

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 033920

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.10

(21) Номер заявки
201790078

(22) Дата подачи заявки
2015.06.24

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ Mnk И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ

(31) 62/017,112

(32) 2014.06.25

(33) US

(43) 2017.05.31

(86) PCT/US2015/037416

(87) WO 2015/200481 2015.12.30

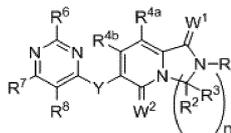
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭФФЕКТОР ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Райх Зигфрид Х., Шпренгелер Пол А.,
Веббер Стефен И., Сян Алан Синь,
Эрнст Джастин Томас (US)

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

(56) JULEN OYARZABAL ET AL.: "Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase-Interacting Kinase 1 Inhibitors by a Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 53, no. 18, 23 September 2010 (2010-09-23), pages 6618-6628, XP055032859, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm1005513, page 6618, 6619; table 1; compounds 8, 27-28, 30-33
WO-A1-2014044691

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

или их стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли, где R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, W¹, W², Y и n такие, как определены здесь. Также описаны фармацевтически приемлемые композиции соединений формулы (I), а также способы применения соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемых композиций соединения формулы (I) в качестве ингибиторов Mnk, а также в качестве терапевтических средств для лечения заболеваний, таких как рак.

B1

033920

033920

B1

Область техники

Данное изобретение, в общем, относится к соединениям, обладающим действием в качестве ингибиторов киназы, взаимодействующей с MAP киназой (Mnk), а также к относящимся к ним композициям и способам, содержащим или применяющим их. Такие соединения находят применение во множестве терапевтических подходов, включая лечение рака.

Уровень техники

Фактор инициации эукариот 4E (eIF4E) является основным фактором трансляции, но у него есть потенциал усиливать преимущественно трансляцию матричных РНК (мРНК), что приводит к образованию связанных со злокачественностью белков. Такая селективность может быть связана с повышенной потребностью в eIF4E и его партнерах по связыванию для трансляции мРНК, содержащих обширную вторичную структуру в их 5'-нетранслированных областях (5'-UTR). Эти мРНК включают такие, которые кодируют определенные белки, которые контролируют развитие клеточного цикла и онкогенез. В нормальных клеточных условиях трансляция таких связанных со злокачественностью мРНК подавляется, так как доступность активного eIF4E ограничена; однако их уровни могут повышаться, когда eIF4E чрезмерно экспрессируется или гиперактивируется. Повышенные уровни eIF4E были обнаружены во многих типах опухолей и колониях раковых клеток, включая рак толстой кишки, молочной железы, мочевого пузыря, легких, простаты, желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, лимфомы Ходжкина и нейробластомы.

Считается, что инициация кэп-зависимой трансляции зависит от сборки eIF4F, комплекса фактора инициации, включающего eIF4E, каркасного белка eIF4G и РНК геликазы eIF4A. Так как eIF4E является только одним из этих белков, которые связываются непосредственно с кэп-структурой мРНК, он является ключевым фактором для сборки eIF4F на 5'-кэпе. Каркасный белок eIF4G также привлекает 40S рибосомную подъединицу к мРНК через взаимодействие с eIF3 и связывает eIF4B, белок, который помогает РНК-геликазной функции eIF4A, тем самым способствуя трансляции мРНК, которые содержат структурированные 5'-UTR. Доступность eIF4E как части комплекса eIF4F является ограничивающим фактором при контроле скорости трансляции, и поэтому eIF4E является важным регулятором мРНК трансляции.

Регулирование активности eIF4E образует узел конвергентности PI3K/Akt/mTOR и Ras/Raf/MAPK сигнальных путей. Путь PI3K (фосфоинозитид 3-киназа)/PTEN (гомолог фосфатазы и тензина, исключенный на хромосоме десять)/Akt/mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих) часто вовлечен в онкогенез и в чувствительность и резистентность к противораковой терапии. Разрегулированная подача сигнала через путь PI3K/PTEN/Akt/mTOR часто является результатом генетических изменений в критических компонентах этого пути и/или мутаций на вышележащих рецепторах фактора роста или сигнальных компонентах. PI3K инициирует каскад событий, когда она активирована, например, внеклеточными факторами роста, митогенами, цитокинами и/или рецепторами, PDK1 активирует Akt, которая, в свою очередь, фосфорилирует и инактивирует комплект антионкогена, содержащий TSC1 и 2 (комплекс туберозного склероза 1/2), что вызывает активацию mTORC1 (цель комплекса рапамицина 1) посредством Rheb-GTP. Активация PDK1 и Akt посредством PI3K отрицательно регулируется PTEN.

PTEN является критическим геном-супрессором опухолевого роста и часто мутирует или подавляется при раковых опухолях у человека. Его потеря вызывает активацию Akt и повышает нисходящую подачу сигналов mTORC1. Вовлечение mTOR комплекса 1 (mTORC1) в неопластическую трансформацию, похоже, зависит от его регулирующей роли в отношении eIF4F комплекса; чрезмерная экспрессия eIF4E может вызывать резистентность к рапамицину. mTORC1 регулирует сборку eIF4F комплекса, что является критическим для трансляции мРНК, связанной с ростом клеток, предотвращения апоптоза и трансформации. mTORC1 достигает этого фосфорилированием и инактивацией 4E-BP и последующей диссоциацией 4E-BP из eIF4E. Затем это позволяет eIF4E взаимодействовать с каркасным белком eIF4G, что позволяет сборку eIF4F комплекса для трансляции структурированных мРНК. mTORC1 также способствует активации трансляционного активатора, S6K, который фосфорилирует рибосомный белок S6 и другие субстраты, включая eIF4B. Подача сигналов mTORC1 ингибируется рапамицином и его аналогами (рапалогами), хотя эти соединения действуют скорее аллостерически, а не непосредственно ингибируют активность mTOR киназы.

Учитывая важность пути PI3K/Akt/mTOR в регулировании трансляции мРНК генов, которые отвечают за про-онкогенные белки и активированную подачу сигналов mTORC1 в большей части раковых опухолей, эти киназы активно предлагаются в качестве целей для противораковых лекарственных средств. Было идентифицировано множество фармакологических ингибиторов, некоторые из которых достигли расширенных клинических стадий. Однако недавно стало понятно, что путь mTOR участвует в сложном контуре обратной связи, который может ухудшить активацию Akt. Было показано, что пролонгированное лечение раковых клеток или пациентов ингибиторами mTOR вызывает повышенную активность PI3K, которая ведет к фосфорилированию Akt и eIF4E и способствует выживанию раковых клеток. eIF4E, действуя ниже Akt и mTOR, воспроизводит действие Akt в онкогенезе и резистентность к лекарственному средству, и подача сигналов Akt через eIF4E является важным механизмом онкогенеза и резистентности к лекарственным средствам *in vivo*.

В дополнение к пути PI3K/Akt/mTOR, eIF4E также является целью Ras/Raf/MAPK сигнального кас-

када, который активируется факторами роста, и активированного стрессом пути p38 MAP киназы. Erk1/2 и p38 затем фосфорилируют взаимодействующую с MAP киназой киназу 1 (Mnk1) и взаимодействующую с MAP киназой киназу 2 (Mnk2). Путь Erk также активирован во многих раковых опухолях, отражая, например, активирующие мутации в Ras (найденные около в 20% опухолей), или потерю функции Ras GTPase-активаторного белка NF1. Mnk1 и Mnk2 являются треонин/серин протеинкиназами и специфически фосфорилируют серии 209 (Ser209) eIF4E в комплексе eIF4F, посредством взаимодействия между eIF4E и Mnk, которые служат для привлечения Mnk для воздействия на eIF4E. Мыши с мутированным eIF4E, в котором Ser209 замещен аланином, показали отсутствие фосфорилирования eIF4E и значительное ослабление роста опухоли. Важно то, что хотя активность Mnk необходима для eIF4E-медирированной онкогенной трансформации, она не существенна для нормального развития. Фармакологическое ингибирование Mnk, таким образом, представляет привлекательную терапевтическую стратегию для рака.

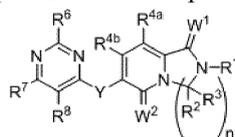
Несмотря на все увеличивающееся понимание структуры и функции Mnk, незначительный прогресс был достигнут в отношении разработки фармакологических ингибиторов Mnk, и было описано только несколько ингибиторов Mnk: CGP052088 (Tschopp et al., Mol Cell Biol Res Commun. 3(4):205-211, 2000); CGP57380 (Rowlett et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 294(2):G452-459, 2008) и церкоспорамид (Konicek et al., Cancer Res. 71(5):1849-1857, 2011). Эти соединения, однако, в основном были использованы в целях подтверждения Mnk цели. В последнее время исследователи предложили еще дополнительные соединения для лечения заболеваний, на которые влияет ингибирование киназной активности Mnk1 и/или Mnk2, включающие, например, соединения, описанные в WO 2014/044691 и различных патентных документах, цитированных здесь, и 4-(дигидропиридинон-3-ил)амино-5-метилтиено[2,3-d]пиримидины, описанные у Yu et al., European Journal of Med. Chem., 95: 116-126, 2015.

Следовательно, несмотря на то что в данной области были сделаны определенные достижения, все еще существует значительная необходимость в данной области техники в соединениях, которые специфически ингибируют активность Mnk киназы, в частности в отношении роли Mnk в регулировании раковых путей, а также в относящихся к ним композициях и способах. Данное изобретение отвечает указанной потребности и обеспечивает другие, относящиеся к ней, преимущества.

Сущность изобретения

Данное изобретение относится к соединениям, которые ингибируют или модулируют активность Mnk, а также к стереоизомерам, таутомерам и фармацевтически приемлемым солям таких соединений, которые являются потенциальными терапевтическими агентами. Данное изобретение также относится к композициям, содержащим такие соединения, и относящимся к ним способам для лечения состояний, для которых будет благоприятным ингибирование Mnk, таких как рак.

В одном варианте изобретение относится к соединениям, которые соответствуют формуле (I), а также к стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли таких соединений



(I)

Для соединений формулы (I) R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁶, R⁷, R⁸, W¹, W², Y и n такие, как определены ниже.

В другом варианте описаны композиции, содержащие соединение, имеющее структуру (I), в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем.

В еще одном варианте представлены способы лечения Mnk-зависимого состояния у млекопитающего, нуждающегося в таковом лечении. Такие способы включают введение эффективного количества соединения, имеющего структуру (I), или композиций, содержащих его, млекопитающему. Такие состояния включают, но не ограничены ими, различные формы рака, более подробно описанные ниже.

Эти и другие аспекты изобретения станут очевидны из представленного ниже подробного описания, а также различные ссылки, представленные здесь, в которых описана более подробно определенная справочная информация, методики, соединения и/или композиции и каждая из которых включена сюда в качестве ссылки полностью.

Чертежи

На чертеже показаны данные ПРД для гидрохлорида типового соединения формулы (I).

Подробное описание

В представленном ниже описании определенные подробности даны для лучшего понимания различных вариантов данного изобретения. Однако специалист в данной области техники поймет, что данное изобретение может быть применено на практике без этих подробностей. Если контекст не говорит иначе, в данном описании и формуле изобретения слово "содержать" и его варианты, такие как "содержит" и "содержащий", должны рассматриваться как имеющие открытый, широкий смысл (т.е. "включающий, но не ограниченный ими").

Ссылки в данном описании на "один вариант" или "вариант" означают, что конкретная черта, структура или характеристика, описанная для данного варианта, включена в качестве по крайней мере одного варианта данного изобретения. Таким образом, появление фраз "в одном варианте" или "в данном варианте" в различных местах данного описания не обязательно все относятся к одному и тому же варианту. Более того, конкретные черты, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или более вариантах.

Определения.

В данном описании, и если не указано иначе, представленные ниже термины и фразы имеют указанное ниже значение.

"Амино" относится к $-NH_2$ заместителю.

"Аминокарбонил" относится к $-C(O)NH_2$ заместителю.

"Карбоксил" относится к $-CO_2H$ заместителю.

"Карбонил" относится к $-C(O)-$ или $-C(=O)-$ группе. Оба изображения применяют взаимозаменяемо в данном описании.

"Циано" относится к $-C\equiv N$ заместителю.

"Цианоалкилен" относится к $-(алкилен)C\equiv N$ заместителю.

"Ацетил" относится к $-C(O)CH_3$ заместителю.

"Гидрокси" или "гидроксил" относится к $-OH$ заместителю.

"Гидроксиалкилен" относится к $-(алкилен)OH$ заместителю.

"Оксо" относится к кислородному $-O-$ заместителю.

"Тио" или "тиол" относится к $-SH$ заместителю.

Фраза "взаимодействующая с MAP киназой киназа" или термин "Mnk" относится ко всем изоформам белка взаимодействующей с MAP киназой киназы, включая Mnk-1 и Mnk-2.

