизоцианат заменяют на транс-4-метилциклогексилизоцианат, а метилйодид заменяют на изопропилйодид. Остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадиях 1-4 в примере 1, выход: 91%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,91 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 4,83-4,57 (m, 2H), 2,40-2,27 (m, 2H), 1,75 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,59 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,49-1,28 (m, 7H), 1,09-0,95 (m, 2H), 0,89 (d, J=6,5 Гц, 3H).

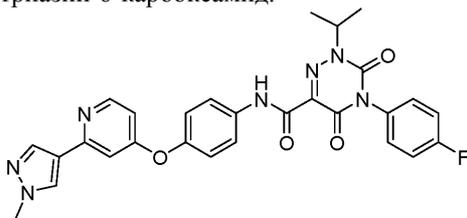
Стадия 2: N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-3-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 1-изопропил-3-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 83%.

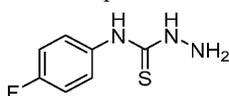
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,38 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,82-4,69 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,41 (q, 2H), 1,77 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,61 (d, J=11,9 Гц, 2H), 1,45-1,33 (m, 7H), 1,03 (q, J=12,6 Гц, 2H), 0,90 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 23.

4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-N-(4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид.



Стадия 1: получение 4-п-фторфенилтиосемикарбазида.

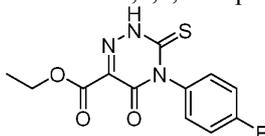


85% раствор гидразингидрата (2,06 мл, 36 ммоль) разводят в изопропанол, добавляют 4-

фторфенилизотиоцианат (4,5 г, 30 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре. Через 1 ч останавливают перемешивание, получают твердое вещество фильтрованием и промывают изопропанолом с получением 5,2 г продукта, выход: 93%.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,13 (s, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,20-7,04 (m, 2H).

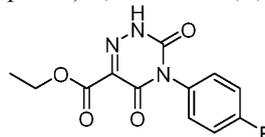
Стадия 2: этил-4-(4-фторфенил)-5-оксо-3-тио-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-формиат.



4-п-Фторфенилтиосемикарбазид (2 г, 11 ммоль) и диэтилкетомалонат (1,9 г, 11 ммоль) добавляют к 40 мл этанола, перемешивают при температуре 90°C в течение 16 ч, нагревают до 140°C и перемешивают в течение 4 ч. Останавливают нагревание, охлаждают до комнатной температуры, затем смесь охлаждают на ледяной бане, фильтруют с получением твердого вещества, которое промывают этанолом с получением 1 г продукта, выход: 34%.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,39-7,30 (m, 4H), 4,30 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3H).

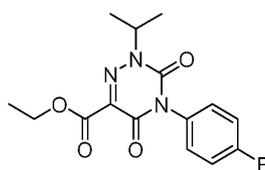
Стадия 3: получение этил-4-(4-фторфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-формиата.



Смешивают уксусную кислоту (2,16 мл, 38 ммоль) и 5 мл N,N-диметилформамида и добавляют при перемешивании этил-4-(4-фторфенил)-5-оксо-3-тио-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-формиат (550 мг, 2 ммоль), затем при перемешивании добавляют 1,8 мл 30% раствора водорода пероксида и окончательно перемешивают смесь при комнатной температуре. Через 72 ч останавливают перемешивание, реакционный раствор выливают в воду, дважды экстрагируют этилацетатом, объединяют этилацетатные слои, промывают 5 раз насыщенным раствором натрия хлорида, концентрируют органическую фазу, добавляют 0,5 мл метил-трет-бутилового эфира и 1 мл петролейного эфира и выдерживают раствор без перемешивания. Через 4 ч образуется твердое вещество желтого цвета, ресуспендируют твердое вещество в метил-трет-бутиловом эфире с получением 167 мг твердого вещества светло-зеленого цвета в качестве продукта. Выход: 30%.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,13 (s, 1H), 7,45-7,27 (m, 4H), 4,29 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H).

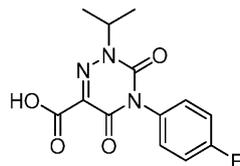
Стадия 4: получение этил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-формиата.



Метилиодид заменяют на изопропилиодид, этил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат заменяют на этил-4-(4-фторфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-формиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 3 в примере 1, выход: 93%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,25-7,14 (m, 4H), 5,00 (p, J=6,6 Гц, 1H), 4,42 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,53-1,34 (m, 9H).

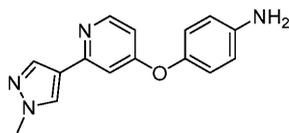
Стадия 5: получение 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты.



Этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат заменяют на этил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-формиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 4 в примере 1, выход: 98%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,64 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 4H), 4,89-4,77 (m, 1H), 1,31 (d, J=6,5 Гц, 6H).

Стадия 6: получение 4-((2-N-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилина.



4-Амино-2-фторфенол заменяют на п-аминофенол, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадиях 5-6 в примере 1, выход: 89%.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,30 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,63 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,53 (dd, $J=5,7, 2,4$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H).

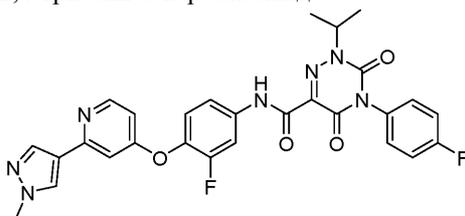
Стадия 7: получение 4-(4-фторфенил)-2-изопропил- N-(4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамида.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 61%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,37 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,47-7,35 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 3H), 6,66 (dd, $J=5,7, 2,4$ Гц, 1H), 4,89 (p, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,37 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Пример 24.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамида.

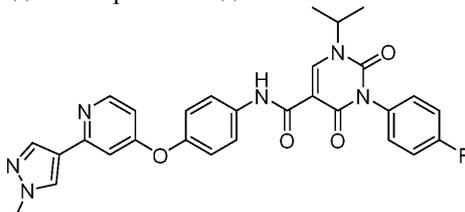


3-(4-Фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 48%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87 (s, 1H), 8,39 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J=12,7, 2,5$ Гц, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 5H), 7,26 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,69 (dd, $J=5,8, 2,5$ Гц, 1H), 4,91 (p, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,38 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

Пример 25.

3-(4-Фторфенил)-1-изопропил-N-(4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.

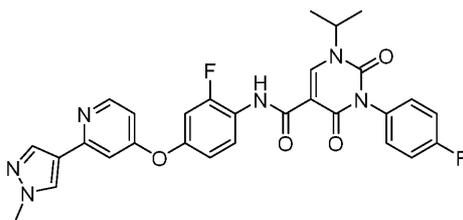


3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 87%.

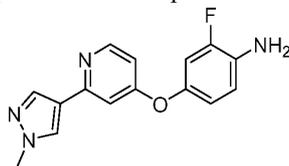
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,36 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,47-7,31 (m, 4H), 7,23 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,63 (dd, $J=5,7, 2,4$ Гц, 1H), 4,77 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,42 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 26.

N-(2-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.



Стадия 1: получение 2-фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилина.



4-Амино-2-фторфенол заменяют на 4-амино-3-фторфенол, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадиях 5-6 в примере 1, выход: 94%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,32 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,14 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=11,9, 2,6$ Гц, 1H), 6,88-6,73 (m, 2H), 6,58 (dd, $J=5,8, 2,5$ Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

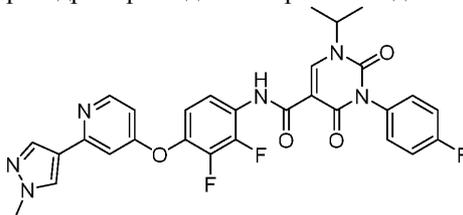
Стадия 2: получение N-(2-фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 2-фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 76%.

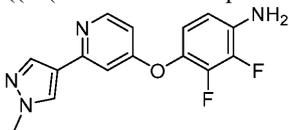
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49-8,34 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,49-7,23 (m, 6H), 7,08 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,85-4,70 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,43 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Пример 27.

N-(2,3-Дифтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 2,3-дифтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилина.



4-Амино-2-фторфенол заменяют на 4-амино-2,3-дифторфенол, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадиях 5-6 в примере 1, выход: 80%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,20 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,95-6,86 (m, 1H), 6,64 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

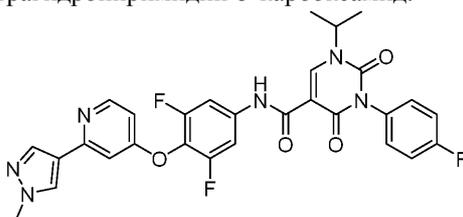
Стадия 2: получение N-(2,3-дифтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 2,3-дифтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 52%.

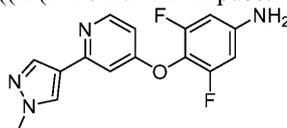
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,27 (s, 1H), 8,71 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=16,5$ Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,48-7,32 (m, 4H), 7,32-7,22 (m, 2H), 6,77 (dd, $J=5,9, 2,4$ Гц, 1H), 4,78 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,43 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Пример 28.

N-(3,5-Дифтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 3,5-дифтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилина.



4-Амино-2-фторфенол заменяют на 4-амино-3,5-дифторфенол, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадиях 5-6 в примере 1, выход: 94%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,63 (dd, $J=5,7, 2,5$ Гц, 1H), 6,41-6,30 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

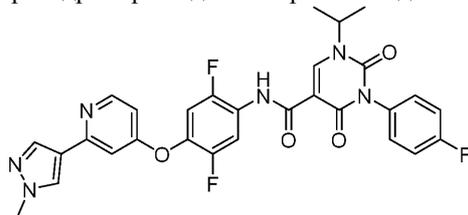
Стадия 2: получение N-(3,5-дифтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 3,5-дифтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 62%.

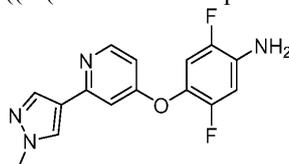
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,39 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=10,2$ Гц, 2H), 7,48-7,36 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 2H), 6,74 (dd, $J=5,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,78 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,43 (d, $J=6,5$ Гц, 6H).

Пример 29.

N-(2,5-Дифтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 2,5-дифтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилина.



4-Амино-2-фторфенол заменяют на 4-амино-2,5-дифторфенол, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадиях 5-6 в примере 1, выход: 84%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,74 (dd, $J=12,3, 8,3$ Гц, 1H), 6,62 (dd, $J=5,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Стадия 2: получение N-(2,5-дифтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

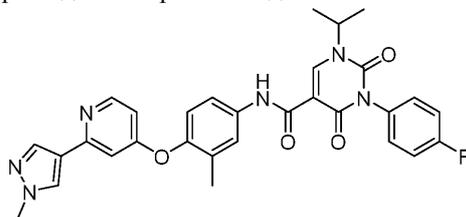
3-Фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 2,5-дифтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 56%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,49 (dd, $J=12,4, 7,2$ Гц, 1H), 8,39 (d, $J=5,7$

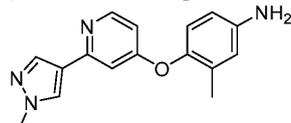
Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67-7,54 (m, 1H), 7,48-7,32 (m, 4H), 7,28 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,79 (p, J=6,7 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,7 Гц, 6H).

Пример 30.

3-(4-Фторфенил)-1-изопропил-N-(3-метил-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 3-метил-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилина.



4-Амино-2-фторфенол заменяют на 4-амино-2-метилфенол, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадиях 5-6 в примере 1, выход: 71%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,29 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,53-6,42 (m, 3H), 5,06 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

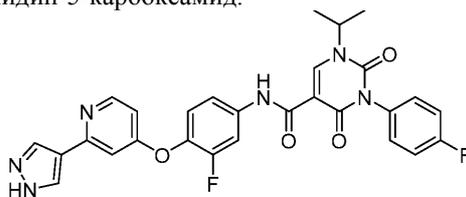
Стадия 2: получение 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-N-(3-метил-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 3-метил-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 70%.