"Алкил" относится к насыщенному прямому или разветвленному углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода (C_1-C_{12} алкил), от одного до восьми атомов углерода (C_1-C_8 алкил) или от одного до шести атомов углерода (C_1-C_6 алкил), и который присоединен к остальной молекуле одинарной связью. Типовые алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил и подобные.

"Низший алкил" имеет то же значение, как и определенный выше алкил, но содержит от одного до четырех атомов углерода (C_1-C_4 алкил).

"Алкенил" относится к ненасыщенной алкильной группе, содержащей по крайней мере одну двойную связь и от двух до двенадцати атомов углерода (C_2-C_{12} алкенил), от двух до восьми атомов углерода (C_2-C_8 алкенил) или от двух до шести атомов углерода (C_2-C_6 алкенил), и который присоединен к остальной молекуле одинарной связью, например этенилу, пропенилу, бутенилу, пентенилу, гексенилу и подобным.

"Алкинил" относится к ненасыщенной алкильной группе, содержащей по крайней мере одну тройную связь и от двух до двенадцати атомов углерода (C_2-C_{12} алкинил), от двух до десяти атомов углерода (C_2-C_{10} алкинил), от двух до восьми атомов углерода (C_2-C_8 алкинил) или от двух до шести атомов углерода (C_2-C_6 алкинил), и который присоединен к остальной молекуле одинарной связью, например этинилу, пропинилу, бутинилу, пентинилу, гексинилу и подобным.

"Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной (алкильной) цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей только из углерода и водорода соответственно. Алкилены могут иметь от одного до двенадцати атомов углерода, например метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и подобные. Алкиленовая цепь присоединена к остальной молекуле через одинарную или двойную связь. Места присоединения алкиленовой цепи к остальной молекуле могут быть на одном атоме углерода или двух любых атомах углерода в цепи. "Необязательно замещенный алкилен" относится к алкилену или замещенному алкилену.

"Алкенилен" относится к двухвалентному алкену. Примеры алкенилена включают, без ограничений, этенилен ($-CH=CH-$) и все его стереоизомерные и конформационные изомерные формы. "Замещенный алкенилен" относится к двухвалентному замещенному алкену. "Необязательно замещенный алкенилен" относится к алкенилену или замещенному алкенилену.

"Алкинилен" относится к двухвалентному алкину. Примеры алкинилена включают, без ограничений, этинилен, пропинилен. "Замещенный алкинилен" относится к двухвалентному замещенному алкину.

"Алкокси" относится радикалу формулы $-OR_a$, где R_a является алкилом, имеющим указанное количество атомов углерода, как определено выше. Примеры алкоксигрупп включают, без ограничения, -О-метил (метокси), -О-этил (этокси), -О-пропил (пропокси), -О-изопропил (изопропокси) и подобные.

"Ацил" относится к радикалу формулы $-C(O)R_a$, где R_a является алкилом, имеющим указанное количество атомов углерода.

"Алкиламинил" относится к радикалу формулы $-NHR_a$ или $-NR_aR_a$, где каждый R_a независимо является алкильным радикалом, имеющим указанное количество атомов углерода, как описано выше.

"Циклоалкиламирил" относится к радикалу формулы $-NHR_a$, где R_a является циклоалкильным радикалом, как определено здесь.

"Алкилкарбониламирил" относится к радикалу формулы $NHC(O)R_a$, где R_a является алкильным радикалом, имеющим указанное количество атомов углерода, как определено здесь.

"Циклоалкилкарбониламирил" относится к радикалу формулы $NHC(O)R_a$, где R_a является циклоалкильным радикалом, как определено здесь.

"Алкиламинокарбонил" относится к радикалу формулы $-C(O)NHR_a$ или $-C(O)NR_aR_a$, где каждый R_a независимо является алкильным радикалом, имеющим указанное количество атомов углерода, как определено здесь.

"Циклоалкиламинокарбонил" относится к радикалу формулы $C(O)NHR_a$, где R_a является циклоалкильным радикалом, как определено здесь.

"Арил" относится к углеводородной системе колец, содержащей водород, 6-18 атомов углерода и по крайней мере одно ароматическое кольцо. Типовые арилы включают углеводородные системы колец, содержащие водород и 6-9 атомов углерода и по крайней мере одно ароматическое кольцо; углеводородную систему колец, содержащую водород и 9-12 атомов углерода и по крайней мере одно ароматическое кольцо; углеводородную систему колец, содержащую водород и 12-15 атомов углерода и по крайней мере одно ароматическое кольцо; или углеводородную систему колец, содержащую водород и 15-18 атомов углерода, и по крайней мере одно ароматическое кольцо. Для целей данного изобретения арильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической системой колец, которая может включать конденсированные или мостиковые системы колец. Арильные радикалы включают, но не ограничены ими, арильные радикалы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флюорантена, флуорена, ас-индацена, с-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плейадена, пирена и трифенилена. "Необязательно замещенный арил" относится к арильной группе или замещенной арильной группе.

"Арилен" означает двухвалентный арил, и "замещенный арилен" относится к двухвалентному замещенному арилу.

"Аралкил" или "араалкилен" могут применяться взаимозаменяемо и относятся к радикалу формулы $-R_bR_c$, где R_b является алкиленовой цепью, как определено здесь, и R_c является одним или более арильными радикалами, как определено здесь, например бензилу, дифенилметилу и подобным.

"Циклоалкил" относится к стабильному не ароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные или мостиковые системы колец, содержащему от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно содержащему от трех до десяти атомов углерода, от трех до девяти атомов углерода, от трех до восьми атомов углерода, от трех до семи атомов углерода, от трех до шести атомов углерода, от трех до пяти атомов углерода, кольцо с четырьмя атомами углерода, или кольцо с тремя атомами углерода. Циклоалкильное кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным и присоединяется к остальной молекуле одинарной связью. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан и подобные.

"Циклоалкилалкилен" или "циклоалкилалкил" могут применяться взаимозаменяемо и относятся к радикалу формулы $-R_bR_c$, где R_b является алкиленовой цепью, как определено здесь, и R_c является циклоалкильным радикалом, как определено здесь. В определенных вариантах R_b также замещен циклоалкильной группой так, что циклоалкилалкилен содержит две циклоалкильные группы.

Циклопропилалкилен и циклобутилалкилен являются типовыми циклоалкилалкиленовыми группами, содержащими по крайней мере одну циклопропильную или по крайней мере одну циклобутильную группу соответственно.

"Конденсированное" относится к любой кольцевой структуре, описанной здесь, которая конденсирована с существующей кольцевой структурой в соединениях в соответствии с данным изобретением. Если конденсированное кольцо является гетероциклическим кольцом или гетероарильным кольцом, любой атом углерода на существующей структуре, который становится частью конденсированного гетероциклического кольца или конденсированного гетероарильного кольца, может быть замещен атомом азота.

"Гало" или "галоген" относится к бром (бром), хлор (хлор), фтор (фтор) или йод (йод).

"Галоалкил" относится к алкильному радикалу, имеющему указанное количество атомов углерода, как определено здесь, где один или более атомов углерода алкильной группы замещены галогеном (галогеновыми радикалами), как определено выше. Атомы галогена могут быть одинаковыми или разными. Типовые галоалкилы включают трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и подобные.

"Гетероциклил", "гетероцикл" или "гетероциклическое кольцо" относится к стабильному 3-18-членному насыщенному или ненасыщенному радикалу, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, например от одного до пяти гетероатомов, от одного до четырех гетероатомов, от одного до трех гетероатомов или от одного до двух гетероатомов, выбранных

из группы, включающей азот, кислород и серу. Типовые гетероциклы включают, без ограничения, стабильные 3-15-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 3-12-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 3-9-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 8-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 7-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 6-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы или стабильные 5-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы.

Если не указано иначе, конкретно в описании гетероциклическим радикалом может быть моноциклическая, бициклическая, трициклическая или тетрациклическая система колец, которая может включать конденсированные или мостиковые системы колец; и атомы азота, кислорода или серы в гетероциклическом радикале могут быть окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован; и гетероциклический радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры не ароматических гетероциклических радикалов включают, но не ограничены ими, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолонил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тиетанил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксопиоморфолинил и 1,1-диоксопиоморфолинил. Гетероциклилы включают гетероарилы, как определено здесь, и примеры ароматических гетероциклилов перечислены в определении гетероариллов ниже.

"Гетероциклилалкил" или "гетероциклилалкилен" относится к радикалу формулы $-R_bR_f$, где R_b является алкиленовой цепью, как определено здесь, и R_f является гетероциклическим радикалом, как определено выше, и если гетероциклил является азотсодержащим гетероциклилом, гетероциклил может быть присоединен к алкильному радикалу на атоме азота.

"Гетероарил" или "гетероарилен" относится к 5-14-членной системе колец, содержащей атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу и по крайней мере одно ароматическое кольцо. Для целей данного изобретения, гетероарильным радикалом может быть стабильное 5-12-членное кольцо, стабильное 5-10-членное кольцо, стабильное 5-9-членное кольцо, стабильное 5-8-членное кольцо, стабильное 5-7-членное кольцо или стабильное 6-членное кольцо, которое содержит по крайней мере 1 гетероатом, по крайней мере 2 гетероатома, по крайней мере 3 гетероатома, по крайней мере 4 гетероатома, по крайней мере 5 гетероатомов или по крайней мере 6 гетероатомов. Гетероарилы могут быть моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими системами колец, которые могут включать конденсированные или мостиковые системы колец; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован. Гетероатом может быть членом ароматического или не ароматического кольца, обеспечивая по крайней мере одно ароматическое кольцо в гетероариле. Примеры включают, но не ограничены ими, азапинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолонил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензоафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуридинил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил).

"Гетероарилалкил" или "гетероарилалкилен" относится к радикалу формулы $-R_bR_g$, где R_b является алкиленовой цепью, как определено выше, и R_g является гетероарильным радикалом, как определено выше.

"Тиоалкил" относится к радикалу формулы $-SR_a$, где R_a является алкильным радикалом, как определено выше, содержащим от одного до 12 атомов углерода, по крайней мере 1-10 атомов углерода, по крайней мере 1-8 атомов углерода, по крайней мере 1-6 атомов углерода или по крайней мере 1-4 атомов углерода.

"Гетероциклиламинил" относится к радикалу формулы $-NHR_f$, где R_f является гетероциклическим радикалом, как определено выше.

"Тион" относится к $=S$ группе, присоединенной к атому углерода насыщенной или ненасыщенной (C_3-C_8)циклической или (C_1-C_8)ациклической части.

"Сульфоксид" относится к $-S(O)$ -группе, в которой атом серы ковалентно присоединен к двум атомам углерода.

"Сульфон" относится к $-S(O)_2$ -группе, в которой шестивалентная сера присоединена к каждому из

двух атомов кислорода через двойные связи, а также присоединена к двум атомам углерода через одинарные ковалентные связи.

Термин "оксим" относится к $-C(R_a)=N-OR_a$ радикалу, где R_a является водородом, низшей алкильной, алкиленовой или ариленовой группой, как определено выше.

Соединение в соответствии с данным изобретением может существовать в различных изомерных формах, а также в одной или более таутомерных формах, включая оба отдельных таутомера и смеси таутомеров. Термин "изомер" охватывает все изомерные формы соединения в соответствии с данным изобретением, включая таутомерные формы соединения.

Некоторые описанные здесь соединения могут иметь асимметрические центры и, следовательно, существуют в различных энантиомерных и диастереомерных формах. Соединение в соответствии с данным изобретением может быть в форме оптического изомера или диастереомера. Следовательно, данное изобретение охватывает соединения в соответствии с данным изобретением и их применение, как описано здесь, в форме их оптических изомеров, диастереоизомеров и их смесей, включая рацемическую смесь. Оптические изомеры соединений в соответствии с данным изобретением могут быть получены известными методами, такими как асимметрический синтез, хиральная хроматография, или через химическое разделение стереоизомеров через применение оптически активных разделяющих агентов.

Если не указано иначе, "стереоизомер" означает один стереоизомер соединения, которое практически не содержит другие стереоизомеры этого соединения. Таким образом, стереохимически чистое соединение, имеющее один хиральный центр, практически не содержит противоположный энантиомер соединения. Стереохимически чистое соединение, имеющее два хиральных центра, практически не содержит другие диастереомеры соединения. Типовое стереохимически чистое соединение содержит более около 80 мас.% одного стереоизомера соединения и менее около 20 мас.% других стереоизомеров соединения, например более около 90 мас.% одного стереоизомера соединения и менее около 10 мас.% других стереоизомеров соединения, или более около 95 мас.% одного стереоизомера соединения и менее около 5 мас.% других стереоизомеров соединения, или более около 97 мас.% одного стереоизомера соединения и менее около 3 мас.% других стереоизомеров соединения.

Если существует расхождение между изображенной структурой и данным наименованием для этой структуры, тогда преимущество имеет изображенная структура. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, сплошной или пунктирной линией, структура или часть структуры рассматривается как охватывающая все ее стереоизомеры. В некоторых случаях, однако, когда существует более одного хирального центра, структуры и наименования могут быть представлены как одинарные энантиомеры для того, чтобы помочь описанию относительной стереохимии. Специалисты в области органического синтеза поймет, получены ли соединения в виде одинарных энантиомеров способами, применяемыми для их получения.

В данном описании "фармацевтически приемлемой солью" является фармацевтически приемлемая, органическая или неорганическая кислотная или основная соль соединения в соответствии с данным изобретением. Типовые фармацевтически приемлемые соли включают, например, соли щелочных металлов, соли щелочно-земельных металлов, соли аммония, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостилбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, соль кальция, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларият, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фиунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, миндалят, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкаминовая соль аммония, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метенбис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосаликулат, сумарат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Фармацевтически приемлемая соль может иметь более одного заряженного атома в структуре. В этом случае фармацевтически приемлемая соль может иметь множественные противоионы. Таким образом, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

Термины "лечить", "лечение" и "обработка" относятся к облегчению или ликвидации заболевания или симптомов, связанных с заболеванием. В определенных вариантах такие термины относятся к минимизации распространения или ухудшения заболевания после введения одного или более профилактических или терапевтических агентов пациенту с таким заболеванием.

Термин "эффективное количество" относится к количеству соединения в соответствии с данным изобретением или другого активного ингредиента, достаточному для получения терапевтической или профилактической пользы при лечении или профилактике заболевания, или для задержки или минимизации симптомов, связанных с заболеванием. Более того, терапевтически эффективное количество по отношению к соединению в соответствии с данным изобретением означает количество терапевтического агента отдельно или в сочетании с другими терапиями, которое дает терапевтическую пользу при лечении или профилактике заболевания. Применяемый в отношении соединения в соответствии с данным

изобретением термин может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, снижает или позволяет избежать симптомов или причин заболевания или улучшает терапевтическую эффективность или синергию с другим терапевтическим агентом.

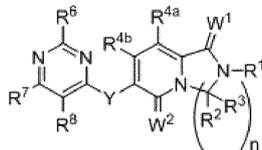
Термины "модулировать", "модулирование" и подобные относятся к способности соединения повышать или снижать функцию или активность, например, киназы, взаимодействующей с MAP киназой (Mnk). "Модулирование" в его различных формах включает ингибирование, антагонизм, частичный антагонизм, активацию, агонизм и/или частичный агонизм в отношении активности, связанной с Mnk. Ингибиторами Mnk являются соединения, которые связываются с, частично или полностью блокируют стимулирование, снижают, предотвращают, задерживают активацию, инактивируют, десенсибилизируют или подавляют трансдукцию сигнала. Способность соединения модулировать активность Mnk может быть продемонстрирована в ферментном анализе или исследовании на клетках.

"Пациент" или "субъект" включает животное, такое как человек, корова, лошадь, овца, баран, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка. Животным может быть млекопитающее, такое как не примат и примат (например, обезьяна и человек). В одном варианте пациентом является человек, такой как человеческий младенец, ребенок, подросток или взрослый человек.

Термин "пролекарство" относится к предшественнику лекарственного средства, который является соединением, которое при введении пациенту должно химически превратиться с помощью метаболизма в активный фармакологический агент. Типовые пролекарства соединений формулы (I) включают сложные эфиры, ацетамиды и амиды.

Соединения в соответствии с данным изобретением

Данное изобретение в общем относится к соединениям, охватываемым общей формулой (I)



(I)

или их стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли, где W^1 и W^2 независимо являются O, S или N-OR', где R' является низшим алкилом;

Y является -N(R⁵)-, -O-, -S-, -C(O)-, -S=O, -S(O)₂- или -CHR⁹-;

R¹ является водородом, низшим алкилом, циклоалкилом или гетероциклилом, где любой низший алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами;

n равно 1, 2 или 3;

R² и R³, каждый независимо, являются водородом, алкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, араалкиленом, гетероарилом, гетероарилалкиленом, циклоалкилом, циклоалкилалкиленом, гетероциклилом или гетероциклилалкиленом, где любой алкил, арил, араалкилен, гетероарил, гетероарилалкилен, циклоалкил, циклоалкилалкилен, гетероциклил или гетероциклилалкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами; или

R² и R³, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, где любой циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами;

R^{4a} и R^{4b}, каждый независимо, являются водородом, галогеном, гидроксилем, тиолом, гидроксиалкиленом, циано, алкилом, алкокси, ацилом, тиаалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, арилом или гетероциклилом;

R⁵ является водородом, циано или низшим алкилом или R⁵ и R⁸, взятые вместе с атомами, к которому они присоединены, образуют конденсированный гетероциклил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 J группами;

R⁶, R⁷ и R⁸, каждый независимо, являются водородом, гидроксильной группой, галогеном, циано, амино, алкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, циклоалкилом, циклоалкилалкиленом, циклоалкилалкениленом, алкиламинином, алкилкарбониламинином, циклоалкилкарбониламинином, циклоалкиламинином, гетероциклиламинином, гетероарилом или гетероциклилом, и где любой амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, циклоалкилалкилен, циклоалкилалкенилен, амино, алкиламинил, алкилкарбониламинил, циклоалкилкарбониламинил, циклоалкиламинил, гетероциклиламинил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами; или

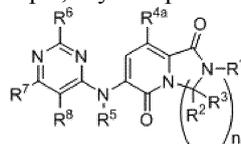
R⁷ и R⁸ взятые вместе с атомами, к которому они присоединены, образуют конденсированный гетероциклил или гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 J группами;

J является -SH, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)NH₂, -S(O)NR⁹R⁹, -NH₂, -NR⁹R⁹, -COOH, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-NH₂, -C(O)-NR⁹R⁹, гидроксильной группой, циано, галогеном, ацетилом, алкилом, низшим алкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, галоалкилом, тиаалкилом, цианоалкиленом, алкиламинином, NH₂-C(O)-алкиленом, NR⁹R⁹-C(O)-алкиленом, -CHR⁹-C(O)-низшим алкилом, -C(O)-низшим алкилом, алкилкарбониламинином, циклоалкилом, циклоалкилалкиленом, циклоалкилалкениленом, циклоалкилкарбонила-

минилом, циклоалкиламином, $-\text{CHR}^9-\text{C}(\text{O})$ -циклоалкилом, $-\text{C}(\text{O})$ -циклоалкилом, $-\text{CHR}^9-\text{C}(\text{O})$ -арилом, $-\text{CHR}^9$ -арилом, $-\text{C}(\text{O})$ -арилом, $-\text{CHR}^9-\text{C}(\text{O})$ -гетероциклоалкилом, $-\text{C}(\text{O})$ -гетероциклоалкилом, гетероцикламином или гетероциклилом; или любые две J группы, связанные с одним и тем же атомом углерода или гетероатомом, могут быть взяты вместе с образованием оксо; и

R^9 является водородом, низшим алкилом или $-\text{OH}$.

В одном варианте структуры (I) в данном описании представлено соединение, имеющее следующую структуру (Ia), а также его стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли



(Ia)

Для соединений формулы (Ia) заместителем R^1 является водород или низший алкил и индекс n равен 1, 2 или 3. Заместителями R^2 и R^3 в формуле (Ia), каждый независимо, являются водородом, алкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкиленом, гетероциклилом или гетероциклилалкилом, и любой такой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкилен, гетероциклил или гетероциклилалкил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами.

Заместители R^2 и R^3 в формуле (Ia), взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, где любой такой циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами. В формуле (Ia) R^{4a} является водородом, галогеном, гидроксильной, алкильной, алкоксильной, тиоалкильной, алкенильной или циклоалкильной группой, и заместителем R^5 является водород или низший алкил.

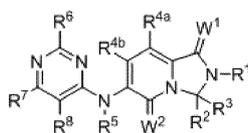
Альтернативно, заместители R^5 и R^8 , взятые вместе с атомами, к которому они присоединены, образуют конденсированный гетероциклил, который необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами.

В одном варианте заместителями R^6 , R^7 и R^8 независимо являются в каждом случае водород, галоген, алкил, алкенил, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкенил, амино, алкиламинил, алкилкарбониламинил, циклоалкилкарбониламинил, алкиламинил или циклоалкиламинил, и любой такой алкил, алкенил, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкенил, амино, алкиламинил, алкилкарбониламинил, циклоалкилкарбониламинил, алкиламинил или циклоалкиламинил необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами. Для некоторых соединений формулы (Ia) R^7 и R^8 , взятые вместе с атомами, к которому они присоединены, образуют конденсированный гетероциклил, не замещенный или замещенный 1, 2 или 3 J группами.

Переменной J в формуле (Ia) является $-\text{SH}$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^9\text{R}^9$, $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^9$, гидроксильная, циано, галоген, ацетил, алкил, низший алкил, алкенил, алкинил, алкоксильная, галоалкил, тиоалкил, цианоалкилен, алкиламинил, $\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})$ -алкилен, $\text{NR}^9\text{R}^9-\text{C}(\text{O})$ -алкилен, $-\text{CHR}^9-\text{C}(\text{O})$ -низший алкил, $-\text{C}(\text{O})$ -низший алкил, алкилкарбониламинил, циклоалкил, циклоалкилалкилен, циклоалкилалкенилен, циклоалкилкарбониламинил, циклоалкиламинил, $-\text{CHR}^9-\text{C}(\text{O})$ -циклоалкил, $-\text{C}(\text{O})$ -циклоалкил, $-\text{CHR}^9-\text{C}(\text{O})$ -арил, $-\text{CHR}^9$ -арил, $-\text{C}(\text{O})$ -арил, $-\text{CHR}^9-\text{C}(\text{O})$ -гетероциклоалкил, $-\text{C}(\text{O})$ -гетероциклоалкил, гетероциклиламинил или гетероциклил. Для некоторых соединений в соответствии с данным изобретением формулы (Ia) любые две J группы, связанные с одним и тем же атомом углерода или гетероатомом, могут быть взяты вместе с получением оксогруппы.

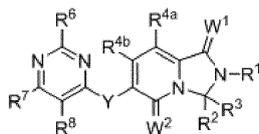
В некоторых вариантах переменной J в формуле (Ia) является галоген, амино, алкил, галоалкил, алкиламинил, циклоалкил или гетероциклил. Альтернативно, для определенных соединений формулы (Ia) любые две J группы, связанные с одним и тем же атомом углерода или гетероатомом, могут быть взяты вместе с получением оксогруппы.

Данное изобретение также относится к соединениям формулы (IIa), показанным ниже, где переменной Y является $-\text{N}(\text{R}^5)-$ и индекс n равен 1.



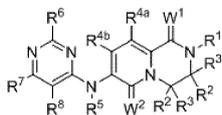
(IIa)

Согласно одному варианту переменной Y в формуле (I) является $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, сульфоксид, сульфон, $-\text{CHR}^9$ - или $-\text{CH}_2-$, индекс n равен 1 и соединения в соответствии с данным изобретением соответствуют формуле (IIb). Если Y является $-\text{CHR}^9$ - в формуле (IIb), заместителем R^9 является водород, низший алкил или гидроксильная группа.

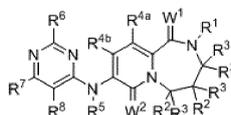


(IIb)

В другом варианте данного изобретения переменной Y в формуле (I) является $-N(R^5)-$, индекс n равен 2 или 3 и соединения в соответствии с данным изобретением соответствуют формуле (IIIa) или формуле (IVa) соответственно

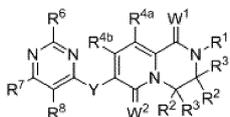


(IIIa)

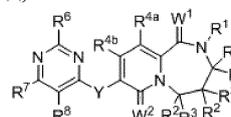


(IVa)

Альтернативно, в определенных вариантах, переменной Y в формуле (I) является $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, сульфоксид, сульфон, $-CHR^9-$ или $-CH_2-$, n равен 2 или 3 и соединения в соответствии с данным изобретением соответствуют формуле (IIIb) и формуле (IVb) соответственно: если Y является $-CHR^9-$ в формуле (IIIb) или формуле (IVb), заместителем R^9 является водород, низший алкил или гидроксильная группа.



(IIIb)



(IVb)

Для соединений формул (IIa)-(IVb) переменные W^1 и W^2 оба являются оксо. В определенных вариантах для соединений формул (IIa)-(IVb) W^1 является оксо и W^2 является тионовой группой. Согласно одному варианту соединения формул (IIa)-(IVb) содержат оксо в качестве W^1 и $=N-OR'$ группу в качестве W^2 . Также в объем данного изобретения включены формулы (IIa)-(IVb), имеющие тионовую группу в качестве W^1 и оксогруппу в качестве W^2 .

Для соединений формул (IIa)-(IVb) каждый из заместителей R^2 и R^3 может быть одинаковым, в таком случае атом углерода, к которому присоединены R^2 и R^3 , не является хиральным атомом углерода. В определенных вариантах, однако, заместители R^2 и R^3 являются разными. Таким образом, атом углерода, к которому присоединены R^2 и R^3 , является хиральным, и полученное соединение будет иметь стереоизомеры.