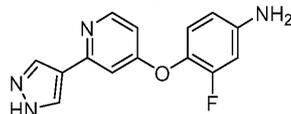
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,91 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,33 (d, J=5,8 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,43 (ddt, J=8,2, 5,4, 2,7 Гц, 2H), 7,36 (dd, J=9,9, 7,7 Гц, 2H), 7,18 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=5,7, 2,4 Гц, 1H), 4,78 (p, J=6,8 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 31.

N-(4-((2-(1H-Пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 4-((2-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-3-фтор-анилина.



Сложный пинаколовый эфир 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты заменяют на сложный пинаколовый эфир 4-пиразолбороновой кислоты, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 6 в примере 1, выход: 44%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,06 (s, 1H), 8,36-8,28 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,26 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (t, J=9,0 Гц, 1H), 6,56-6,47 (m, 2H), 6,46-6,39 (m, 1H), 5,46 (s, 2H).

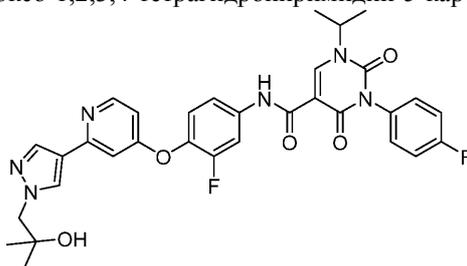
Стадия 2: получение N-(4-((2-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 4-((2-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-3-фтор-анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 26%.

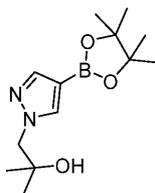
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,04 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39-8,16 (m, 2H), 8,15-7,92 (m, 2H), 7,53-7,26 (m, 7H), 6,60 (dd, $J=5,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,76 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,41 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 32.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

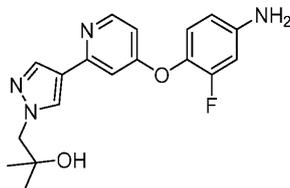


Стадия 1: получение 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола.



Сложный пинаколовый эфир 4-пиразолбороновой кислоты (250 мг, 1,3 ммоль) растворяют в 1,5 мл метилпропиленоксида, добавляют цезия карбонат (65 мг, 0,2 ммоль), для защиты загружают газообразный аргон, а затем смесь подвергают реакции в микроволновой печи при температуре 120°C в течение 0,5 ч. Охлаждают до комнатной температуры, фильтруют реакцию смесь путем отсасывания и промывают дихлорметаном, фильтрат собирают. Фильтрат концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 259 мг продукта, выход: 75%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,14 (s, 12H).

Стадия 2: получение 1-(4-(4-(4-амино-2-фторфенокси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола.



Сложный пинаколовый эфир 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты заменяют на 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 6 в примере 1, выход: 51%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,33 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,17 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,00 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,61-6,48 (m, 2H), 6,43 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,07 (s, 6H).

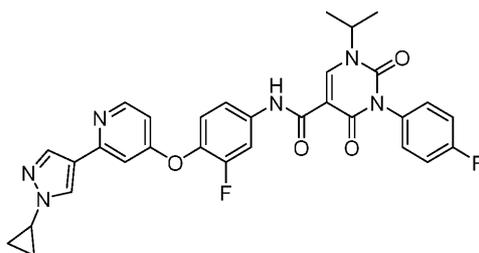
Стадия 3: получение N-(3-фтор-4-((2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 1-(4-(4-(4-амино-2-фторфенокси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 89%.

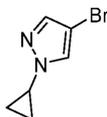
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,37 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,59-7,20 (m, 7H), 6,65 (dd, $J=5,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,78 (p, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 1,42 (d, $J=6,7$ Гц, 6H), 1,07 (s, 6H).

Пример 33.

N-(4-((2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



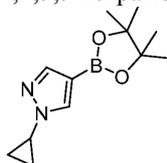
Стадия 1: получение 4-бром-1-циклопропил-1H-пиразола.



4-Бром-1H-пиразол (176 мг, 1,2 ммоль), циклопропилбромид (290 мкл, 3,6 ммоль) и цезия карбонат (780 мг, 2,4 ммоль) добавляют к 1,5 мл N,N-диметилформамида, а затем смесь подвергают реакции при температуре 160°C. Через 18 ч останавливают нагревание и охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтруют через диатомит и промывают N,N-диметилформамидом. Фильтрат концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 153 мг продукта, выход: 68%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,56 (tt, J=7,3, 3,8 Гц, 1H), 1,15-1,06 (m, 2H), 1,06-0,96 (m, 2H).

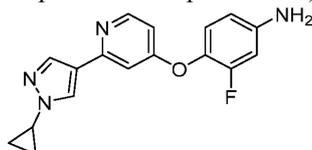
Стадия 2: получение 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороран-2-ил)-1H-пиразола.



4-Бром-1-циклопропил-1H-пиразол (51 мг, 0,27 ммоль), сложный пинаколовый эфир бибороновой кислоты (75 мг, 0,29 ммоль), калия ацетат (53 мг, 0,53 ммоль) и 1,1-бис(дифенилфосфорил)хлорид-ферроцен палладия (20 мг, 0,03 ммоль) добавляют к 1,5 мл диоксана, и подвергают смесь реакции при температуре 95°C в атмосфере аргона. Через 18 ч останавливают нагревание и охлаждают до комнатной температуры. Реакционный раствор экстрагируют смесью этилацетата и насыщенного водного раствора натрия карбоната, концентрируют органический слой, а затем очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 32 мг продукта, выход: 52%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77-7,70 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 1H), 1,30 (s, 12H), 1,09 (ddt, J=3,7, 2,4, 1,4 Гц, 2H), 1,03-0,97 (m, 2H).

Стадия 3: получение 4-((2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-3-фтор-анилина.



Сложный пинаколовый эфир 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты заменяют на 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороран-2-ил)-1H-пиразол, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 6 в примере 1, выход: 89%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,59 (dd, J=5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=11,9, 2,7 Гц, 1H), 6,44 (ddd, J=8,6, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,61 (tt, J=7,4, 3,8 Гц, 1H), 1,13 (pd, J=4,6, 4,1, 2,6 Гц, 2H), 1,05-0,98 (m, 2H).

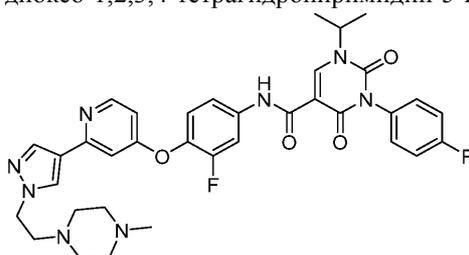
Стадия 4: получение N-(4-((2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксиамида.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 4-((2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-3-фтор-анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 73%.

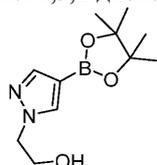
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,94 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,24 (s, 5H), 7,13 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=6,0, 2,3 Гц, 1H), 4,97 (p, J=6,8 Гц, 1H), 3,63 (tt, J=7,4, 3,9 Гц, 1H), 1,50 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,07-1,00 (m, 2H).

Пример 34.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



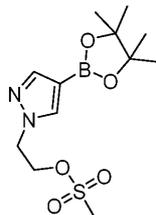
Стадия 1: получение 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола.



Сложный пинаколовый эфир 4-пиразолбороновой кислоты (1 г, 5,2 ммоль), винилкарбонат (0,9 г, 10,3 ммоль) и цезия карбонат (3,3 г, 10,3 ммоль) добавляют к 20 мл N,N-диметилформамида, и подвергают смесь реакции при температуре 140°C. Через 0,5 ч останавливают нагревание и охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтруют через диатомит и промывают N,N-диметилформамидом. Фильтрат концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 0,9 г продукта, выход: 74%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,15 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,71 (t, J=5,6 Гц, 2H), 1,24 (s, 12H).

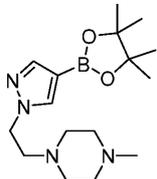
Стадия 2: получение 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилметансульфоната.



2-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксабороран-2-ил)-N-пиразол-1-ил)этан-1-ол (733 мг, 3,1 ммоль) и триэтиламин (640 мкл) последовательно добавляют к 24,4 мл N,N-диметилформамида, охлаждают смесь на ледяной бане, а затем по каплям при перемешивании добавляют метансульфонилхлорид (262 мкл, 3,4 ммоль), продолжают реакцию в условиях ледяной бани. Через 0,5 ч реакционный раствор концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 312 мг продукта, выход: 32%.

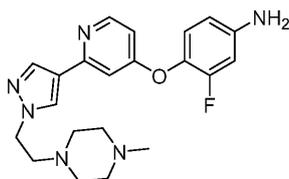
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,99 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,63 (d, J=0,7 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=5,5, 4,3 Гц, 2H), 4,47 (dd, J=5,7, 4,5 Гц, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,25 (s, 12H).

Стадия 3: получение 1-метил-4-(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил) пиперазина.



2-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксабороран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилметансульфонат (250 мг, 0,79 ммоль) и N-метилпиперазин (875 мкл, 7,9 ммоль) добавляют к 1,5 мл N,N-диметилформамида, полученную смесь подвергают реакции при температуре 50°C. Останавливают нагревание через 2,5 ч, и охлаждают до комнатной температуры. Полученный продукт непосредственно используют на следующей стадии без очистки.

Стадия 4: получение 3-фтор-4-((2-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилина.



Сложный пинаколовый эфир 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты заменяют на пинакол-1-метил-4-(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороран-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этил)пиперазин, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 6 в примере 1, выход: 56%.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (d, J=5,7 Гц, 1Н), 7,96 (s, 1Н), 7,86 (s, 1Н), 7,00-6,91 (m, 2Н), 6,64-6,44 (m, 3Н), 4,25 (t, J=6,7 Гц, 2Н), 3,82 (s, 2Н), 2,86 (t, J=6,7 Гц, 2Н), 2,66-2,40 (m, 8Н), 2,31 (s, 3Н).

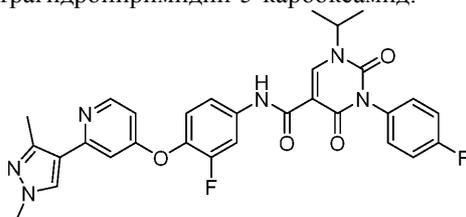
Стадия 5: получение N-(3-фтор-4-((2-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 3-фтор-4-((2-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 75%.

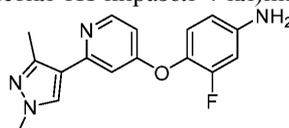
¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,73 (s, 1Н), 8,35 (d, J=5,8 Гц, 1Н), 8,20 (s, 1Н), 7,98 (s, 1Н), 7,94 (dd, J=12,6, 2,5 Гц, 1Н), 7,36 (ddd, J=9,0, 4,3, 2,2 Гц, 3Н), 7,27 (td, J=8,8, 2,3 Гц, 3Н), 7,21 (d, J=2,5 Гц, 1Н), 6,73 (dd, J=5,9, 2,5 Гц, 1Н), 4,95-4,90 (m, 1Н), 4,31 (t, J=6,0 Гц, 2Н), 3,09-2,86 (m, 6Н), 2,79-2,50 (m, 7Н), 1,49 (d, J=6,8 Гц, 6Н).

Пример 35.

N-(4-((2-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.



Стадия 1: получение 4-((2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-3-фтор-анилина.



Сложный пинаколовый эфир 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты заменяют на сложный пинаколовый эфир 1,3-диметилпиразол-4-бороновой кислоты, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 6 в примере 1, выход: 72%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,37 (d, J=5,7 Гц, 1Н), 8,10 (s, 1Н), 7,14-6,86 (m, 2Н), 6,68-6,33 (m, 3Н), 5,47 (s, 2Н), 3,77 (s, 3Н), 2,35 (s, 3Н).

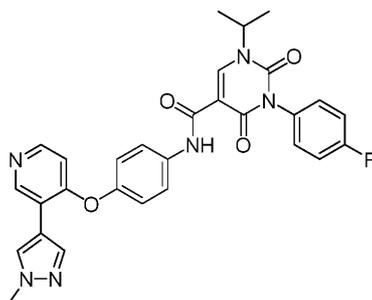
Стадия 2: получение N-(4-((2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 4-((2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 100%.

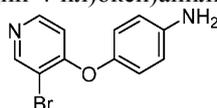
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,03 (s, 1Н), 8,68 (s, 1Н), 8,41 (d, J=5,7 Гц, 1Н), 8,14 (s, 1Н), 7,99 (dd, J=12,9, 2,4 Гц, 1Н), 7,54-7,31 (m, 6Н), 7,05 (d, J=2,4 Гц, 1Н), 6,68 (dd, J=5,7, 2,5 Гц, 1Н), 4,78 (p, J=6,8 Гц, 1Н), 3,76 (s, 3Н), 2,36 (s, 3Н), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 6Н).

Пример 36.

3-(4-Фторфенил)-1-изопропил-N-(4-((3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.



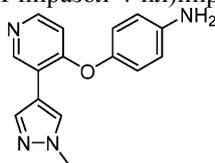
Стадия 1: получение 4-((3-бромпиридин-4-ил)окси)анилина.



2,4-Дихлорпиридин заменяют на 3-бром-4-хлорпиридин, 4-амино-2-фторфенол заменяют на п-аминофенол, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадии 5 в примере 1, выход: 100%.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,31 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,74-6,51 (m, 3H), 5,21 (s, 2H).

Стадия 2: получение 4-((3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилина.



4-((2-Хлорпиридин-4-ил)окси)-3-фтор-анилин заменяют на 4-((3-бромпиридин-4-ил)окси)анилин, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадии 6 в примере 1, выход: 100%.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,64 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,56 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

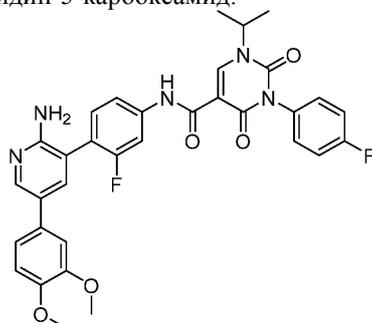
Стадия 3: получение 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-N-(4-((3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 4-((3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 75%.

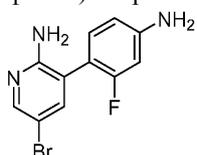
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28-8,22 (m, 2H), 8,02 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,47-7,31 (m, 4H), 7,22-7,14 (m, 2H), 6,71 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,83-4,72 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,42 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 37.

N-(4-(2-Амино-5-(3,4-диметоксифенил)пиридин-3-ил)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 3-(4-амино-2-фторфенил)-5-бромпиридин-2-иламина.

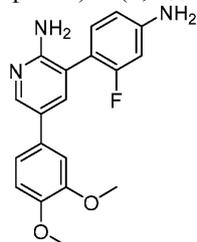


5-Бром-3-йодпиридин-2-иламин (300 мг, 1 ммоль), сложный пинаколовый эфир 4-амино-2-

фторбензола и бороновой кислоты (238 мг, 1 ммоль), калия карбонат (416 мг, 3 ммоль) и тетрапалладия трифенилфосфор (58 мг, 0,05 ммоль) добавляют к раствору смеси 5 мл диоксана и 0,5 мл воды, полученную смесь подвергают реакции при температуре 85°C в атмосфере аргона. Через 16 ч охлаждают до комнатной температуры, реакционный раствор концентрируют и затем очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 219 мг продукта, выход: 78%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,09 (t, J=8,3 Гц, 1H), 6,55-6,45 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,91 (s, 2H).

Стадия 2: получение 3-(4-амино-2-фторфенил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридин-2-иламина.



3-(4-Амино-2-фторфенил)-5-бромпиридин-2-иламин (200 мг, 0,71 ммоль), 3,4-диметоксифенилбороновую кислоту (142 мг, 0,78 ммоль), калия карбонат (294 мг, 2,13 ммоль) и комплекс [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорметана дихлорида палладия (29 мг, 0,04 ммоль) добавляют к раствору смеси 2 мл диоксана и 0,4 мл воды, полученную смесь подвергают реакции при температуре 100°C в атмосфере аргона. Через 4 ч охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют реакционный раствор смесью этилацетата и насыщенного водного раствора натрия карбоната. Органический слой высушивают над безводным натрия сульфатом, концентрируют, а затем очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 142 мг продукта, выход: 42%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,15-6,99 (m, 3H), 6,96 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,50-6,37 (m, 2H), 5,56-5,50 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

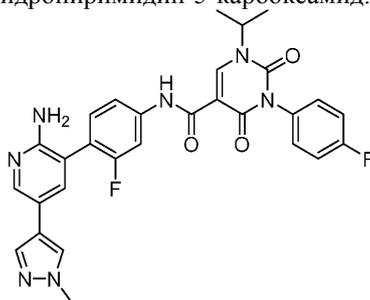
Стадия 3: получение N-(4-(2-амино-5-(3,4-диметоксифенил)пиридин-3-ил)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 3-(4-амино-2-фторфенил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридин-2-иламин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 69%.

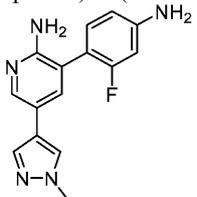
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=12,4, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,49-7,30 (m, 6H), 7,17-7,07 (m, 2H), 6,96 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,77 (p, J=6,8 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,41 (d, J=6,7 Гц, 6H).

Пример 38.

N-(4-(2-Амино-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.



Стадия 1: получение 3-(4-амино-2-фторфенил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-иламина.



3,4-Диметоксифенилбороновую кислоту заменяют на сложный пинаколовый эфир 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 2 в примере 37, выход: 66%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16(d, J=2,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,41 (d,

$J=2,3$ Гц, 1H), 7,00 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,50-6,37 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

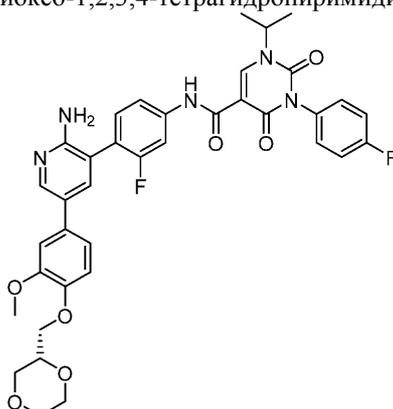
Стадия 2: получение N-(4-(2-амино-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 3-(4-амино-2-фторфенил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-иламин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 57%.

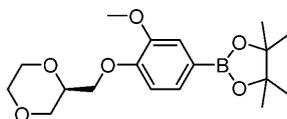
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,22 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (dd, $J=12,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,53-7,31 (m, 7H), 5,58 (s, 2H), 4,78 (p, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,43 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Пример 39.

(R)-N-(4-(5-(4-((1,4-Диоксан-2-ил)метокси)-3-метоксифенил)-2-аминопиридин-3-ил)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

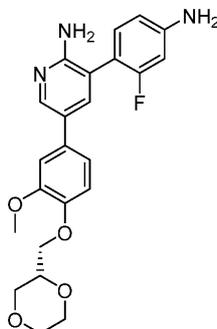


Стадия 1: получение (R)-2-(4-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-3-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборорана.



Сложный пинаколовый эфир 4-гидрокси-3-метоксибороновой кислоты (167 мг, 0,67 ммоль), (R)-(1,4-диоксан-2-ил)метилметансульфонат (131 мг, 0,67 ммоль) (полученный в соответствии со способом, описанным в патенте US2014057927A1) и калия карбонат (185 мг, 1,34 ммоль) добавляют к 3,3 мл N,N-диметилформамида, полученную смесь подвергают реакции при температуре 90°C в атмосфере аргона. Через 16 ч охлаждают до комнатной температуры, реакционный раствор выливают в воду, экстрагируют 3 раза этилацетатом. Объединяют этилацетатные слои, промывают насыщенным водным раствором натрия хлорида пять раз, а затем высушивают органический слой над безводным натрием сульфатом, концентрируют, очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который непосредственно используют на следующей стадии.

Стадия 2: получение (R)-5-(4-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-3-метоксифенил)-3-(4-амино-2-фторфенил)пиридин-2-иламина.



3,4-Диметоксифенилбороновую кислоту заменяют на (R)-2-(4-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-3-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороран, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 2 в примере 37, выход: 50%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,15 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,07-6,91 (m, 3H), 6,57-6,42 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,18-3,29 (m, 14H).

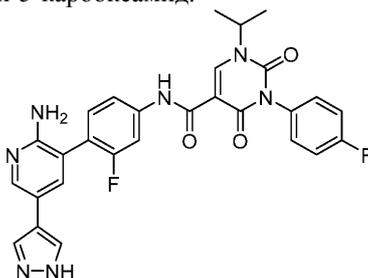
Стадия 3: получение (R)-N-(4-(5-(4-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-3-метоксифенил)-2-аминопиридин-3-ил)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на (R)-5-(4-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-3-метоксифенил)-3-(4-амино-2-фторфенил)пиридин-2-иламин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту. Остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 45%.

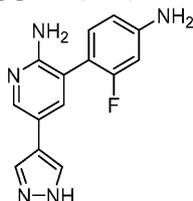
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=12,3, 2,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,50-7,28 (m, 6H), 7,17 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,78 (p, J=6,7 Гц, 1H), 3,97-3,36 (m, 12H), 1,43 (d, J=6,7 Гц, 6H).

Пример 40.

N-(4-(2-Амино-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 3-(4-амино-2-фторфенил)-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-иламина.



3,4-диметоксифенилбороновую кислоту заменяют на сложный пинаколовый эфир 4-пиразолбороновой кислоты, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 2 в примере 37, выход: 36%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,81 (s, 1H), 8,20 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,01 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,51-6,39 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,31 (s, 2H).

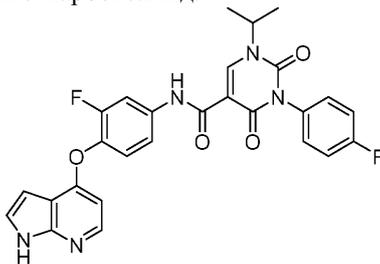
Стадия 2: получение N-(4-(2-амино-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 3-(4-амино-2-фторфенил)-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-иламин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 7%.

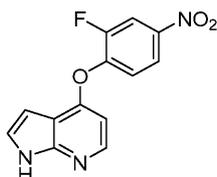
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,99 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,28 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,84-7,76 (m, 3H), 7,52 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,27 (d, J=3,0 Гц, 4H), 4,98 (p, J=6,7 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 1,51 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 41.

N-(4-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

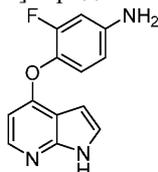


Стадия 1: получение: 4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина.



4-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (1 г, 6,6 ммоль) и 2-фтор-4-нитрофенол (1,5 г, 9,8 ммоль) добавляют к 5 мл дифенилового эфира, полученную смесь подвергают реакции при температуре 190°C в атмосфере аргона. Через 1 ч охлаждают до комнатной температуры, реакционный раствор выливают в холодный этилацетат, выдерживают без перемешивания, а затем фильтруют и собирают твердое вещество. Твердое вещество очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 246 мг продукта, выход: 14%.

Стадия 2: получение 4-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфениламина.



4-(2-Фтор-4-нитрофенокси)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (100 мг, 0,37 ммоль), порошок цинка (120 мг, 1,8 ммоль) и аммония хлорид (99 мг, 1,8 ммоль) добавляют к раствору смеси 1,7 мл тетрагидрофурана и 3,4 мл метанола, полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере аргона. Через 20 ч перемешивание останавливают, а реакционный раствор фильтруют через диатомит. Осадок на фильтре промывают метанолом. Фильтрат концентрируют, а затем очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 20 мг продукта, выход: 22%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,02 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=3,5, 2,4 Гц, 1H), 7,02 (t, J=9,0 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=13,2, 2,6 Гц, 1H), 6,43 (ddd, J=8,6, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 6,26 (ddd, J=15,9, 4,5, 1,4 Гц, 2H), 5,44 (s, 2H).

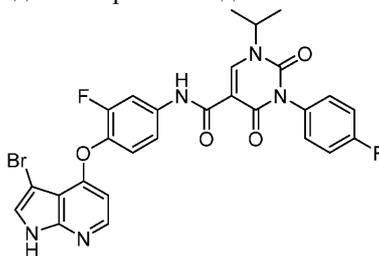
Стадия 3: получение N-(4-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 4-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфениламин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 68%.