В одном варианте данного изобретения каждый из R^2 и R^3 в формулах (IIa)-(IVb) является водородом. Альтернативно, одна из R^2 или R^3 групп в формулах (IIa)-(IVb) является водородом и другая группа является алкилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 J группами. Для определенных соединений формул (IIa)-(IVb) оба R^2 и R^3 являются алкильными группами, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 J группами.

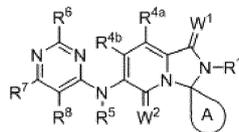
Для некоторых соединений формулы IIa или формулы IIb R^2 является алкилом и R^3 является алкилом, замещенным 1, 2 или 3 J группами. Типовыми для этой категории соединений формулы IIa и формулы IIb являются следующие - соединения с алкилом в качестве заместителя R^2 и галоалкилом в качестве заместителя R^3 ; соединения с алкилом в качестве заместителя R^2 и циклоалкилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 J группами в качестве заместителя R^3 ; соединения с алкилом в качестве заместителя R^2 и циклопентилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 J группами в качестве заместителя R^3 ; соединения с алкилом в качестве заместителя R^2 и арилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 J группами в качестве заместителя R^3 ; соединения с алкилом в качестве заместителя R^2 и фенилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 J группами в качестве заместителя R^3 ; соединения с алкилом в качестве заместителя R^2 и гетероциклилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 J группами в качестве заместителя R^3 ; соединения с алкилом в качестве заместителя R^2 и гетероарилом, R^3 , необязательно замещенным 1, 2 или 3 J группами в качестве заместителя R^3 ; соединения с алкилом в качестве заместителя R^2 и тиофенилом, тиазолилом или пиридином в качестве заместителя R^3 ; соединения с алкилом в качестве заместителя R^2 и гетероциклилалкиленом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 J группами в качестве заместителя R^3 ; или соединения с алкилом в качестве заместителя R^2 и гетероариалкиленом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 J группами в качестве заместителя R^3 .

В одном варианте для соединений формул (IIa)-(IVb) каждый R^2 и R^3 независимо являются водородом, алкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкиленом, гетероциклилом или гетероциклилалкиленом, и

любой такой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкилен, гетероцикл или гетероциклилалкилен необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 J группами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, amino, алкиламинил и алкил.

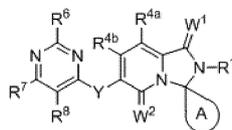
Для определенных соединений формул (IIIa)-(IVb) R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо.

Также рассматриваются соединения формулы (I), в которых Y является $-N(R^5)-$, индекс n равен 1 и R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо "A". Такие соединения соответствуют формуле (Va) и циклоалкильное или гетероциклильное кольцо "A" необязательно может быть замещено 1, 2 или 3 J группами.



(Va)

Альтернативно, в некоторых вариантах Y в формуле (I) является -O-, -S-, -C(O)-, сульфоксид, сульфон, $-CHR^9-$ или $-CH_2-$, n равно 1 и R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо A. Такие соединения соответствуют формуле (Vb), и циклоалкильное или гетероциклильное кольцо "A" необязательно может быть замещено 1, 2 или 3 J группами. Если Y является $-CHR^9-$ в формуле (Vb), заместителем R^9 является водород, низший алкил или гидроксильная группа.

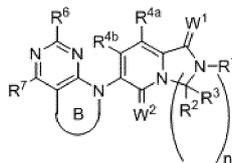


(Vb)

Для соединений формулы (Va) и формулы (Vb) оба W^1 и W^2 являются оксо и кольцо A является циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 J группами. Также рассматриваются соединения формулы (Va) и формулы (Vb), для которых кольцом A является конденсированный циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 J группами; кольцом A является циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 J группами; кольцом A является циклобутил, циклопентил или циклогексил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 J группами, например J группами, выбранными из группы, включающей галоген, amino, алкиламинил и алкил.

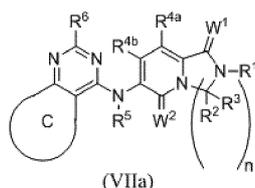
В некоторых вариантах кольцом A в формуле (Va) или формуле (Vb) является гетероцикл или гетероциклил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 J группами. Типовыми такими гетероциклильными группами являются пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тиетанил или азетидинил. В одном варианте каждый из представленных выше гетероциклов необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 J группами. Для определенных соединений формулы (Va) или формулы (Vb) кольцом A является циклоалкил, замещенный по крайней мере 2 J группами, присоединенными к одному и тому же атому углерода циклоалкила, и две J группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, взятые вместе, образуют оксогруппу. В другом варианте, кольцом A формулы (Va) или формулы (Vb) является гетероцикл или гетероциклил, замещенный по крайней мере 2 J группами, которые присоединены в одному и тому же гетероатому, и где такие 2 J группы, взятые вместе, образуют оксо. Для некоторых соединений формулы (Va) или формулы (Vb), циклоалкильное или гетероциклильное кольцо A замещено J группами, выбранными из группы, включающей галоген, циано, гидроксильная группа, трифторметил, N-метиламино, метил, дифторэтилен и метилнитрил.

В данном изобретении также представлены соединения формулы (VI) или их стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли. Формула (VI) является подвидом формулы (I), в которой Y является $-N(R^5)-$ и заместители R^5 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо B, которое необязательно может быть замещено 1, 2 или 3 J группами.

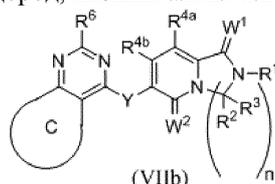


(VI)

Также в объем данного изобретения включены соединения формулы (I), в которых переменной Y является $-N(R^5)-$, и заместители R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо C. Такие соединения или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль соответствуют формуле (VIIa). Для соединений формулы (VIIa) кольцо C необязательно может быть замещено 1, 2 или 3 J группами.



Согласно одному варианту, переменной Y в формуле (I) является $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, сульфоксид, сульфон, $-CHR^9-$ или $-CH_2-$, и заместители R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо C . Такие соединения и их стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли соответствуют формуле (VIIb). Для соединений формулы (VIIb), где Y является $-CHR^9-$, заместителем R^9 может быть водород, низший алкил или гидроксид.



Для соединений формулы (VIIb) конденсированное кольцо C необязательно может быть замещено 1, 2 или 3 J группами. В одном варианте изобретения оба W^1 и W^2 являются оксо для соединений формулы (VI), формулы (VIIa) и формулы (VIIb).

Данное изобретение также относится к соединениям формул (I)-(VIIb), где R^1 является водородом или низшей алкильной группой, выбранной из метила, этила, пропила, бутила, изопропила, втор-бутила или трет-бутила, например соединениям, в которых R^1 является метилом.

Для определенных соединений формул (I)-(VIIb) R^{4a} выбирают из группы, включающей водород, галоген, алкил, алкокси, тиаалкил, алкенил и циклоалкил, а заместителем R^{4b} является водород или галоген. R^5 в формулах (I)-(VIIb) является водород или низший алкил, а заместителями R^6 , R^7 и R^8 является водород.

В одном варианте данного изобретения R^6 и R^7 в формуле (VI) оба являются водородом, а для определенных соединений формулы (VIIa) и формулы (VIIb) R^6 является водородом.

Данное изобретение также относится к соединениям формул (I)-(Vb), где заместители R^6 и R^8 оба являются водородом и R_7 выбирают из группы, включающей гидроксид, галоген, циано, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, циклоалкилалкилен, циклоалкилалкенилен, amino, алкиламинил, алкилкарбониламинил, циклоалкилкарбониламинил, циклоалкиламинил, гетероциклиламинил, гетероарил и гетероциклил. Для этих соединений в соответствии с данным изобретением любой алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, циклоалкилалкилен, циклоалкилалкенилен, amino, алкиламинил, алкилкарбониламинил, циклоалкилкарбониламинил, циклоалкиламинил, гетероциклиламинил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами. В одном варианте R_7 выбирают из группы, включающей алкил, циклоалкил, циклоалкилалкилен, циклоалкилалкенилен, amino, алкиламинил, алкилкарбониламинил, циклоалкилкарбониламинил, гетероциклиламинил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкиламинил. Для таких соединений любой алкил, алкенил, циклоалкил, циклоалкилалкилен, циклоалкилалкенилен, amino, алкиламинил, алкилкарбониламинил, циклоалкилкарбониламинил, циклоалкиламинил, гетероциклиламинил, гетероарил или гетероциклил необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 J группами. Таким образом, в изобретении представлены соединения формул (I)-(Vb), где заместители R^6 и R^8 оба являются водородом и R_7 является amino; заместители R^6 и R^8 оба являются водородом и R_7 является алкиламинилом; заместители R^6 и R^8 оба являются водородом и R_7 является $-NHCH_3$; заместители R^6 и R^8 оба являются водородом и R_7 является циклоалкилом, например циклопропилом; заместители R^6 и R^8 оба являются водородом и R_7 является циклоалкиламинилом, замещенным 1-3 J группами, например галогенами.

В одном варианте для соединений формул (I)-(Vb) заместители R^6 и R^8 оба являются водородом и R_7 выбирают из группы, включающей $NHCH$ (CF_3)циклопропил, циклоалкилкарбониламинил, $-NHC(O)$ циклопропил, циклоалкилалкенилен и $-CH=CH$ -циклопропил.

Для любых соединений формул (I)-(VIIb) J является $-SH$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2 R^9$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NR^9R^9$, $-NH_2$, $-NR^9R^9$, $-COOH$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^9R^9$, гидроксид, циано, галоген, ацетил, алкил, низший алкил, алкенил, алкинил, алкокси, галоалкил, тиаалкил, цианоалкилен, алкиламинил, $NH_2-C(O)$ -алкилен, $NR^9R^9-C(O)$ -алкилен, $-CHR^9-C(O)$ -низший алкил, $-C(O)$ -низший алкил, алкилкарбониламинил, циклоалкил, циклоалкилалкилен, циклоалкилалкенилен, циклоалкилкарбониламинил, циклоалкиламинил, $-CHR^9-C(O)$ -циклоалкил, $-C(O)$ -циклоалкил, $-CHR^9-C(O)$ -арил, $-CHR^9$ -арил, $-C(O)$ -арил, $-CHR^9-C(O)$ -гетероциклоалкил, $-C(O)$ -гетероциклоалкил, гетероциклиламинил или гетероциклил, и R^9 является водород, низший алкил или $-OH$. Дополнительно, если две J группы связаны с одним и тем же гетероатомом, они могут быть взяты вместе с образованием оксо.

Для определенных соединений формул (I)-(VIIb) J является галоген, гидроксид, алкил, алкенил, ал-

кинил или цианоалкилен.

Иллюстративные алкильные или алкиленовые цепи содержат C_1-C_{10} атомов углерода, C_1-C_8 атомов углерода, C_1-C_6 атомов углерода, C_1-C_4 атомов углерода, C_1-C_3 атомов углерода, а также этильную и метильную группы. Альтернативно, если J является алкенил или алкинил, углеродная цепь имеет по крайней мере одну двойную или тройную связь соответственно и C_2-C_{10} атомов углерода, C_2-C_8 атомов углерода, C_2-C_6 атомов углерода, C_2-C_4 атомов углерода или C_2-C_3 атомов углерода.

Соединения в соответствии с данным изобретением формулы (I), а также формул (Ia)-(VIIIb) могут быть изотопно мечены одним или более атомами, замещенными атомом, имеющим другую атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения формулы (I), включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора или йода. Иллюстративные примеры таких изотопов включают 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Эти радиомеченные соединения могут применяться для измерения биораспределения, концентрации в ткани и кинетики транспорта и выведения из биологических тканей, включая пациента, которому введено меченое соединение. Меченые соединения также применяют для определения терапевтической эффективности, места или способа действия, сродства связывания предполагаемого терапевтического агента с фармакологически важной целью. Определенные радиоактивно меченные соединения формулы (I) поэтому применяют в исследованиях лекарственных средств и/или распределения в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. 3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно полезны для этой цели благодаря простоте их введения и готовым средствам определения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. 2H , дает определенные терапевтические преимущества, получаемые благодаря большей метаболической стабильности, например повышенному периоду полувыведения *in vivo* соединений, содержащих дейтерий. Замещение водорода дейтерием может снизить дозу, требуемую для терапевтического эффекта, и, следовательно, может быть предпочтительным для исследований или клинических испытаний.

Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , дает меченые аналоги соединений в соответствии с данным изобретением, которые применяют в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), например, для проверки степени занятости рецептора субстратом. Изотопно меченные соединения формулы (I), а также формул (Ia)-(VIIIb) в общем могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в разделах получения и примеров ниже с применением подходящего изотопно меченного реагента.