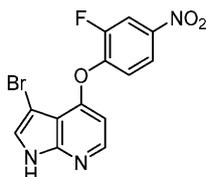
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,78 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=13,0, 2,5 Гц, 1H), 7,51-7,31 (m, 7H), 6,36 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,24 (dd, J=3,5, 1,9 Гц, 1H), 4,76 (p, J=6,8 Гц, 1H), 1,41 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 42.

N-(4-((3-Бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.



Стадия 1: получение 3-бром-4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина.

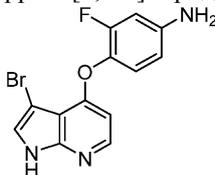


4-(2-Фтор-4-нитрофенокси)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (273 мг, 1 ммоль) растворяют в 8 мл N,N-диметилформамида, охлаждают до 0°C, затем добавляют N-бромсукцинимид (196 мг, 1,1 ммоль) и нагревают до комнатной температуры, полученный реакционный раствор продолжают перемешивать в течение ночи. Реакционный раствор выливают в воду, экстрагируют этилацетатом 3 раза. Объединяют этилацетатные слои, один раз промывают насыщенным водным раствором натрия хлорида и затем кон-

центрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 348 мг продукта, выход: 99%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,41 (dd, $J=10,7, 2,7$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,11 (ddd, $J=9,2, 2,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,26 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=5,3$ Гц, 1H).

Стадия 2: получение 4-((3-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фтор-анилина.



3-Бром-4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (50 мг, 0,14 ммоль), порошок восстановленного железа (18 мг, 0,32 ммоль) и аммония хлорид (43 мг, 0,81 ммоль) добавляют к раствору смеси 3 мл этанола и 1 мл воды, полученную смесь подвергают реакции при температуре 90°C в атмосфере аргона. Через 2,5 ч охлаждают до комнатной температуры, а реакционный раствор фильтруют через диатомит. Осадок на фильтре промывают этанолом. Фильтрат экстрагируют этилацетатом и водой. Этилацетатный слой высушивают над безводным натрия сульфатом и концентрируют с получением 43 мг продукта, выход: 94%.

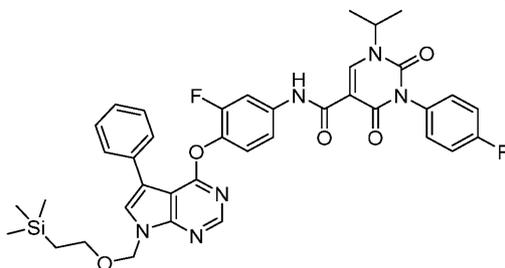
Стадия 3: получение N-(4-((3-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 4-((3-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фтор-анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 43%.

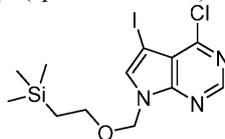
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,18 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=13,0, 2,5$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,54-7,30 (m, 6H), 6,32 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,78 (p, $J=7,3, 6,8$ Гц, 1H), 1,42 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Пример 43.

N-(3-Фтор-4-((5-фенил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



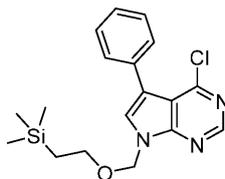
Стадия 1: получение 4-хлор-5-йод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина.



Натрия гидрид (0,43 г, 11 ммоль) растворяют в 10 мл N,N-диметилформамида, полученную смесь перемешивают в течение 10 мин, а затем охлаждают до 0°C. 4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (2 г, 7,2 ммоль) растворяют в 10 мл N,N-диметилформамида, добавляют смесь в реакционный раствор по каплям и продолжают перемешивать реакционный раствор при температуре 0°C в течение 0,5 ч. 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,52 мл, 8,6 ммоль) растворяют в 10 мл N,N-диметилформамида, полученную смесь добавляют к реакционному раствору по каплям и продолжают перемешивать реакционный раствор при температуре 0°C в течение 0,5 ч, нагревают до комнатной температуры и перемешивают смесь в течение ночи. Реакционный раствор выливают в воду, экстрагируют этилацетатом 3 раза, объединяют этилацетатные слои и промывают насыщенным водным раствором натрия хлорида 5 раз, затем концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии. Получают 2,4 г продукта, выход: 81%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,51 (t, $J=8,1$ Гц, 2H), 0,82 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), -0,10 (s, 9H).

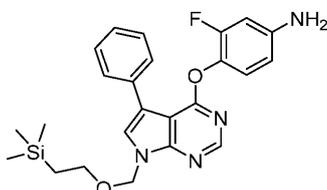
Стадия 2: получение 4-хлор-5-фенил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина.



4-Хлор-5-йод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (1 г, 2,4 ммоль), пинакол фенолбороновой кислоты (1,2 г, 0,6 ммоль), калия фосфата тригидрат (0,78 г, 2,9 ммоль) и 1,1-бис(бифенилфосфо)хлорид-ферроцен палладия (179 мг, 0,24 ммоль) добавляют к 30 мл тетрагидрофурана и 3 мл воды, затем добавляют 1,9 мл триэтиламина и подвергают смесь реакции при температуре 85°C в атмосфере аргона. Через 24 ч останавливают нагревание и охлаждают до комнатной температуры. Реакционный раствор экстрагируют водой с этилацетатом и концентрируют органический слой, а затем очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 432 мг продукта, выход: 49%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,72 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,46 (ddd, J=7,7, 6,4, 1,4 Гц, 2H), 7,39 (tt, J=9,5, 3,1 Гц, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,59 (t, J=8,0 Гц, 2H), 0,85 (dd, J=8,5, 7,5 Гц, 2H), -0,09 (s, 9H).

Стадия 3: получение 3-фтор-4-((5-фенил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)окси)анилина.



3-Фтор-4-Гидроксианилин (216 мг, 1,7 ммоль) растворяют в 20 мл *N,N*-диметилформамида и охлаждают до 0°C с последующим добавлением натрия гидрида (116 мг, 2,9 ммоль). Нагревают до комнатной температуры и перемешивают смесь в течение 15 мин, затем добавляют 4-хлор-5-фенил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (360 мг, 1 ммоль) и перемешивают смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор экстрагируют смесью этилацетата и водного раствора аммония хлорида. Органический слой высушивают над безводным натрием сульфатом, концентрируют, а затем очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 348 мг продукта, выход: 77%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,47-7,28 (m, 4H), 7,02 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,58-6,41 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,65-3,57 (m, 2H), 1,00-0,90 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

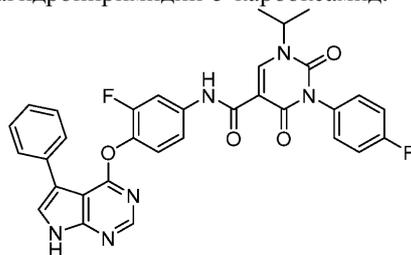
Стадия 4: получение *N*-(3-фтор-4-((5-фенил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)анилин заменяют на 3-фтор-4-((5-фенил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 94%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,76 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,52-7,27 (m, 9H), 5,68 (s, 2H), 4,78 (p, J=6,7 Гц, 1H), 3,60 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,43 (d, J=6,8 Гц, 6H), 0,87 (t, J=8,0 Гц, 2H), -0,07 (s, 9H).

Пример 44.

N-(3-Фтор-4-((5-фенил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



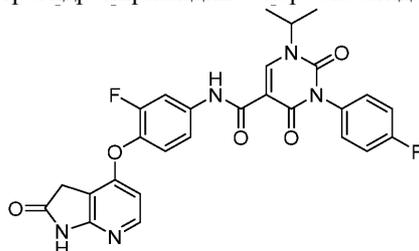
N-(3-Фтор-4-((5-фенил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (100 мг, 0,15 ммоль) добавляют к 2 мл трифторуксусной кислоты и перемешивают смесь в течение ночи. К реакционному раствору добавляют 4 мл ацетонитрила и 4 мл аммиачной воды и перемешивают смесь в

течение 40 мин, затем добавляют 20 мл этилацетата. Органический слой дважды промывают насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушивают над безводным натрия сульфатом, концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 63 мг продукта, выход: 69%.

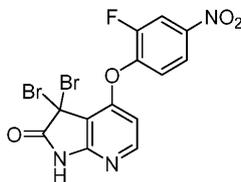
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,56 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,69 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,99-7,89 (m, 1H), 7,77 (dd, $J=5,2, 2,8$ Гц, 3H), 7,53-7,33 (m, 8 H), 7,31-7,23 (m, 1H), 4,78 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,43 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Пример 45.

N-(3-Фтор-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)оксил)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



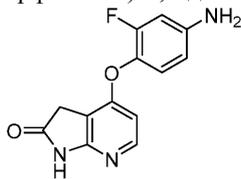
Стадия 1: получение 3,3-дибром-4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она.



4-(2-Фтор-4-нитрофенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (100 мг, 0,37 ммоль) растворяют в 6,5 мл трет-бутанола, добавляют порциями при перемешивании трибромид пиридин (410 мг, 1,28 ммоль), а затем перемешивают смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрируют, а остаток экстрагируют смесью этилацетат-вода. Органический слой промывают насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушивают над безводным натрия сульфатом, концентрируют, а затем суспендируют в смеси дихлорметан:метанол = 10:1 с получением 98 мг продукта, выход: 60%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,21 (s, 1H), 8,50 (dd, $J=10,2, 2,7$ Гц, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 8,19 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,72 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=6,1$ Гц, 1H).

Стадия 2: получение 4-(4-амино-2-фторфенокси)-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она.



3,3-Дибром-4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-он (68 мг, 0,15 ммоль) добавляют к 5 мл метанола, добавляют 60 мг палладиевого катализатора на углеродном носителе и подвергают смесь реакции в атмосфере водорода в течение 7 ч. Реакционный раствор фильтруют через диатомит путем отсасывания, полученный осадок на фильтре промывают метанолом. Фильтрат концентрируют с получением 22 мг продукта, выход: 56%.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,92 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,97 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,61-6,47 (m, 2H), 6,40 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,43 (s, 2 H).

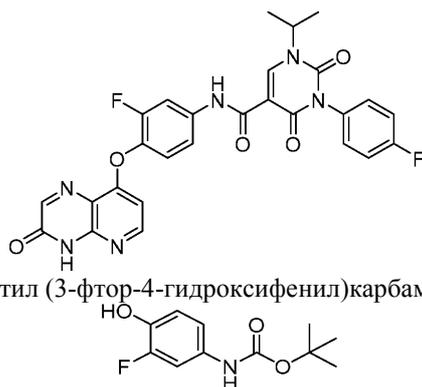
Стадия 3: получение N-(3-фтор-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 4-(4-амино-2-фторфенокси)-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-он, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 29%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,54-7,27 (m, 6H), 6,37 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,77 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,41 (s, 2H), 1,42 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 46.

N-(3-Фтор-4-((3-оксо-3,4-дигидропиридино[2,3-b]пиазин-8-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

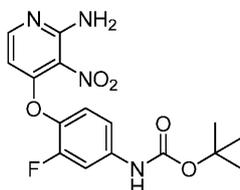


Стадия 1: получение трет-бутил (3-фтор-4-гидроксифенил)карбамата.

К 50 мл тетрагидрофурана последовательно добавляют 4-амино-2-фторфенол (2 г, 15,7 ммоль) и триэтиламин (4,4 мл, 31,5 ммоль), затем добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (4,3 мл, 18,9 ммоль) и перемешивают смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 685 мг продукта, выход: 19%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,36 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,94-6,77 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 1,50 (s, 9H).

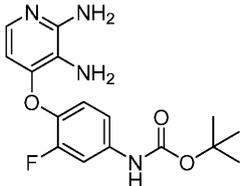
Стадия 2: получение трет-бутил(4-((2-амино-3-нитропиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)карбамата.



трет-Бутил(3-фтор-4-гидроксифенил)карбамат (400 мг, 1,8 ммоль) растворяют в 8 мл N,N -диметилформамида, добавляют калия трет-бутоксид (217 мг, 1,9 ммоль) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем по каплям добавляют раствор 2-амино-3-нитро-4-хлорпиридина (306 мг, 1,8 ммоль) в 8 мл N,N -диметилформамида и подвергают полученную смесь реакции в течение ночи при температуре 70°C . Реакционный раствор экстрагируют водным раствором этилацетата и насыщенного натрия бикарбоната, высушивают органический слой над безводным натрия сульфатом и концентрируют с получением 632 мг продукта, выход: 99%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 7,99 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,21 (s, 2H), 5,94 (dd, $J=5,7, 1,0$ Гц, 1H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 3: получение трет-бутил(4-((2,3-диаминопиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)карбамата.



трет-Бутил(4-((2-амино-3-нитропиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)карбамат (632 мг, 1,7 ммоль) добавляют к раствору смеси 10 мл этилацетата и 18 мл этанола, добавляют 150 мг палладиевого катализатора на углеродном носителе и подвергают полученную смесь реакции в течение 7 ч в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтруют через диатомит путем отсасывания, полученный фильтрат концентрируют с получением продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 7,52 (dd, $J=13,3, 2,4$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=9,7, 6,8$ Гц, 2H), 7,08 (t, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,82 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 4: получение трет-бутил(3-фтор-4-(((3-оксо-3,4-дигидропиридино[2,3-b]пиазин-8-ил)окси)фенил)карбамата.

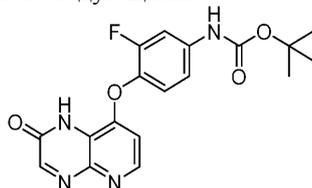


трет-Бутил(4-((2,3-диаминопиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)карбамат (588 мг, 1,8 ммоль) растворяют в 12 мл безводного этанола и добавляют несколько активированных молекулярных сит. Добавляют по каплям этилглиоксилат (50% раствор в толуоле, 610 мкл, 3 ммоль) при перемешивании, а затем пере-

мешивают смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтруют через диатомит путем отсасывания, полученный фильтрат концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 118 мг продукта, выход: 18%.

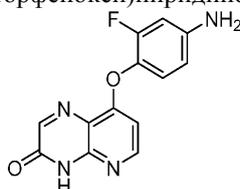
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,94 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,34 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 7,45-7,23 (m, 2H), 6,53 (dd, $J=5,7, 1,1$ Гц, 1H), 1,49 (s, 9H).

В этой реакции одновременно получают 325 мг трет-бутил(3-фтор-4-((2-оксо-1,2-дигидропиридино[2,3-*b*]пиазин-8-ил)окси)фенил)карбамата с выходом 50%. Структурная формула и информация о спектре водорода являются следующими:



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,64 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=13,0$ Гц, 1H), 7,42-7,28 (m, 2H), 6,80 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 1,49 (s, 9H).

Стадия 5: получение 8-(4-амино-2-фторфенокси)пиридино[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-она.



трет-Бутил-(3-фтор-4-((3-оксо-3,4-дигидропиридино[2,3-*b*]пиазин-8-ил)окси)фенил)карбамат (100 мг, 0,27 ммоль) и 3 мл тетрабутиламмония фторида (1 М раствор в тетрагидрофуране) подвергают реакции в течение ночи при температуре 75°C. Реакционный раствор концентрируют, добавляют 30 мл воды и перемешивают смесь в течение 1 ч, фильтруют путем отсасывания с получением твердого вещества. Твердое вещество пропитывают и перемешивают с толуолом и сливают верхний слой жидкости с получением 54 мг твердого вещества в качестве продукта, выход: 74%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,32 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,05 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,54 (dd, $J=13,2, 2,6$ Гц, 1H), 6,52-6,41 (m, 2H), 5,53 (s, 2H).

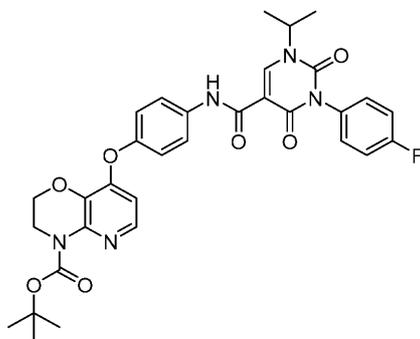
Стадия 6: получение N-(3-фтор-4-((3-оксо-3,4-дигидропиридино[2,3-*b*]пиазин-8-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 8-(4-амино-2-фторфенокси)пиридино[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-он, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые исходные материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 16%.

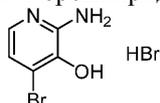
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,95 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (dd, $J=13,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 6,62-6,57 (m, 1H), 4,78 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,43 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 47.

трет-Бутил-8-(4-(3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формамидо)фенокси)-2,3-дигидро-4H-пиридино[3,2-*b*][1,4]оксазин-4-формат.



Стадия 1: получение 2-амино-3-гидрокси-4-бромпиридина гидробромида.

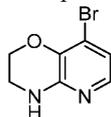


2-Амино-3-гидроксипиридин (20 г, 182 ммоль) растворяют в 100 мл этанола, охлаждали до 0°C,

медленно по каплям добавляют жидкий бром (18,6 мл, 363 ммоль). После добавления нагревают до комнатной температуры и перемешивают смесь в течение ночи. Реакционный раствор выливают в 800 мл этилацетата, равномерно перемешивают, фильтруют путем отсасывания с получением 24 г твердого вещества, которое промывают этилацетатом. Твердое вещество является продуктом, выход: 50%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,06 (s, 2H), 7,41 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J=6,9 Гц, 1H).

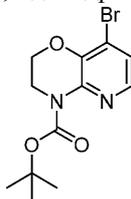
Стадия 2: получение 8-бром-3,4-дигидро-2H-пиридино[3,2-b][1,4]оксазина.



2-Амино-3-гидрокси-4-бромпиридина гидробромид (10 г, 37 ммоль), 1,2-дибромэтан (4,8 мл, 56 ммоль) и цезия карбонат (36 мг, 111 ммоль) добавляют к 100 мл ацетонитрила, подвергают смесь реакции при температуре 85°C в течение 48 ч. Реакционный раствор фильтруют путем отсасывания, полученный фильтрат концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 1,17 г продукта, выход: 14,7%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,40 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,70 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,18 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3,47-3,39 (m, 2H).

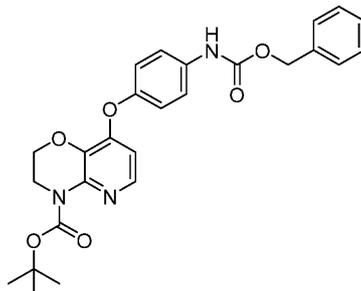
Стадия 3: получение трет-бутил-8-бром-2,3-дигидро-4H-пиридино[3,2-b][1,4]оксазин-4-формиата.



8-Бром-3,4-дигидро-2H-пиридино[3,2-b][1,4]оксазин растворяют в 10 мл тетрагидрофурана и охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям дитриметилсилиламинный литий (1 М раствор в тетрагидрофуране, 3,7 мл, 3,7 ммоль). Добавляют по каплям ди-трет-бутилдикарбонат (1 мл, 4,6 ммоль). Продолжают реакцию при 0°C в течение 1,5 ч. Реакционный раствор экстрагируют смесью этилацетата и водного раствора насыщенного аммония хлорида, полученный органический слой концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 1,2 г продукта, выход: 100%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,88 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=5,1, 0,8 Гц, 1H), 4,43-4,31 (m, 2H), 4,02-3,89 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

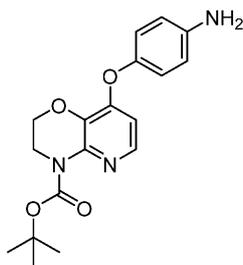
Стадия 4: получение трет-бутил-8-(4-(((бензоксиформил)амино)фенокси)-2,3-дигидро-4H-пиридино[3,2-b][1,4]оксазин-4-формиата.



трет-Бутил-8-бром-2,3-дигидро-4H-пиридино[3,2-b][1,4]оксазин-4-формиат (756 мг, 2,4 ммоль), бензил(4-гидроксифенил)карбамат (700 мг, 2,9 ммоль), калия фосфат (1,8 г, 8,6 ммоль), палладия ацетат (108 мг, 0,48 ммоль) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (244 мг, 0,58 ммоль) добавляют к 20 мл толуола, полученную смесь подвергают реакции при температуре 120°C в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакционный раствор разбавляют смесью дихлорметан:метанол = 10:1, затем фильтруют через диатомит путем отсасывания, полученный фильтрат концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 64 мг продукта, выход: 4,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,91 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,38 (ddd, J=14,5, 6,8, 5,7, 3,8 Гц, 7H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,42 (d, J=5,5 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,34 (dd, J=5,3, 3,9 Гц, 2H), 3,97 (dd, J=5,2, 3,8 Гц, 2H), 1,55 (s, 9H).

Стадия 5: получение трет-бутил-8-(4-аминофенокси)-2,3-дигидро-4H-пиридино[3,2-b][1,4]оксазин-4-формиата.



трет-Бутил-8-(4-(((бензоксиформил)амино)фенокси)-2,3-дигидро-4Н-пиридино[3,2-б][1,4]оксазин-4-формиат (64 мг, 0,134 ммоль) растворяют в 3 мл метанола, добавляют 20 мг палладиевого катализатора на углеродном носителе и перемешивают смесь в течение 7 ч в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтруют через диатомит путем отсасывания, полученный фильтрат концентрируют с получением 45,5 мг продукта, выход: 99%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,87 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,69 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,38 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,36 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,97 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 1,54 (s, 9H).

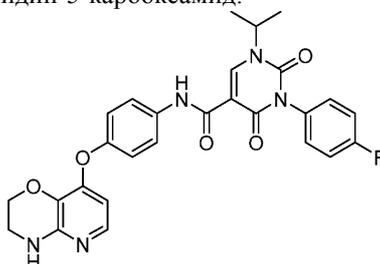
Стадия 6: получение трет-бутил-8-(4-(3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формамидо)фенокси)-2,3-дигидро-4Н-пиридино[3,2-б][1,4]оксазин-4-формиата.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на трет-бутил 8-(4-аминофенокси)-2,3-дигидро-4Н-пиридино[3,2-б][1,4]оксазин-4-формиат, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 48%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,92 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,24 (s, 4H), 7,05 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,46 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,96 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,38-4,30 (m, 2H), 3,97 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,49 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 48.

N-(4-((3,4-Дигидро-2Н-пиридино[3,2-б][1,4]оксазин-8-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

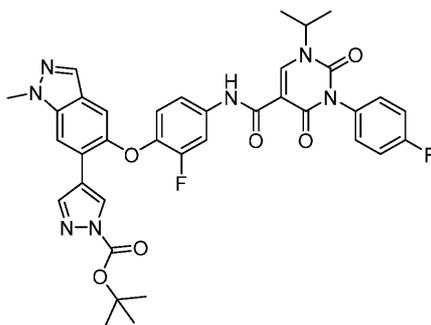


трет-Бутил-8-(4-(3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формамидо)фенокси)-2,3-дигидро-4Н-пиридино[3,2-б][1,4]оксазин-4-формиат растворяют в 5 мл ацетонитрила, добавляют п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (102 мг, 0,53 мл), по каплям добавляют 5 капель метанола, а затем подвергают смесь реакции при комнатной температуре в течение 24 ч. Дополнительно добавляют 102 мг п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата и 5 капель метанола и продолжают перемешивать смесь при комнатной температуре. Через 18 ч реакционный раствор экстрагируют смесью этилацетата и насыщенного натрия бикарбоната, полученный органический слой концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 16 мг продукта, выход 59%.

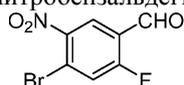
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,50-7,29 (m, 5H), 7,02-6,93 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,06 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,75 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,07 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,39 (q, $J=3,7$ Гц, 2H), 1,40 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 49.

трет-Бутил-4-(5-(2-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиламино)фенокси)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пирозол-1-формиат.



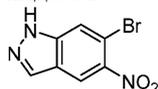
Стадия 1: получение 4-бром-2-фтор-5-нитробензальдегида.



4-Бром-2-фторбензальдегид (1 г, 4,9 ммоль) растворяют в 5 мл концентрированной серной кислоты и охлаждают реакционный раствор до 0°C на ледяной бане в атмосфере аргона. Добавляют порциями калия нитрат (553 мг, 5,5 ммоль). После добавления продолжают реакцию при температуре 0°C. Через 2 ч реакционный раствор выливают в измельченный лед, равномерно перемешивают и фильтруют с получением 1,2 г твердого вещества в качестве продукта, выход: 95%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,49 (d, J=6,5 Гц, 1H), 8,22 (d, J=9,8 Гц, 1H).