Варианты данного изобретения, описанного здесь, также охватывают продукты *in vivo* метаболизма соединений формул (I)-(VIIIb). Такие продукты могут образовываться, например, при окислении, восстановлении, гидролизе, амидировании, эстерификации и подобных процессах, преимущественно из-за ферментной активности при введении соединения в соответствии с данным изобретением. Следовательно, данное изобретение включает соединения, которые получают в качестве побочных продуктов ферментной и не ферментной активности соединения в соответствии с данным изобретением после введения такого соединения млекопитающему в течение периода времени, достаточного для получения метаболического продукта. Метаболические продукты, особенно фармацевтически активные метаболиты, обычно идентифицируют введением радиомеченного соединения в соответствии с данным изобретением в определяемой дозе пациенту, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна или человек, в течение достаточного периода времени, в течение которого происходит метаболизм, и выделением метаболических продуктов из мочи, крови или других биологических образцов, которые получают у пациента, получающего радиомеченное соединение.

В данном изобретении также представлены фармацевтически приемлемые соли соединений формул (I)-(VIIIb). В объем данного изобретения входят как кислотно-, так и основно-аддитивные соли, которые получают взаимодействием фармацевтически приемлемой кислоты или фармацевтически приемлемого основания с соединением в соответствии с данным изобретением.

Здесь "фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые являются нежелательными по биологическим или другим показателям и которые получают с неорганическими кислотами, такими как, но не ограниченными ими, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобные, и органическими кислотами, такими как, но не ограниченными ими, уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламинная кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюкогоптоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота,

метансульфоновая кислота, слизевая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себадиновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, роданистоводородная кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и подобные.

Также "фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые нежелательны по биологическим или другим показателям. Эти соли получают добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничены ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и подобные. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничены ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этаноламин, деанол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, бенетаин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкозамин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и подобные. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

Часто кристаллизация дает сольват соединения в соответствии с данным изобретением. В данном описании термин "сольват" относится к атретату, который содержит одну или более молекул соединения в соответствии с данным изобретением с одной или более молекулами растворителя. Растворителем может быть вода, в этом случае сольватом может быть гидрат. Альтернативно, растворителем может быть органический растворитель. Таким образом, соединения в соответствии с данным изобретением могут существовать в виде гидрата, включая моногидрат, дигидрат, полугидрат, полуторагидрат, тригидрат, тетрагидрат и подобные, а также соответствующие сольватированные формы. Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть истинными сольватами, в других случаях, соединения в соответствии с данным изобретением могут просто удерживать случайную воду или являются смесью воды и некоторого количества случайного растворителя.

"Стереизомер" относится к соединению, состоящему из тех же атомов, связанных теми же связями, но имеющему разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Данное изобретение охватывает различные стереоизомеры и их смеси и включает "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых представляют собой неналагаемые зеркальные отражения друг друга.

Соединения в соответствии с данным изобретением или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметрических центров и, следовательно, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены, в терминах абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)- или как (D)- или (L)- для аминокислот. Данное изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены с применением обычных методов, например хроматографии и фракционной кристаллизации. Обычные методы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД). Если описанные здесь соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иначе, полагают, что соединения включают оба *E* и *Z* геометрических изомера. Также включены все таутомерные формы.

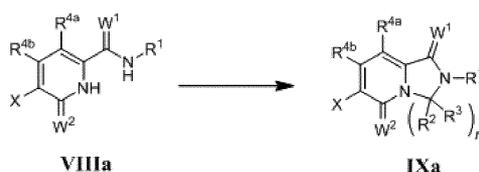
Термин "таутомер" относится к протонному сдвигу от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Например, если W^1 является оксо и R^1 является H, в данном изобретении представлены таутомеры соединения формулы (I), как показано ниже



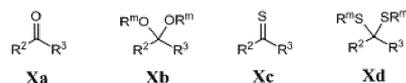
Подобные таутомеры существуют для соединений формул (I)-(VIIb). Соединения в соответствии с данным изобретением синтезируют с применением обычных методов синтеза, и более конкретно, с применением общих способов, описанных ниже. Конкретные протоколы синтеза для нескольких соединений в соответствии с данным изобретением описаны в примерах.

Общие способы синтеза

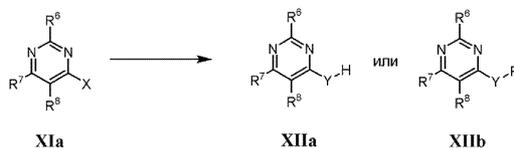
Способ 1.



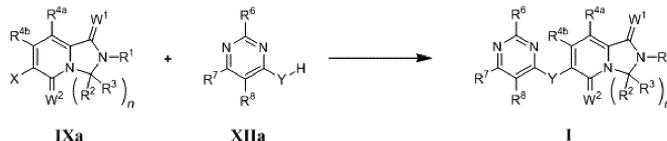
Получение IXa, где $n=1$ и X =галоген или другая уходящая группа, такая как $-\text{OTf}$, $-\text{OTs}$ или $-\text{OMs}$, осуществляют обработкой промежуточного соединения VIIIa до альдегида или кетона Xa или эквивалента альдегида или кетона Xb-d в кислых условиях, где R^2 - R^3 такие, как определены выше, и $R^m=\text{H}$, CH_3 , CH_2CH_3 или алкил. Более конкретно, обработкой VIIIa, где X является Cl или Br до альдегида или кетона Xa в 1,4-диоксане и концентрированной серной кислоте при нагревании полученного промежуточного соединения IXa ($n=1$).



Соединения пиридинового типа формулы XIIa или XIIb, где Y является $\text{N}(\text{R}^5)$, O или S и P является защитной группой, могут быть куплены или получены из XIa различными методами, например замещением уходящей группы X соединения XIa подходящим N , O или S нуклеофилом. С полученного соединения XIIb может быть снята защита с получением XIIa.

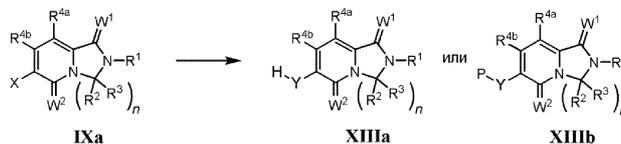


Соединения в соответствии с данным изобретением формулы (I), где Y является $\text{N}(\text{R}^5)$, O или S , синтезируют взаимодействием промежуточного соединения IXa с соединением пиридина XIIa, где R^6 - R^8 такие, как определены выше, в подходящих условиях реакции, как описано ниже.

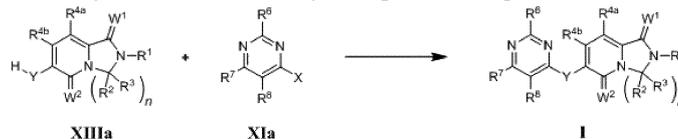


Более конкретно, соединения формулы (I), где Y является $\text{N}(\text{R}^5)$, O или S , синтезируют с применением сочетания Бухвальда-Хартвига, сочетания по типу Ульманна или нуклеофильного ароматического замещения. Таким образом, взаимодействие промежуточного соединения IXa, где $X=\text{Cl}$ или Br и $n=1$ с соединением формулы XIIa, где Y является $\text{N}(\text{R}^5)$, O или S , в условиях, подходящих для сочетания или нуклеофильного ароматического замещения дает соединения формулы (I).

Альтернативно, уходящая группа X промежуточного соединения IXa может быть замещена подходящим N , O или S нуклеофилом в условиях, таких как описаны выше для синтеза XIIa, с получением промежуточного соединения XIIIa или защищенного промежуточного соединения XIIIb, где Y является $\text{N}(\text{R}^5)$, O или S . С XIIIb может быть снята защита с получением XIIIa.



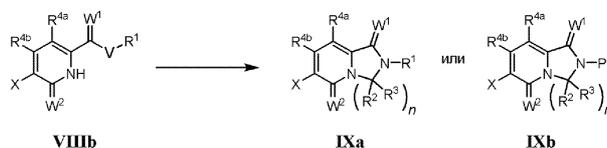
Соединения формулы (I), где Y является $\text{N}(\text{R}^5)$, O или S , легко синтезируют взаимодействием промежуточного соединения XIIIa, где Y является $\text{N}(\text{R}^5)$, O или S , с соединением пиридина XIa, где X =галоген или другой уходящей группе, такой как $-\text{OTf}$, $-\text{OTs}$ или $-\text{OMs}$, в условиях сочетания Бухвальда-Хартвига, сочетания по типу Ульманна или нуклеофильного ароматического замещения.



Более конкретные способы синтеза для некоторых соединений формулы (I) представлены ниже. Понятно, что если защитные группы применяют во время синтеза промежуточных соединений или если соединение формулы (I) содержит одну или более защитных групп, такие защитные группы удаляют способами, известными в области химии. Другие превращения, такие как замещение галогена, например превращение R^{4a} или $\text{R}^{4b}=\text{Cl}$ в R^{4a} или $\text{R}^{4b}=\text{OMe}$, SMe , $\text{CH}=\text{CH}_2$ или Me , превращение W^1 или W^2 или обе-

их групп из O в S; образование оксима превращением W^1 или W^2 или обеих групп из оксогруппы ($=O$) в $=NHOR'$ группу, превращение Y из S в $S=O$ или $S(=O)_2$ и превращение промежуточного соединения формулы (I) в фармацевтически приемлемую соль проводят с применением обычных способов, известных в области химии.

Способ 2.

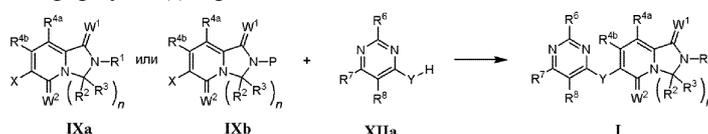


Получение IXa или IXb, где $n=2$ или 3, переменная X является галогеном или другой уходящей группой, такой как -OTf, -OTs или -OMs, и переменная "V" является O или N, может осуществляться взаимодействием промежуточного соединения VIIIb с 1,2-дифункционализированным этильным промежуточным соединением XIVa или 1,3-дифункционализированным пропильным промежуточным соединением XIVb в условиях, подходящих для синтеза соединений IXa и IXb соответственно. Переменные Z^1 и Z^2 в XIVa и XIVb могут быть галогеном или другой уходящей группой, такой как -OTf, -OTs или -OMs, или OH, NHR^1 или NHR , где P является подходящей защитной группой.



Согласно данной стратегии синтеза промежуточное соединение VIIIb, где переменная X является Cl или Br и переменная "V" является O, подвергают взаимодействию с XIVa, где R^2 и R^3 являются H, Z^1 является OH и Z^2 является NH-(4-метоксибензил), в ацетонитрил в присутствии амидной связи с получением реагента, такого как ГАТУ. Реакционную смесь нагревают до сочетания и получения промежуточного соединения IXb, где $n=2$ и P является 4-метоксибензил.

Соединения формулы (I) в соответствии с данным изобретением, где Y является $N(R^5)$, O или S, синтезируют взаимодействием промежуточных соединений IXa или IXb ($n=2$ или 3 и X=галогеном или другой уходящей группой, такой как -OTf, -OTs или -OMs), с пиримидином XIIa, где Y является $N(R^5)$, O или S и R^6 - R^8 такие, как определены выше, в подходящих условиях с последующим снятием защиты с полученного соединения формулы (I), при необходимости.

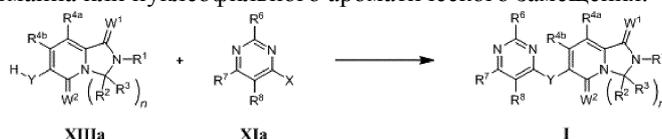


Таким образом, взаимодействие промежуточного соединения IXb, где $n=2$, X является Cl или Br и P является 4-метоксибензил, с пиримидином XIIa, где Y является $N(R^5)$, O или S, в условиях, подходящих для сочетания Бухвальда-Хартвига, сочетания по типу Ульманна или нуклеофильного ароматического замещения, дает защищенное 4-метоксибензил соединением формулы (I). Терапевтически активное соединение (I) может быть легко получено снятием защитной 4-метоксибензильной группы с помощью трифторуксусной кислоты.

Альтернативно, определенные соединения формулы (I) синтезируют замещение уходящей группы X промежуточного соединения IXa подходящими N, O или S нуклеофилами в таких же условиях, которые описаны в способе 1, с получением XIIIa или защищенного промежуточного соединения XIIIb, с которого может быть снята защита с получением XIIIa. Уходящей группой X промежуточного соединения IXa может быть галоген, -OTf, -OTs или -OMs, и индекс n равен 2 или 3.

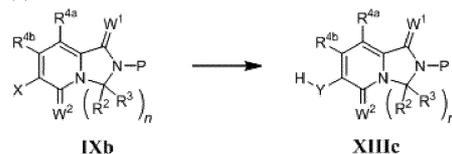


Как описано выше, соединения формулы (I) в соответствии с данным изобретением легко синтезируют взаимодействием промежуточного соединения XIIIa, где $Y=N(R^5)$, O, S и $n=2$ или 3, с пиримидином XIIa, где X=галоген, -OTf, -OTs или -OMs, в условиях, подходящих для сочетания Бухвальда-Хартвига, сочетания по типу Ульманна или нуклеофильного ароматического замещения.