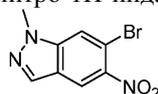
Стадия 2: получение 6-бром-5-нитро-1H-индазола.



4-Бром-2-фтор-5-нитробензальдегид (2,5 г, 10 ммоль) растворяют в 40 мл N,N-диметилформамида, добавляют 0,53 мл 85% водного раствора гидразингидрата при комнатной температуре, а затем смесь подвергают реакции при температуре 150°C в атмосфере аргона. Через 1,5 ч реакционный раствор концентрируют и разбавляют этилацетатом. Слой этилацетата промывают насыщенным водным раствором натрия хлорида 5 раз, затем высушивают над безводным натрия сульфатом, концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 2,1 г продукта, выход: 88%.

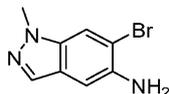
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,74 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,07 (d, J=1,1 Гц, 1H).

Стадия 3: получение 6-бром-1-метил-5-нитро-1H-индазола.



Натрия гидрид (0,7 г, 17,4 ммоль) растворяют в 25 мл передистиллированного тетрагидрофурана, и охлаждают смесь до 0°C на ледяной бане в атмосфере аргона. Добавляют 6-бром-5-нитро-1H-индазол (2 г, 8,3 ммоль) и продолжают реакцию при 0°C в течение 0,5 ч. Затем по каплям медленно добавляют метилиодид (2,1 мл, 33,9 ммоль). После добавления нагревают до комнатной температуры и продолжают перемешивать смесь. Через 2 ч реакционный раствор выливают в ледяную воду, дважды экстрагируют этилацетатом. Объединяют этилацетатные слои, промывают один раз насыщенным водным раствором натрия хлорида, затем концентрируют, очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 0,72 г продукта, выход: 34%.

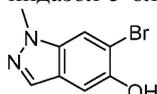
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,11 (s, 3H). Стадия 4: получение 6-бром-1-метил-1H-индазол-5-иламина.



6-Бром-1-метил-5-нитро-1H-индазол (94 мг, 0,37 ммоль), порошок восстановленного железа (205 мг, 3,7 ммоль) и аммония хлорид (10 мг, 0,18 ммоль) добавляют к раствору смеси 3,7 мл этанола и 0,7 мл воды, подвергают полученную смесь реакции при температуре 100°C в атмосфере аргона. Через 3 ч охлаждают до комнатной температуры, реакционный раствор фильтруют через диатомит, осадок на фильтре промывают этанолом. Фильтрат концентрируют с получением 89 мг продукта, выход: 100%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,87-7,82 (m, 1H), 7,76 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Стадия 5: получение 6-бром-1-метил-1H-индазол-5-ола.

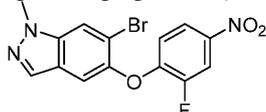


Смешивают 6-бром-1-метил-1H-индазол-5-иламин (1 г, 4 ммоль), 8 мл фосфорной кислоты и 3 мл

воды, а затем полученную смесь подвергают реакции при температуре 200°C в атмосфере аргона. Через 2 ч охлаждают до комнатной температуры, реакционный раствор выливают в измельченный лед, равномерно перемешивают. После расплавления всего льда смесь дважды экстрагируют этилацетатом. Объединяют этилацетатные слои и промывают один раз насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушивают над безводным натрием сульфатом и концентрируют с получением 0,86 г продукта, выход: 93%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

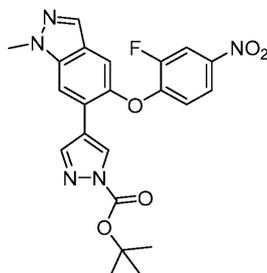
Стадия 6: получение 6-бром-5-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-индазола.



К 7,6 мл тетрагидрофурана добавляют 6-бром-1-метил-1H-индазол-5-ол (0,8 г, 3,5 ммоль), 3,4-дифторнитробензол (0,4 мл, 3,6 ммоль) и калия карбонат (0,7 г, 5,3 ммоль), полученную смесь подвергают реакции при температуре 55°C в атмосфере аргона. Через 14 ч охлаждают до комнатной температуры, реакционный раствор концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 1,06 г продукта, выход: 83%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,36 (dd, J=10,8, 2,7 Гц, 1H), 8,29 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (ddd, J=9,1, 2,8, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,86 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H).

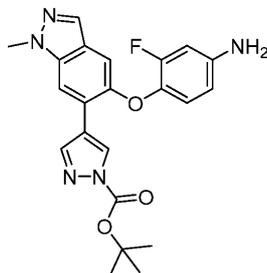
Стадия 7: получение трет-бутил-4-(5-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразол-1-формиата.



6-Бром-5-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-индазол (0,90 г, 2,5 ммоль), сложный пинаколовый эфир 4-пиразолбороновой кислоты (0,87 г, 3,0 ммоль), калия фосфат (1,02 г, 4,8 ммоль), 1,1-ди-(трет-бутилфосфор)хлорид-ферроцен палладия (32 мг, 0,05 ммоль) и дитерт-бутилдикарбонат (0,15 мл, 0,64 ммоль) добавляют к раствору смеси 10,7 мл тетрагидрофурана и 2,3 мл воды, полученную смесь подвергают реакции при температуре 40°C в атмосфере аргона. Через 4 ч охлаждают до комнатной температуры, реакционный раствор концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 1,16 г продукта, выход: 100%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,40-8,27 (m, 3H), 8,08 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,95 (ddd, J=9,2, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,87 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,14 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Стадия 8: получение трет-бутил-4-(5-(4-амино-2-фторфенокси)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразол-1-формиата.



К 2 мл тетрагидрофурана добавляют трет-бутил-4-(5-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразол-1-формиат (150 мг, 0,33 ммоль), 40 мг палладиевого катализатора на углеродном носителе, 15 мг аммония метаванадата и подвергают смесь реакции при температуре 40°C в атмосфере водорода. Через 6,5 ч охлаждают до комнатной температуры, реакционный раствор фильтруют через диатомит, осадок на фильтре промывают тетрагидрофураном. Фильтрат концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 115 мг продукта, выход: 82%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (t, J=9,1 Гц, 1H), 6,52 (dd, J=13,3, 2,5 Гц, 1H), 6,39 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

Стадия 9: получение трет-бутил-4-(5-(2-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиламино)фенокси)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-N-пиразол-1-формиата.

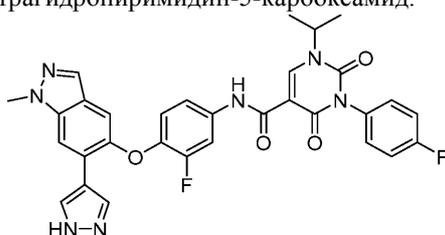
3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на трет-бутил-4-(5-(4-

амино-2-фторфенокси)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразол-1-формиат, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 86%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95 (dd, $J=13,2, 1,5$ Гц, 2H), 7,49-7,24 (m, 6H), 6,91 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,92-4,63 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,41 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 50.

N-(3-Фтор-4-((1-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-5-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

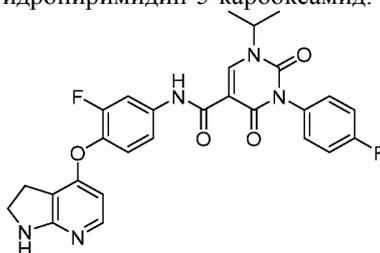


трет-Бутил-4-(5-(2-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиламино)фенокси)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразол-1-формиат (25 мг, 0,036 ммоль) диспергируют в 1 мл дихлорметана, добавляют 23 мкл триэтилсилана и 213 мкл трифторуксусной кислоты, а затем перемешивают смесь при комнатной температуре. Через 1,5 ч реакционный раствор осторожно выливают в насыщенный водный раствор натрия бикарбоната, дважды экстрагируют этилацетатом. Объединяют этилацетатные слои и промывают один раз насыщенным водным раствором натрия хлорида. Слой этилацетата концентрируют и затем очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 10,8 мг продукта, выход: 50%.

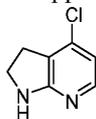
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,84 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=12,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 5H), 7,06 (dt, $J=9,0, 1,9$ Гц, 1H), 6,81 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,95 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,48 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 51.

N-(4-((2,3-Дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



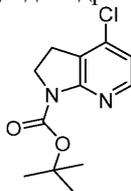
Стадия 1: получение 4-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридина.



4-Хлор-7-азаиндол (1 г, 6,5 ммоль) и комплекс борандиметилтиоэфира (20 мл, 2 моль/л) кипятят с обратным холодильником при перемешивании. Через 16 ч реакционную смесь разбавляют этилацетатом, фильтруют путем отсасывания и собирают фильтрат. Фильтрат концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 131,5 мг продукта, выход: 13%.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,56 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,63 (t, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,09 (t, $J=8,6$ Гц, 2H).

Стадия 2: получение трет-бутил-4-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-формиата.

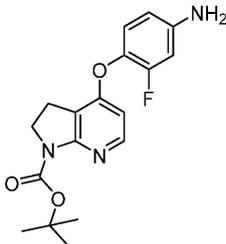


4-Хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (100 мг, 0,65 ммоль), 4-диметиламинопиридин (8 мг, 0,065 ммоль) и триэтиламин (270 мкл, 1,94 ммоль) добавляют к 3 мл дихлорметана, охлаждают смесь на ледяной бане. По каплям добавляют ди-трет-бутилкарбонат (178 мкл, 0,78 ммоль), а затем

нагревают до комнатной температуры, продолжают перемешивание смеси. Через 42 ч реакционный раствор концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 43 мг продукта, выход: 26%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,96 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,04 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 1,48 (s, 9H).

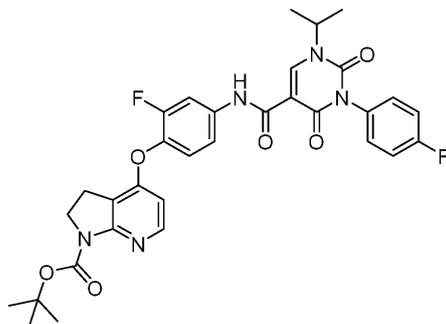
Стадия 3: получение трет-бутил-4-(4-амино-2-фторфенокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-формиага.



К 1,5 мл диметилформаида добавляют трет-бутил-4-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-формиаг (40 мг, 0,16 ммоль), 4-амино-2-фторфенол (40 мг, 0,31 ммоль) и цезия карбонат (154 мг, 0,47 ммоль) и подвергают смесь реакции при температуре 125°C. Через 12 ч охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют реакционный раствор этилацетатом и водой. Слой этилацетата концентрируют и затем очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 21 мг продукта, выход: 38%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,91 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,54-6,40 (m, 2H), 6,17 (dd, $J=6,0$, 1,1 Гц, 1H), 4,02 (t, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,05 (t, $J=8,6$ Гц, 2H), 1,55 (s, 9H).

Стадия 4: получение трет-бутил-4-(2-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формамидо)фенокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-формиага.



3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на трет-бутил-4-(4-амино-2-фторфенокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-формиаг, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 96%.

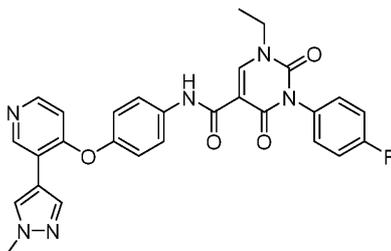
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,90 (s, 1H), 8,67 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 7,28-7,18 (m, 5H), 7,07 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,19 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,95 (p, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,02 (t, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,04 (t, $J=8,7$ Гц, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,49 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Стадия 5: получение N-(4-((2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид трет-бутил-4-(5-(2-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиламино)фенокси)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пирозол-1-формиаг заменяют на трет-бутил-4-(2-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формамидо)фенокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-формиаг, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как в примере 50, выход: 68%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,90 (dd, $J=13,1$, 2,5 Гц, 1H), 7,59 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,45-7,29 (m, 5H), 7,23 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,87 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,76 (p, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,45 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,83 (t, $J=8,6$ Гц, 2H), 1,40 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Пример 52.