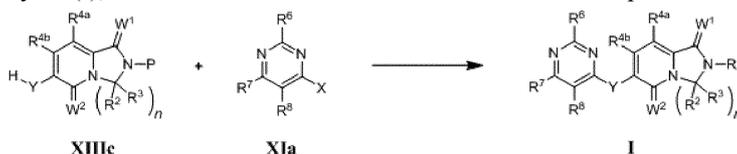


Синтез некоторых соединений формулы (I) проводят взаимодействием защищенного промежуточного соединения IXb ($n=2$ или 3) с подходящим N, O или S нуклеофилом с получением XIIIc в таких же

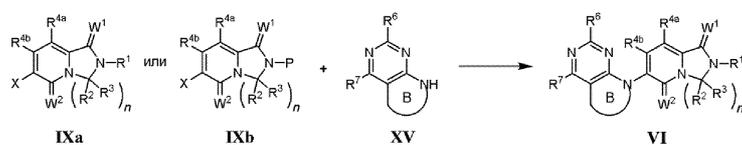
условиях, которые описаны выше для IXa.



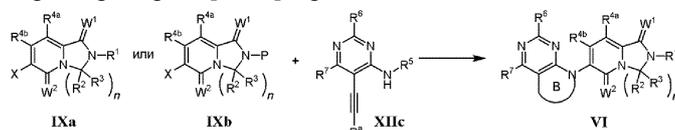
Полученное промежуточное соединение XIIIc затем подвергают взаимодействию с пиримидином XIa, где X является галогеном или уходящей группой, выбранное из группы, включающей -OTf, -OTs и -OMs, в условиях, подходящих для сочетания Бухвальда-Хартвига, сочетания по типу Ульманна или нуклеофильного ароматического замещения. Снятие защиты способами, известными в области химии, дает соединения формулы (I), являющиеся потенциальными Mnk ингибиторами.



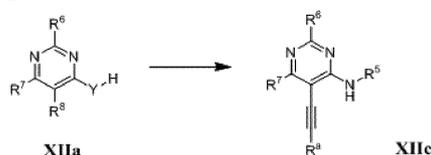
Способ 3.



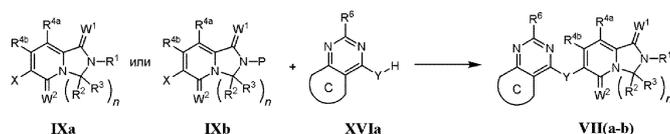
Синтез соединений формулы VI, где n=1, 2 или 3, осуществляют взаимодействием промежуточных соединений IXa или IXb, где переменной X является уходящая группа, выбранная из группы, включающей галоген, -OTf, -OTs и OMs, и P является защитная группа, с бициклическим промежуточным соединением XV в присутствии гомогенного палладий-фосфинового катализатора и основания, такого как карбонат цезия или трет-бутоксид натрия, с применением 1,4-диоксана в качестве растворителя. Реакционную смесь нагревают до сочетания, затем снимают защиту, при необходимости. Иллюстративные примеры промежуточных соединений XV без ограничения включают замещенный или не замещенный 6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин, 7H-пирроло[2,3-d]пиримидин, 9H-пурин, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин и 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин.



Альтернативно, соединения формулы VI, где B является ненасыщенным 5-членным кольцом и n=1, 2 или 3, могут быть синтезированы взаимодействием промежуточных соединений IXa или IXb с 5-этинил-4-аминопиримидиновым промежуточным соединением XIIIc (где R^a является J группой, как определено здесь) в присутствии гомогенного палладий-фосфинового катализатора и основания, такого как карбонат цезия или трет-бутоксид натрия, с применением 1,4-диоксана в качестве растворителя для реакции сочетания. Реакционная смесь может быть нагрета для того, чтобы способствовать сочетанию, затем проводят снятие защиты, при необходимости. 5-Этинил-4-аминопиримидиновые промежуточные соединения XIIIc синтезированы реакцией поперечного сочетания между XIIa, где Y=N(R⁵) и R⁸ является уходящей группой, такой как галоген или -OTf, и подходящим алкином с применением меди и/или гомогенных палладиевых катализаторов.



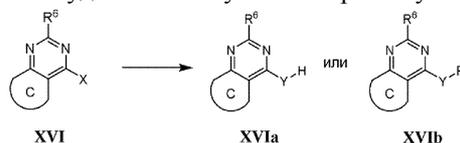
Способ 4.



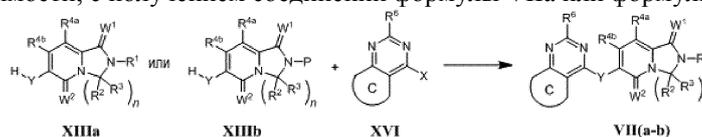
Соединения формулы VIIa или формулы VIIb, где Y=N(R⁵), O или S, и n равно 1, 2 или 3, могут быть синтезированы взаимодействием промежуточных соединений IXa или IXb, где X является уходящей группой, такой как галоген, -OTf, -OTs или -OMs, и P является защитной группой, с бициклическим промежуточным соединением XVIa в условиях сочетания Бухвальда-Хартвига, сочетания по типу Ульманна или нуклеофильного ароматического замещения. Кольцо C бициклического промежуточного соединения такое, как определено выше, и переменной Y может быть -N(R⁵), O или S. Типовые примеры

XVIa промежуточных соединений включают, без ограничений, замещенный или не замещенный 6-аминопурин, 4-амино-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин, 4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин, 4-амино-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин, 7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин, 4-аминохиназолин, 4-амино-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин, различные 4-аминопиридо[d]пиримидины, пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин и 7,8-дигидро-6H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-4-амин.

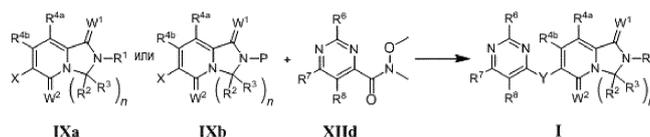
Бициклические промежуточные соединения пиримидинового типа формулы XVIa, где $Y=N(R^5)$, O или S, могут быть куплены или получены из XVI замещением уходящей группы X подходящим N, O или S нуклеофилом с применением способов, известных в области химии. Защитная группа "P" в промежуточном соединении XVIb может быть удалена с получением промежуточного соединения XVIa.



Альтернативно, промежуточные соединения XIIIa или XIIIb могут быть подвергнуты взаимодействию с конденсированным пиримидином XVI, где X=галоген или другая уходящая группа, такая как -OTf, -OTs или -OMs, в условиях, подходящих для сочетаний Бухвальда-Хартвига или по типу Ульмана, или условиях, подходящих для нуклеофильного ароматического замещения, с последующим снятием защиты, при необходимости, с получением соединений формулы VIIa или формулы VIIb.



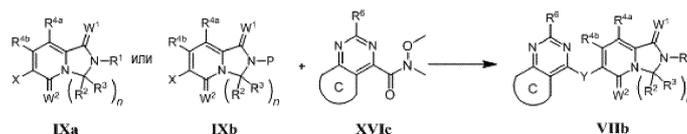
Способ 5.



Способы синтеза соединений формулы (I), где Y является -C(O) и n=1, 2 или 3, включают взаимодействие промежуточного соединения IXa или промежуточного соединения IXb (где X является уходящей группой, такой как галоген, -OTf, -OTs или -OMs, и P является защитной группой) с промежуточным соединением XIIId в присутствии основания, такого как n-буллитий. С полученного продукта может быть снята защита, при необходимости, с получением соединений формулы (I).

Получение соединений формулы (I), где Y=CH и n=1, 2 или 3, может проводиться восстановлением карбонила (-C(O)) на Y в условиях восстановления Вольфа-Кишнера.

Способ 6.



Синтез соединений формулы VIIIb, где Y=C(O), n=1, 2 или 3 и C такой, как определен выше, проводят взаимодействием промежуточного соединения IXa или промежуточного соединения IXb (где X является уходящей группой, такой как галоген, -OTf, -OTs или -OMs, и P является защитной группой) с промежуточным соединением XVIc в присутствии основания, такого как n-буллитий. С полученного продукта может быть снята защита, при необходимости, с получением соединений формулы VIIIb.

Получение VIIIb, где Y=CH и n=1, 2 или 3, может быть проведено восстановлением карбонила (-C(O)) на Y в условиях восстановления Вольфа-Кишнера.

Фармацевтические композиции

В одном варианте соединения формул (I)-(VII) составляют в виде фармацевтически приемлемых композиций, которые содержат соединение формул (I)-(VII) в количестве, эффективном для лечения конкретного заболевания или состояния, при введении фармацевтической композиции млекопитающему. Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут содержать соединение формул (I)-(VII) в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем.

В данном описании "фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель" включает, без ограничений, любой адъювант, носитель, наполнитель, глидант, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель, вкусовую добавку, усилитель вкуса и запаха, поверхностно-активный агент, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, которые одобрены Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США как приемлемые для применения у человека или домашних животных.

Далее, "млекопитающее" включает человека и ручных животных, таких как лабораторные живот-

ные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), и не домашних животных, таких как дикие животные и подобные.

Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут быть получены объединением соединения в соответствии с данным изобретением с подходящим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем, и могут быть составлены в препараты в твердой, полутвердой, жидкой и газообразной формах, такие как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, препараты для ингаляций, гели, микросферы и аэрозоли. Типовые способы введения таких фармацевтических композиций включают, без ограничений, пероральный, местный, чрезкожный, пероральный, местный, чрезкожный, ингаляционный, парентеральный, подязычный, буккальный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Термин парентеральный в данном описании включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, внутригрудные инъекции или инфузии. Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением составлены так, чтобы сделать содержащиеся в них активные ингредиенты биодоступными при введении композиции пациенту. Композиции, которые вводят субъекту или пациенту, принимают форму одной или более стандартных лекарственных форм, где, например, таблетка может быть одинарной дозой, и контейнер с соединением в соответствии с данным изобретением в виде аэрозоля может содержать множество доз. Современные способы получения таких лекарственных форм известны или очевидны специалистам в данной области техники; например, см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Вводимая композиция, в любом случае, содержит терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с данным изобретением или его фармацевтически приемлемой соли для лечения целевого заболевания или состояния в соответствии с принципами данного изобретения.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением может быть в виде твердого вещества или жидкости. В одном аспекте носителем(ями) является порошок, следовательно, композицией является, например, таблетка или порошок. Носитель(и) может быть жидким, тогда композицией является, например, пероральный сироп, жидкость для инъекций или аэрозоль, которые применяют, например, для ингаляций. Если композиция предназначена для перорального введения, фармацевтическая композиция имеет предпочтительно твердую форму или жидкую форму, где рассматриваемые здесь твердые или жидкие формы включают полутвердые, полужидкие, суспендированные и гелевые формы.

В качестве твердой композиции для перорального введения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде порошка, гранул, прессованных таблеток, пилюль, капсул, жевательной резинки, вафель или подобных форм. Такие твердые композиции обычно содержат один или более инертных разбавителей или съедобных носителей. Кроме того, может присутствовать один или более из: связующих агентов, таких как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, трагакант или желатин; наполнителей, таких как крахмал, лактоза или декстрины, разрыхляющих агентов, таких как альгиновая кислота, альгинат натрия, Примогель, кукурузный крахмал и подобные; смазывающих агентов, таких как стеарат магния или Стеротекс; глидантов, таких как коллоидная двуокись кремния; подсластителей, таких как сахароза или сахарин; вкусовых добавок, таких как перечная мята, метилсалицилат или вкусовая добавка апельсин; и красителя.

Если фармацевтическая композиция имеет форму капсулы, например желатиновой капсулы, она может содержать, в дополнение к материалам указанного выше типа, жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль или масло.

Фармацевтическая композиция может быть в форме жидкости, например эликсира, сиропа, раствора, эмульсии или суспензии. Жидкость может быть для перорального введения или для введения инъекцией, в качестве двух примеров. Если она предназначена для перорального введения, предпочтительная композиция содержит, в дополнение к данным соединениям, один или более подсластителей, консервантов, красителей и вкусовых добавок. В композицию, предназначенную для введения инъекцией, могут быть добавлены один или более из поверхностно-активных веществ, консерванта, смачивающего агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, буфера, стабилизатора и изотонического агента.

Жидкие фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением, являются ли они растворами, суспензиями или другими подобными формами, могут включать один или более из следующих адъювантов: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, предпочтительно физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический хлорид натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, которые могут служить в качестве растворителя или суспендирующей среды, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для корректировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральные препараты могут быть заключены в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы с многократной дозой из стекла или пластика. Физиологический раствор является предпочтительным адъювантом. Фармацевтическая композиция для инъекций предпочтительно является стерильной.