3-(4-Фторфенил)-1-этил-N-(4-((3-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

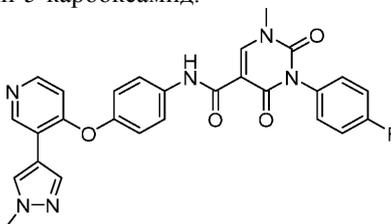


3-Фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 4-((3-(1-метил-N-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 72%.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,26-8,22 (m, 2H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,48-7,30 (m, 4H), 7,18 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,70 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,01 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,29 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 53.

3-(4-Фторфенил)-1-метил-N-(4-((3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

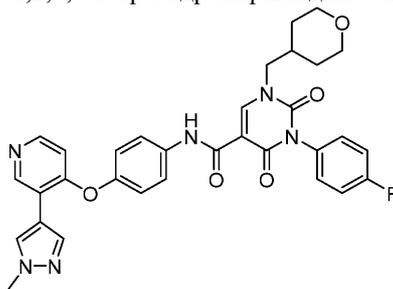


3-Фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 4-((3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 47%.

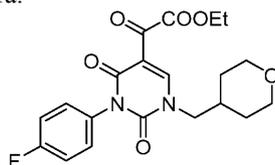
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,25 (d, $J=2,8$ Гц, 2H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,77 (dd, $J=8,9, 2,0$ Гц, 2H), 7,46-7,30 (m, 4H), 7,22-7,12 (m, 2H), 6,70 (dd, $J=5,6, 2,0$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (s, 3H).

Пример 54.

3-(4-Фторфенил)-N-(4-((3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



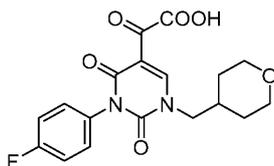
Стадия 1: получение этил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.



Метилйодид заменяют на 4-йодметилтетрагидропиран, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими, как показано на стадии 3 в примере 1, выход: 68%.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 4H), 4,20 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,89-3,75 (m, 4H), 3,24 (t, $J=11,5$ Гц, 2H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,55 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,31-1,14 (m, 5H).

Стадия 2: получение 3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



Этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат заменяют на этил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 4 в примере 1, выход: 52%.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,66 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,43-7,27 (m, 4H), 3,92-3,78 (m, 4H), 3,24 (t, $J=11,1$ Гц, 2H), 2,05-1,87 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,33-1,15 (m, 2H).

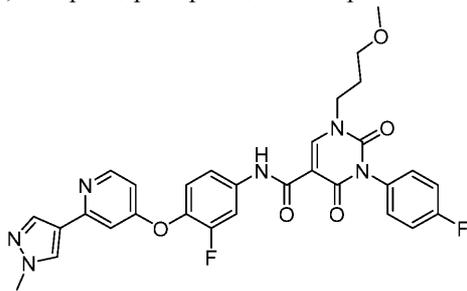
Стадия 3: получение 3-(4-фторфенил)-N-(4-((3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 4-((3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 71%.

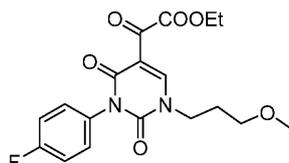
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,93 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,28-8,22 (m, 2H), 8,02 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,47-7,32 (m, 4H), 7,18 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,70 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,95-3,81 (m, 7H), 3,26 (t, $J=11,4$ Гц, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,59 (d, $J=11,8$ Гц, 2H), 1,35-1,20 (m, 2H).

Пример 55.

N-(3-Фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.



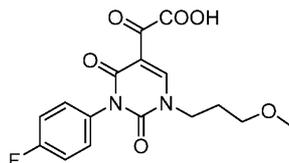
Стадия 1: получение этил-3-(4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиата.



Метилйодид заменяют на 3-бромпропилметилловый эфир, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 3 в примере 1, выход: 96%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 7,16 (d, $J=7,0$ Гц, 4H), 4,33 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,00 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,44 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,01 (p, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,35 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия 2: получение 3-(4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



Этил-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат заменяют на этил-3-(4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-формиат, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 4 в примере 1, выход: 52%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,62 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,35 (d, $J=6,7$ Гц, 4H), 3,98 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,40 (t, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,89 (p, 2H).

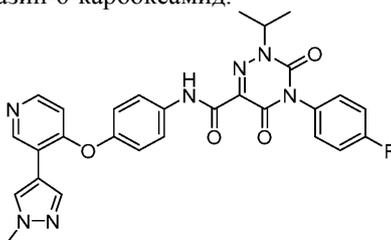
Стадия 3: получение N-(3-фтор-4-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-

фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,02 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,38 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (dd, J=12,8, 2,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,47-7,32 (m, 5H), 7,25 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=5,8, 2,4 Гц, 1H), 4,05 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,93 (p, J=6,4 Гц, 2H).

Пример 56.

4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-N-(4-((3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид.

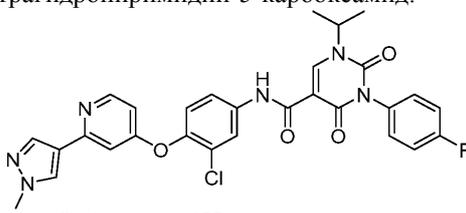


3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 4-((3-(1-метил-N-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 60%.

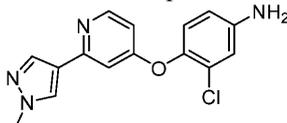
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,27-8,20 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,47-7,32 (m, 4H), 7,20 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,70 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,88 (p, J=6,6 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,36 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Пример 57.

N-(3-Хлор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 3-хлор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилина.



4-Амино-2-фторфенол заменяют на 4-амино-2-хлорфенол, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадиях 5-6 в примере 1, выход: 91%.

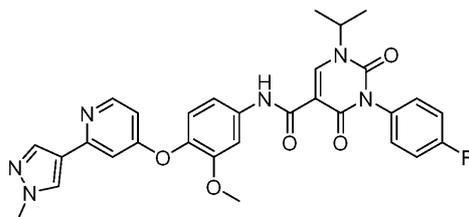
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=4,2 Гц, 2H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,79 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,55 (dd, J=5,7, 2,4 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 2H).

Стадия 2: получение N-(3-хлор-4-((2-(1-метил-N-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

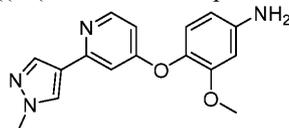
3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 3-хлор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 59%.

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,37 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,23 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,14 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=5,7, 2,4 Гц, 1H), 4,93 (p, J=6,8 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 58: 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-N-(3-метокси-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: получение 3-метокси-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилина.



4-Амино-2-фторфенол заменяют на 4-амино-2-метоксифенол, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадиях 5-6 в примере 1, выход: 64%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 6,95 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=5,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,29 (dd, $J=8,4, 2,6$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 2H).

Стадия 2: получение 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-N-(3-метокси-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.

3-Фтор-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин заменяют на 3-метокси-4-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)анилин, 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту заменяют на 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту, а остальные необходимые для получения продукта сырьевые материалы, реактивы и способы получения являются такими же, как на стадии 7 в примере 1, выход: 72%.

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,30 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,52-7,38 (m, 3H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,13 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,53 (dd, $J=5,7, 2,4$ Гц, 1H), 4,94 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,51 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 59: влияние соединения на активность киназ на молекулярном уровне.

1. Для выявления влияния соединений на активность киназ Ax1 и с-Met используют метод ИФА

(1) Субстрат ферментной реакции Poly(Glu, Tyr) разводят 4:1 PBS без ионов калия (10 мМ натрий-фосфатный буферный раствор, 150 мМ NaCl, pH = 7,2-7,4) до 20 мкг/мл, вносят в планшет для ИФА 125 мкл/лунка и проводят реакцию при температуре 37°C в течение 12-16 ч. Отбрасывают жидкость из лунок. Промывают планшет Т-PBS (PBS, содержащий 0,1% твин 20 без ионов калия, 200 мкл/лунка) три раза, каждый раз по 5 мин. Высушивают планшет для ИФА в термостате при температуре 37°C в течение 1-2 ч.

(2) В каждую лунку добавляют по 49 мкл раствора АТФ, разведенного реакционным буферным раствором (50 мМ ГЭПЭС pH = 7,4, 50 мМ MgCl_2 , 0,5 мМ MnCl_2 , 0,2 мМ Na_3VO_4 , 1 мМ ДТТ), затем в каждую лунку добавляют по 1 мкл испытуемого соединения и 50 мкл рекомбинантного белка домена киназы Ax1 или с-Met, разведенного реакционным буферным раствором для начала реакции. В каждом эксперименте оставляют две лунки без АТФ в качестве контроля. Реакцию проводят в шейкере при температуре 37°C (100 об/мин) в течение 1 ч. Отбрасывают жидкость из лунок и промывают планшет промывали Т-PBS три раза.

(3) Добавляют разведенные антитела PY99 (антитела разводят Т-PBS, содержащим BSA 5 мг/мл, в соотношении 1:500) 100 мкл/лунка, и проводят реакцию на шейкере при температуре 37°C в течение 0,5 ч. Отбрасывают жидкость из лунок и промывают планшет промывали Т-PBS три раза.

(4) Добавляют меченные пероксидазой хрена вторичные разведенные козы антимышинные антитела (антитела разводят Т-PBS, содержащим BSA 5 мг/мл, в соотношении 1:2000) 100 мкл/лунка и проводят реакцию в шейкере при температуре 37°C в течение 0,5 ч. Отбрасывают жидкость из лунок и промывают планшет промывали Т-PBS три раза.

(5) Добавляют по 100 мкл/лунка 2 мг/мл цветопроявляющего раствора OPD (разведенного 0,1 М буферным раствором лимонной кислоты и натрия цитрата (pH = 5,4), содержащим 0,03% H_2O_2) и проводят реакцию при температуре 25°C в течение 1-10 мин в темноте.

(6) Добавляют 50 мкл/лунка 2 М раствор H_2SO_4 для остановки реакции, и считают при длине волны 490 нм с использованием ридера VERSAmax.

(7) Анализ результатов

$$\text{Степень ингибирования (\%)} = \left(1 - \frac{\text{Величина ОП соединения} - \text{Значение ОП контрольной лунки без АТФ}}{\text{Значение ОП отрицательного контроля} - \text{Значение ОП контрольной лунки без АТФ}} \right) \cdot 100\%$$

Значение IC_{50} получают путем четырехпараметрической регрессии с использованием программного

обеспечения, прикрепленного к ридеру для микротитрационных планшетов.

2. Результаты экспериментов.

Таблица 2

Ингибирующая активность соединений в отношении активности киназ Ax1 и c-Met

Соединение	Активность Ax1	Активность c-Met
№ 1	A	A
№ 2	A	A
№ 3	A	A
№ 4	A	A
№ 5	A	A
№ 6	B	B
№ 7	A	A
№ 8	B	B
№ 9	C	B
№ 10	A	A
№ 11	A	A
№ 12	C	C
№ 13	B	B
№ 14	A	A
№ 15	A	A
№ 16	C	C
№ 17	A	A
№ 18	A	B
№ 19	A	A
№ 20	C	C
№ 21	B	C
№ 22	B	C
№ 23	B	B
№ 24	A	B
№ 25	A	A
№ 26	A	A
№ 27	A	B
№ 28	A	A
№ 29	A	A
№ 30	B	H/A
№ 31	A	B
№ 32	B	B
№ 33	B	B
№ 34	A	B
№ 35	A	B
№ 36	A	B
№ 37	A	B
№ 38	A	A
№ 39	A	B
№ 40	C	C
№ 41	A	A
№ 42	A	A
№ 43	H/A	H/A
№ 44	A	B
№ 45	B	C
№ 46	H/A	H/A
№ 47	H/A	H/A
№ 48	A	B
№ 49	H/A	H/A
№ 50	A	B
№ 51	A	A
№ 52	B	B
№ 53	C	C
№ 54	B	B
№ 55	B	B
№ 56	C	H/A
№ 57	B	H/A
№ 58	C	H/A

где А означает, что IC_{50} меньше (\leq) 10 нМ,

В означает, что IC_{50} составляет менее (\leq) 100 нМ и более ($>$) 10 нМ,

С означает, что IC_{50} более ($>$) 100 нМ,

"Н/А" означает не анализировали.

Как видно из табл. 2, соединения настоящего изобретения оказывают значительное ингибирующее действие в отношении киназы Аxl и киназы с-Met в концентрации нМ.

Пример 60: активность соединения на уровне клеток.

1. Анализ влияния на пролиферацию клеток BaF3-TEL-AXL.

Сшитый белок TEL-AXL в клетках BaF3-TEL-AXL экспрессируется в цитоплазме и представляет собой Аxl-зависимую чувствительную клеточную линию. Фоновые клетки BaF3 не имеют способности пролиферировать и выживать, и могут пролиферировать и выживать только после добавления IL-3.

Ингибирующее действие соединения на пролиферацию клеток BaF3-TEL-AXL исследуют с помощью набора ССК-8 Cell Counting Kit (Dojindo). Конкретные этапы были следующими: клетки BaF3-TEL-AXL в логарифмической фазе роста инокулируют на 96-луночный культуральный планшет с соответствующей плотностью, после культивирования в течение ночи добавляют различные концентрации соединений в течение 72 ч и выделяют контрольную группу с использованием растворителя (отрицательный контроль). После воздействия соединения на клетки в течение 72 ч, влияние соединения на пролиферацию клеток исследуют с помощью набора для подсчета клеток ССК-8 (Dojindo), в каждую лунку добавляют 10 мкл реагента ССК-8, помещают в инкубатор с температурой 37°C на 2-4 ч, и затем считывают планшеты с использованием полноволнового ридера для микротитрационных планшетов SpectraMax 190, длина волны измерения составляет 450 нм.

Степень ингибирования соединения при росте опухолевых клеток рассчитывают по следующей формуле (%):

Степень ингибирования (%) = $(\text{ОП контрольной лунки} - \text{ОП исследуемой лунки}) / \text{ОП контрольной лунки} \times 100\%$

Значение IC_{50} получают путем четырехпараметрической регрессии с использованием программного обеспечения, прикрепленного к ридеру для микротитрационных планшетов.

2. Анализ влияния на пролиферацию клеток MKN45.

MKN45 представляет собой линию клеток рака желудка. Амплификация гена MET приводит к непрерывной активации линии клеток MET, которая представляет собой с-Met-зависимую линию опухолевых клеток.

Ингибирующее действие соединения на пролиферацию клеток MKN45 исследовали методом окрашивания белка сульфородамина В (SRB). Конкретные этапы были следующими: клетки MKN45 в логарифмической фазе роста инокулируют на 96-луночный культуральный планшет с соответствующей плотностью. После культивирования в течение ночи добавляют соединения в различных концентрациях и выдерживают в течение 72 ч. Выделяют для каждой концентрации по три лунки в двух повторностях и контрольную группу с использованием растворителя (отрицательный контроль). После завершения воздействия отбрасывают культуральную жидкость, добавляют 10%(м/о) раствор трихлоруксусной кислоты (100 мкл/лунка) и фиксируют при 4°C в течение 1 ч, затем промывают дистиллированной водой пять раз. После высушивания при комнатной температуре в каждую лунку добавляют 100 мкл раствора SRB, инкубируют и окрашивают при комнатной температуре в течение 15 мин, промывают несвязанный SRB 1% раствором ледяной уксусной кислоты. После высушивания при комнатной температуре в каждую лунку добавляют 10 мМ раствор трис и используют полноволновой ридер для микротитрационных планшетом SpectraMax 190 для определения значения ОП при длине волны 515 нм.

Степень ингибирования соединения при росте опухолевых клеток рассчитывают по следующей формуле (%):

Степень ингибирования (%) = $(\text{ОП контрольной лунки} - \text{ОП исследуемой лунки}) / \text{ОП контрольной лунки} \times 100\%$

Значение IC_{50} получают путем четырехпараметрической регрессии с использованием программного обеспечения, прикрепленного к ридеру для микротитрационных планшетов.

3. Результаты анализа.

Несколько соединений в примерах исследовали в соответствии с анализом воздействия на пролиферацию клеток, полученные результаты показали, что значение IC_{50} соединений № 41, № 50 и других соединений при ингибировании пролиферации клеток BaF3-TEL-AXL составляло менее 10 нМ, а значение IC_{50} при ингибировании пролиферации клеток MKN45 составляло менее 100 нМ.

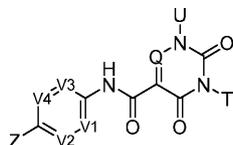
На основании приведенных выше результатов анализа видно, что соединения настоящего изобретения оказывают значительное ингибирующее действие на пролиферативную активность Аxl-зависимых клеточных линий и с-Met-зависимых клеточных линий.

Все литературные источники, упомянутые в настоящем изобретении, включены в настоящий документ в виде ссылок, как если бы они были включены при помощи ссылки по отдельности. Кроме того, следует понимать, что после изучения вышеприведенного описания специалистами в данной области

техники могут быть внесены многочисленные изменения и модификации, и такие эквиваленты также попадают в объем, определяемый прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение с формулой (I) или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, его фармацевтически приемлемая соль,



(I)

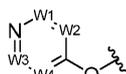
где T выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного 5-10-членного арила; "замещенный" означает, что один или более атомов водорода в группе замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из незамещенного C₁-C₆-алкила, незамещенного C₃-C₈циклоалкила, галогена;

U выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкинила; "замещенный" означает, что один или более атомов водорода в группе замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из незамещенного C₁-C₆-алкокси;

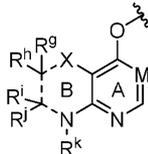
Q выбран из N или C-R^c;

V1, V2, V3 и V4 являются одинаковыми или различными и каждый независимо выбран из C-R^d;

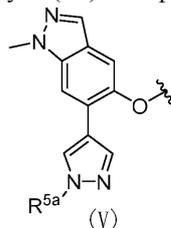
Z выбран из группы, представленной в формуле (II), формуле (IV) или формуле (V):



(II)



(IV)



(V)

W1, W2, W3 и W4 в каждом случае независимо выбраны из C-R^{1a};

M представляет собой C-H или N;

каждая связь, представленная пунктирной линией, выбрана из группы, состоящей из одинарной связи и двойной связи;

X отсутствует или X представляет собой O и N;

R^g, R^h, Rⁱ, R^j и R^k в каждом случае независимо присутствуют или отсутствуют, при условии, что количество присутствующих R^g, R^h, Rⁱ, R^j и R^k обеспечивает сохранение валентности каждого атома в кольце B; и

R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k и R^{5a} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, незамещенного C₁-C₆-алкила, незамещенного C₂-C₆-алкенила, незамещенного C₂-C₆-алкинила;

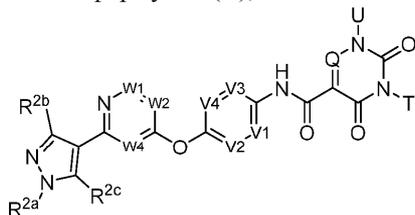
каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкинила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила; "замещенный" означает, что один или более атомов водорода в группе замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из незамещенного C₁-C₆-алкила, незамещенного C₂-C₆-алкенила, незамещенного C₂-C₆-алкинила, незамещенного -(CH₂)_t-(C₃-C₁₁циклоалкила), незамещенного -(CH₂)_t-(3-11-членного гетероциклоалкила), незамещенного -(CH₂)_t-OR^m;

каждый t независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

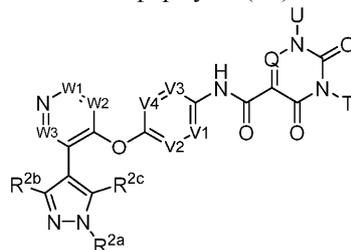
R^c и R^m в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, незамещенного C₁-C₆-алкила, незамещенного C₂-C₆-алкенила, незамещенного C₂-C₆-алкинила;

R^d выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C₁-C₆-алкила, галогена;

где Z является формулой (II), соединение выбрано из соединения формулы (VI) или формулы (VII):



(VI)



(VII)

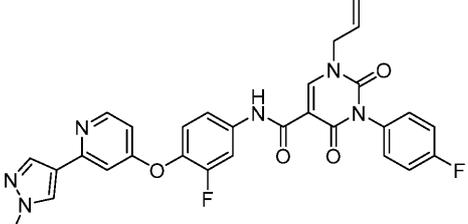
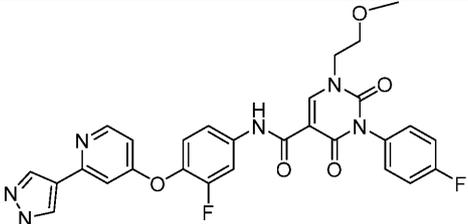
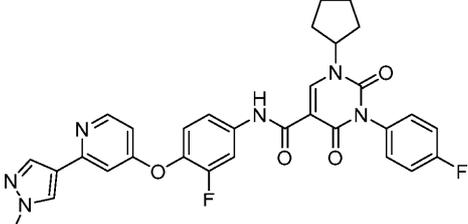
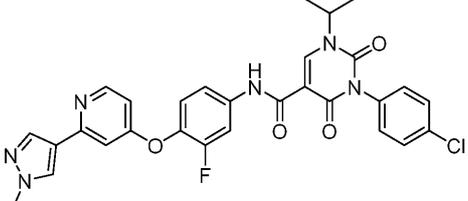
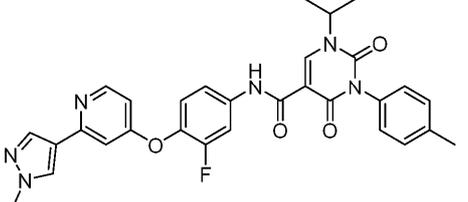
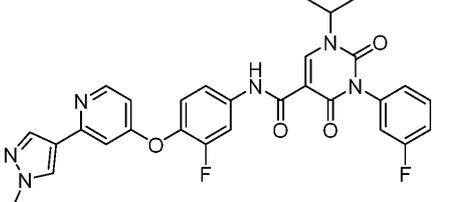
роарила.

4. Соединение или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где Q представляет собой C-H.

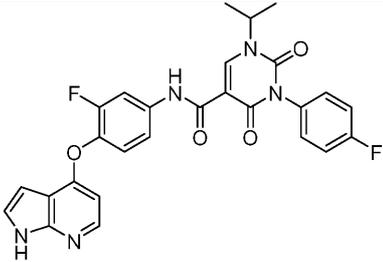
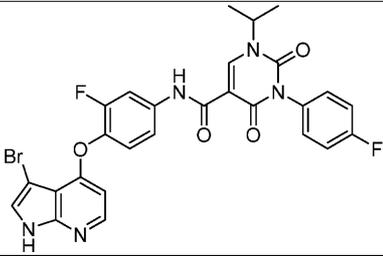
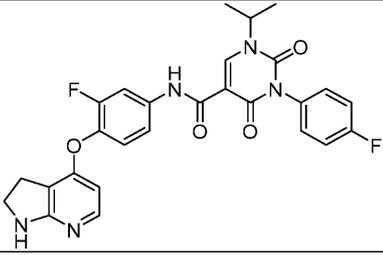
5. Соединение или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, где T выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного 5-10-членного арила; "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода в группе замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из незамещенного C₁-C₆-алкила, галогена.

6. Соединение или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

Соединение	Структурная формула
№ 1	
№ 2	
№ 3	
№ 4	
№ 5	

№ 7	
№ 10	
№ 11	
№ 14	
№ 15	
№ 17	

№19	
№25	
№26	
№28	
№29	
№38	

№41	
№42	
№51	

7. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективные количества соединения или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, его фармацевтически приемлемой соли по п.1 или 6.

8. Применение соединения или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, его фармацевтически приемлемой соли по п.1 или 6 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения опухолевых заболеваний.

9. Применение соединения или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, его фармацевтически приемлемой соли по п.1 или 6 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с активностью протеинтирозинкиназы.

10. Ингибитор тирозинкиназы, содержащий одно или более ингибирующих эффективных количеств соединения или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, его фармацевтически приемлемой соли по п.1 или 6.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2