Жидкая фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением, предназначенная для парентерального или перорального введения, должна содержать такое количество соединения в соответствии с данным изобретением, чтобы получить подходящую дозу.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением может быть предназначена для местного введения, в этом случае носитель подходящим образом может содержать раствор, эмульсию, мазь или гелевую основу. Основа, например, может содержать один или более из следующих: вазелин, ланолин, полиэтиленгликоль, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, и эмульгаторы и стабилизаторы. Загущающие агенты могут присутствовать в фармацевтической композиции для местного введения. Если она предназначена для чрезкожного введения, композиция может включать чрезкожный пластырь или устройство для электрофореза.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением может быть предназначена для ректального введения в форме, например, суппозитория, который будет плавиться в прямой кишке и выделять лекарственное средство. Композиция для ректального введения может содержать масляную основу в качестве подходящего не раздражающего наполнителя. Такие основы включают, без ограничений, ланолин, масло какао и полиэтиленгликоль.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением может включать различные материалы, которые модифицируют физическую форму твердой или жидкой лекарственной формы. Например, композиция может включать материалы, которые образуют покрытие вокруг активных ингредиентов. Материалы, которые образуют покрытие, обычно являются инертными, и могут быть выбраны из, например, сахара, шеллака и других энтеросолюбильных агентов для покрытия. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть заключены в желатиновую капсулу.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением в твердой или жидкой форме может включать агент, который связывается с соединением в соответствии с данным изобретением и, тем самым, способствует доставке соединения. Подходящие агенты, которые могут обладать таким действием, включают моноклональное или поликлональное антитело, белок или липосому.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением может состоять из доз, которые могут вводиться в виде аэрозоля. Термин аэрозоль применяют для обозначения множества систем, от систем, имеющих коллоидную природу, до систем, состоящих их упаковок под давлением. Введение может производиться с помощью сжиженного или сжатого газа или подходящей системы пульверизатора, которая распределяет активные ингредиенты. Аэрозоли соединений в соответствии с данным изобретением могут вводиться однофазной, двухфазной или трехфазной системами для доставки активного ингредиента(ов). Доставка аэрозоля включает необходимый контейнер, активаторы, клапаны, субконтейнеры и подобные, которые вместе могут образовывать набор. Специалист в данной области техники без лишних экспериментов может определить предпочтительные аэрозоли.

Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут быть получены любыми методами, хорошо известными в области фармацевтики. Например, фармацевтическая композиция, предназначенная для введения инъекцией, может быть получена объединением соединения в соответствии с данным изобретением со стерильной дистиллированной водой с получением раствора. Поверхностно-активное вещество может быть добавлено для того, чтобы способствовать образованию гомогенного раствора или суспензии. Поверхностно-активными соединениями являются соединения, которые не ковалентно взаимодействуют с соединением в соответствии с данным изобретением для того, чтобы способствовать растворению или получению гомогенной суспензии соединения в водной системе доставки.

В определенных вариантах фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), вводят млекопитающему в количестве, достаточном для ингибирования активности Mnk при введении, и предпочтительно с приемлемой токсичностью. Действие соединений формулы (I) на Mnk может быть определено специалистом в данной области техники, например, как описано в представленных ниже примерах. Подходящие концентрации и дозы могут быть легко определены специалистом в данной области техники.

Терапевтическое применение

Соединения в соответствии с данным изобретением или их фармацевтически приемлемые соли вводят в терапевтически эффективном количестве, которое зависит от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения; метаболической стабильности и длительности действия соединения; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и питания пациента; способа и времени введения; скорости выведения; сочетания лекарственных средств; тяжести конкретного расстройства или состояния; и терапии, которую проходит пациент.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения в соответствии с данным изобретением, которое при введении млекопитающему, предпочтительно человеку, достаточно для проведения лечения, как описано ниже, состояния или заболевания, связанного с Mnk, у млекопитающего, предпочтительно человека. Количество соединения в соответствии с данным изобретением, которое составляет "терапевтически эффективное количество", будет варьироваться в зависимости от соединения, состояния и его тяжести, способа введения и возраста лечимого

млекопитающего, и может быть определено обычным образом специалистом в данной области техники, основываясь на своих собственных знаниях и данном описании.

Соединения в соответствии с данным изобретением или его фармацевтически приемлемая соль также могут вводиться одновременно с, до или после введения одного или более других терапевтических агентов. Такая комбинированная терапия включает введение единой фармацевтической лекарственной композиции, которая содержит соединение в соответствии с данным изобретением и один или более дополнительных активных агентов, а также введение соединения в соответствии с данным изобретением и каждого активного агента в отдельных фармацевтических лекарственных формах. Например, соединение в соответствии с данным изобретением и другой активный агент могут вводиться пациенту вместе в единой пероральной лекарственной форме, такой как таблетка или капсула, или каждый агент вводят в виде отдельных пероральных лекарственных форм. Если применяются отдельные лекарственные формы, соединения в соответствии с данным изобретением и один или более дополнительных терапевтических агентов могут вводиться практически в одно и то же время, т.е. одновременно, или в разные моменты времени, т.е. последовательно; комбинированная терапия включает все такие режимы.

В определенных вариантах описанные соединения применяют для ингибирования активности Mnk и/или они могут применяться для анализа сигнальной активности Mnk в моделях, и/или для профилактики, лечения или облегчения симптома, связанного с заболеванием, расстройством или патологическим состоянием, в которые вовлечена Mnk, предпочтительно таким, которое поражает человека. Соединение, которое ингибирует активность Mnk, полезно для профилактики, лечения, облегчения или снижения симптомов развития заболеваний неконтролируемого роста, пролиферации и/или выживания клеток, неадекватных клеточных иммунных реакций, или заболеваний, которые сопровождаются неконтролируемым ростом, пролиферацией и/или выживанием клеток, неадекватными клеточными иммунными реакциями или неадекватными клеточными воспалительными реакциями, в частности, в которых неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватные клеточные иммунные реакции или неадекватные клеточные воспалительные реакции медируются Mnk, таких как, например, гематологические опухоли, твердые опухоли и/или их метастазы, включая лейкозы и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, например В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома ворсинчатых клеток, лимфогранулематоз, неходжкинская лимфома и лимфома Беркитта, опухоли головы и шеи, включая опухоли головного мозга и метастазы в головной мозг, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легких, желудочно-кишечные опухоли, эндокринные опухоли, опухоль молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и простаты, опухоли кожи, а также саркомы, и/или их метастазы.

Кроме того, изобретения в соответствии с данным изобретением и их фармацевтические композиции являются потенциальными терапевтическими средствами для профилактики и/или терапии заболеваний, связанных с цитокином, таких как воспалительные заболевания, аллергии или другие состояния, связанные с провоспалительными цитокинами. Типовые воспалительные заболевания включают, без ограничений, хроническое или острое воспаление, воспаление суставов, такое как хронический воспалительный артрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, остеоартрит, ювенильный ревматоидный артрит, синдром Рейтера, ревматоидный травматический артрит, краснуху, острый синовит и подагрический артрит; воспалительные заболевания кожи, такие как солнечные ожоги, псориаз, эритродермический псориаз, пустулезный псориаз, экзема, дерматит, острое или хроническое образование трансплантата, атопический дерматит, контактный дерматит, крапивница и склеродермия; воспаление желудочно-кишечного тракта, такие как воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона и связанные с ним состояния, язвенный колит, колит и дивертикулит; нефрит, уретрит, сальпингит, оофорит, эндомиометрит, спондилит, системная красная волчанка и связанные с ней расстройства, рассеянный склероз, астма, менингит, остеомиелит, энцефаломиелит, энцефалит, флебит, тромбоз, тромбоз, заболевания дыхательных путей, такие как астма, бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), воспалительное заболевание легких и синдром расстройства дыхания у взрослых, и аллергический ринит; эндокардит, остеомиелит, ревматизм, ревматический перикардит, ревматический эндокардит, ревматический миокардит, ревматическое заболевание митрального клапана, ревматическое заболевание аортального клапана, простатит, простатит, простатит, спондилоартропатии, анкилозирующий спондилит, синовит, теносиновит, миозит, фарингит, ревматическая полимиалгия, плечевой тендинит или бурсит, подагра, псевдоподагра, васкулиты, воспалительные заболевания щитовидной железы, выбираемые из группы, включающей гранулематозный тиреоидит, лимфоцитарный тиреоидит, инвазивный фиброзный тиреоидит, острый тиреоидит; тиреоидит Хашимото, болезнь Кавасаки, феномен Рейно, синдром Шегрена, нейровоспалительное заболевание, сепсис, конъюнктивит, кератит, иридоциклит, неврит зрительного нерва, отит, лимфоаденит, назофарингит, синусит, фарингит, тонзиллит, ларингит, эпиглоттит, бронхит, пневмония, стоматит, гингивит, эзофагит, гастрит, перитонит, гепатит, желчнокаменная болезнь, холецистит, гломерулонефрит, болезнь Гудпасчера, серповидный гломерулонефрит, панкреатит, эндомиометрит, миокардит, метрит, цервицит, эндоцервицит, экзоцервицит, параметрит, туберкулез, вагинит, вульвит, силикоз, саркоидоз, пневмоцистит, жар, воспалительные полиартропатии, псориатические артропатии, кишечный фиброз, бронхоэктазы и энтеропатические артропатии.

Хотя воспаление является общим патогенным процессом этих заболеваний, современные терапии лечат только симптомы заболевания, но не основную причину воспаления. Композиции в соответствии с данным изобретением применяют для лечения и/или профилактики воспалительных заболеваний и связанных с ними осложнений и расстройств.

Следовательно, определенные варианты относятся к способу лечения Mnk-зависимого состояния у млекопитающего, нуждающегося в таковом, где способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, как описано выше, (т.е. фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений формулы (I)) млекопитающему.

"Лечение" или "лечить" в данном описании охватывает лечение целевого заболевания или состояния у млекопитающего, предпочтительно человека, имеющего целевое заболевание или состояние, и включает:

- (i) профилактику возникновения заболевания или состояния у млекопитающего, в частности, если это млекопитающее предрасположено к состоянию, но это состояние у него еще не диагностировано;
- (ii) ингибирование заболевания или состояния, т.е. остановку его развития;
- (iii) облегчение заболевания или состояния, т.е. регрессию заболевания или состояния; или
- (iv) облегчение симптомов, возникающих при заболевании или состоянии, т.е. облегчение боли без обращения к лежащему в основе заболеванию или состоянию. В данном описании термины "заболевание" и "состояние" могут применяться взаимозаменяемо или могут быть различными в том, что конкретная болезнь или состояние могут не иметь известный этиологический фактор (так что этиология еще не разработана) и поэтому он еще не распознан как заболевание, но только как нежелательное состояние или синдром, где более или менее определенный набор симптомов идентифицирован клиническими врачами.

Как описано выше, отмена регулирования синтеза белка является обычным событием при раке у человека. Ключевым регулятором трансляционного контроля является eIF4E, активность которого является ключевой детерминантой онкогенности. Так как активация eIF4E включает фосфорилирование ключевого серина (Ser209) специфически киназами, взаимодействующими с MAP киназой (Mnk), ингибиторы Mnk являются подходящими потенциальными терапевтическими агентами для лечения клеточных пролиферативных расстройств, таких как рак. Множество видов рака, включая твердые опухоли, лимфомы и лейкозы, восприимчивы к композициям и способам, описанным здесь. Типы рака, которые могут быть лечены, включают, но не ограничены ими, аденокарциному молочной железы, простаты и толстой кишки; все формы бронхогенной карциномы легких; рак костного мозга; меланому; гепатому; нейроblastому; папиллому; апудому; хористому; бранхиому; карциноидный синдром; нейроэндокринную болезнь сердца; и карциному (например, Уолкера, базально-клеточную, базальную плоскоклеточную, Брауна-Пирса, протоковую, опухоль Эрлиха, Кребса 2, клеток Меркеля, слизеобразующую, немелкоклеточную, овсяно-клеточную, папиллярную, скirroзную, бронхиальную, бронхогенную, плоскоклеточную и переходноклеточную). Дополнительные типы рака, которые могут быть лечены, включают гистиоцитарные расстройства; лейкемию; злокачественный гистиоцитоз; лимфогранулематоз; иммунопролиферативную болезнь тонкого кишечника; неходжкинскую лимфому; диффузную В-крупноклеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому, лимфому ворсистых клеток, лимфому Беркитта, плазмацитому; ретикулоэндотелиоз; меланому; хондробластому; хондрому; хондросаркому; фиброму; фибросаркому; гигатоклеточную опухоль; гистиоцитому; липому; липосаркому; мезотелиому; миксому; миксосаркому; остеому; остеосаркому; хордому; краниофарингиому; дисгериному; гамартому; мезенхимому; мезонефрому; миосаркому; амелобластому; цементому; одонтому; тератому; тимому; трофобластическую болезнь.

Другие типы рака, которые могут быть лечены с применением соединений в соответствии с данным изобретением, включают, без ограничений, аденому; холангиому; холестеатому; циклиндрому; цистаденокарциному; цистаденому; фолликулярную аденому яичника; гинандробластому; гепатому; гидраденому; опухоль островков поджелудочной железы; опухоль из клеток Лейдига; папиллому; опухоль из клеток Сертоли; текаклеточную опухоль; леймиому; лейомиосаркому; миобластому; миому; миосаркому; рабдомиому; рабдомиосаркому; эпендимому; ганглионеврому; глиому; медуллобластому; менингиому; неврилеммому; нейроblastому; нейроэпителиому; нейрофиброму; нейрому; параганглиому; нехромафинную параганглиому.

В одном варианте соединения в соответствии с данным изобретением являются потенциальными терапевтическими агентами для лечения рака, такого как ангиокератома; ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией; склерозирующая ангиома; ангиоматоз; гломангиома; гемангиоэндотелиома; гемангиома; гемангиоперицитомы; гемангиосаркома; лимфангиома; лимфангиомиома; лимфангиосаркома; пинеалома; карциносаркома; хондросаркома; листовидная цистосаркома; фибросаркома; гемангиосаркома; лейомиосаркома; лейкосаркома; липосаркома; лимфангиосаркома; миосаркома; миксосаркома; карцинома яичников; рабдомиосаркома; саркома; новообразования; нейрофиброматоз и дисплазия шейки матки.

В конкретном варианте в данном описании представлены способы для лечения твердой опухоли, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака ободочной и прямой кишки, рака мочевого пузыря, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, миелодиспластического синдрома, рака мозга, рака ЦНС,

злокачественной глиомы, глиобластомы, печеночно-клеточного рака, печеночно-клеточной карциномы, рака щитовидной железы, рака легких, немелкоклеточного рака легких (НМКРЛ), гематологической злокачественной опухоли, лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы ворсистых клеток, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфогранулематоза, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, рака поджелудочной железы, меланомы, миеломы, множественной миеломы, карциномы поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы, рака почек, рака шейки матки, рака уротелия, рака простаты, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака яичников, рака молочной железы или рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. Согласно такому способу терапевтически эффективное количество по крайней мере одного соединения формулы (I) или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли может вводиться пациенту, у которого диагностировано пролиферативное заболевание клеток, такое как рак. Альтернативно, фармацевтическая композиция, содержащая по крайней мере одно соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, может вводиться пациенту, у которого диагностирован рак.

В определенных вариантах, соединения в соответствии с данным изобретением вводят пациенту, страдающему раком, в сочетании с другими обычными противораковыми терапиями, такими как радиационная терапия или хирургия. Радиационная терапия хорошо известна в данной области техники и включает рентгеновские терапии, такие как гамма-облучение, и радиофармацевтические терапии.

В определенных вариантах соединения ингибиторы Mnk применяют по крайней мере с одним противораковым агентом. Противораковые агенты включают, но не ограничены ими, ингибитор функции хроматина, ингибитор топоизомеразы, лекарственное средство, ингибирующее микротрубочки, агент, повреждающий ДНК, антиметаболит (такой как фолатные антагонисты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и аналоги, модифицированные сахаром), ингибитор синтеза ДНК, ДНК интерактивный агент (такой как вставочный агент) и ингибитор репарации ДНК.

Иллюстративные химиотерапевтические агенты включают, без ограничения, следующие группы: антиметаболиты/противораковые агенты, такие как аналоги пиримидина (5-фторурацил, флоксурин, капецитабин, гемцитабин и цитарабин) и аналоги пурина, антагонисты фолата и родственные ингибиторы (меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордеоксиденозин (кладрибин)); антипролиферативные/антимитотические агенты, включая природные продукты, такие как алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин и винорелбин), разрыватели микротрубочек, такие как таксан (паклитаксел, доцетаксел), винкристин, винбластин, нокодазол, эпотилоны и навелбин, эпидиподофиллотоксины (этопозид, тенипозид), агенты, повреждающие ДНК (актиномицин, амсакрин, антрациклины, блеомицин, бусульфид, камптотecin, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, цитоксан, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, гексаметилмеламиноксалиплатин, ифосфамид, мелфалан, мерхлоретамин, митомицин, митоксантрон, нитрозомочевина, пликамицин, прокарбазин, таксол, таксотип, темозоломид, тенипозид, триэтилтиофосфорамид и этопозид (VP 16)); антибиотики, такие как дактиномицин (актиномицин D), даунорубин, доксорубин (адриамицин), идарубин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин) и митомицин; ферменты (L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и депривирует клетки, которые не обладают способностью синтезировать собственный аспарагин); антиретранты; антипролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, такие как хлорметин (мехлоретамин, циклофосфамид и аналоги, мелфалан, хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (гексаметилмеламин и тиотепа), алкилсульфонаты-бусульфид, нитрозомочевина (кармустин (BCNU) и аналоги, стрептозоцин), триазены-дакарбазинин (DTIC); антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат); координационные комплексы платины (цисплатин, карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоклутетимид; гормоны, аналоги гормона (эстроген, тамоксифен, гозерелин, бикалутамид, нилутамид) и ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол); антикоагулянты (гепарин, синтетические соли гепарина и других ингибиторов тромбина); фибринолитические агенты (такие как активатор тканевого плазминогена, стрептокиназа и урокиназа), аспирин, дипиридамо, тиклопидин, клопидогрел, абциксимаб; антимигрирующие агенты; антисекреторные средства (бривелдин); иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус (FK-506), сиролимус (рапамицин), азатиоприн, мофетила микофенолат); антиангиогенные соединения (TNP470, генестеин) и ингибиторы фактора роста (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), ингибиторы фактора роста фибробластов (ФРФ)); блокаторы рецепторов ангиотензина; доноры оксида азота; антисмысловые олигонуклеотиды; антитела (трастузумаб, ритуксимаб); химерные рецепторы антигенов; ингибиторы клеточного цикла и стимуляторы дифференцировки (третиноин); ингибиторы mTOR, ингибиторы топоизомеразы (доксорубин (адриамицин), амсакрин, камптотecin, даунорубин, дактиномицин, энипозид, эпирубин, этопозид, идарубин, ириротекан (CPT-11) и митоксантрон, топотекан, ириротекан), кортикостероиды (кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон и преднизолон); ингибиторы киназной трансдукции сигнала фактора роста; стимуляторы митохондриальной дисфункции, токсины, такие как холерный токсин, ризин, экзотоксин *Pseudomonas*, токсин адентилатциклазы *Bordetella pertussis* или токсин дифтерии, и активаторы каспазы; и разрушители хроматина.

В определенных вариантах ингибитор Mnk в соответствии с данным изобретением применяют од-

новременно, в одной композиции или в разных композициях, или последовательно, с дополнительным агентом(ами) как часть режима комбинированной терапии.

Ингибиторы Mnk формул (I)-(VIIb), включая их соответствующие соли, и фармацевтические композиции соединений формул (I)-(VIIb) также являются эффективными в качестве терапевтических агентов для лечения или профилактики расстройств, медирированных цитокинами, таких как воспаление, у пациента, предпочтительно у человека. В одном варианте соединения или композиции в соответствии с данным изобретением особенно полезны для лечения или профилактики заболевания, выбранного из группы, включающей хроническое или острое воспаление, хронический воспалительный артрит, ревматоидный артрит, псориаз, ХОБЛ, воспалительное заболевание толстой кишки, септический шок, болезнь Крона, язвенный колит, рассеянный склероз и астму.

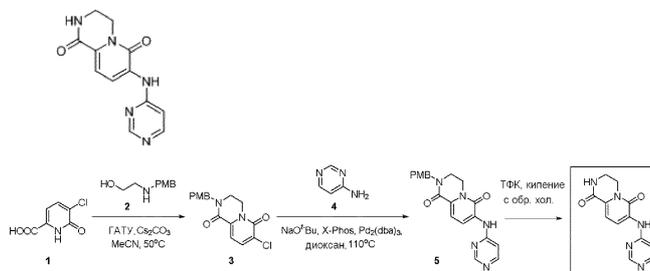
В другом аспекте данного изобретения представлены соединения в соответствии с данным изобретением или фармацевтически приемлемые композиции соединений в соответствии с данным изобретением представлены в качестве ингибиторов активности Mnk. Такое ингибирование достигается взаимодействием клетки, экспрессирующей Mnk, с соединением или фармацевтически приемлемой композицией, для снижения или ингибирования активности Mnk, с получением терапевтического эффекта для Mnk-зависимого состояния у млекопитающего, нуждающегося в таковом.

Терапевтически эффективные дозы соединения формулы (I) или композиции соединения формулы (I) обычно варьируются от около 1 до 2000 мг/сутки, от около 10 до около 1000 мг/сутки, от около 10 до около 500 мг/сутки, от около 10 до около 250 мг/сутки, от около 10 до около 100 мг/сутки или от около 10 до около 50 мг/сутки. Терапевтически эффективные дозы могут вводиться одной или несколькими дозами. Должно быть понятно, однако, что конкретные дозы соединений в соответствии с данным изобретением для каждого конкретного пациента зависят от множества факторов, таких как возраст, пол, масса тела, общее состояние здоровья, режим питания, индивидуальная реакция лечимого пациента, время введения, тяжесть лечимого заболевания, активность конкретного применяемого соединения, лекарственная форма, способ введения и сопутствующие лекарственные средства. Терапевтически эффективное количество для конкретной ситуации легко определяется обычным экспериментированием и находится в пределах квалификации и компетенции обычного клинического врача или терапевта. В любом случае, соединения или композиции вводятся в дозе и способом, которые позволяют доставить терапевтически эффективное количество, основываясь на конкретном состоянии пациента.

Синтез.

Следующие примеры представлены для целей иллюстрации, и они не являются ограничивающими.

Пример 1. Синтез 7-(пиримидин-4-иламино)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-a]пиазин-1,6(2H)диона (соед. № 1)



Синтез 7-хлор-2-(4-метоксибензил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-a]пиазин-1,6-(2H)диона (3).

К раствору 5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (1, 0,25 г, 1,44 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляют 2-((4-метоксибензил)амино)этанол (2, 0,31 г, 1,73 ммоль), затем карбонат цезия (1,18 г, 3,61 ммоль) и ГАТУ (1,26 г, 3,32 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой, и соединения экстрагируют в этилацетате. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке (двуокись кремния, этилацетат/гексан=60%) с получением 7-хлор-2-(4-метоксибензил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-a]пиазин-1,6-(2H)диона (3). Выход: 0,24 г, 52%; МС (ИЭР) m/z 319 [M+]⁺.

Синтез 2-(4-метоксибензил)-7-(пиримидин-4-иламино)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-a]пиазин-1,6(2H)диона (5).

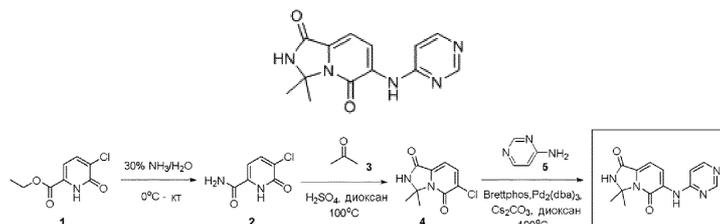
К раствору 7-хлор-2-(4-метоксибензил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-a]пиазин-1,6-(2H)диона (3, 0,45 г, 1,41 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют пиримидин-4-амин (4, 0,13 г, 1,41 ммоль), трет-бутоксид натрия (0,41 г, 4,2 ммоль), затем добавляют X-Phos (0,14 г, 0,28 ммоль) и реакционную смесь дегазируют с аргоном в течение 5 мин. Добавляют трис-(дибензилиден)ацетон)дипалладий(0) (0,13 г, 0,14 ммоль), и реакционную смесь дегазируют с аргоном в течение еще 5 мин и перемешивают при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой, и соединения экстрагируют в этилацетате. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке (двуокись кремния,

метанол/дихлорметан=5%) с получением 2-(4-метоксибензил)-7-(пиримидин-4-иламино)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-1,6(2H)диона (5) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,42 г, 79%; МС (ИЭР) m/z 378 $[M+1]^+$.

Синтез 7-(пиримидин-4-иламино)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-1,6(2H)диона (соед. № 1).

Раствор 2-(4-метоксибензил)-7-(пиримидин-4-иламино)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-1,6(2H)диона (5, 0,3 г, 0,79 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) нагревают при 90°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия, и соединение экстрагируют в 10% метаноле в этилацетате. Органический слой отделяют, сушат над сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, метанол/дихлорметан=10%) с получением 7-(пиримидин-4-иламино)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-1,6(2H)диона (соед. № 1) в виде бежевого твердого вещества. Выход: 0,12 г, 59%; МС (ИЭР) m/z 258 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,45 (с, 1H), 8,79-8,64 (м, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,41 (д, J=6,0, 1,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,23-4,16 (м, 2H), 3,55-3,48 (м, 2H).

Пример 2. Синтез 3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 2)



Синтез 5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (2).

Водный аммиак (15 мл, 30% раствор) добавляют к этил 5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилату (1, 0,65 г, 3,2 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток растирают с диэтиловым эфиром, фильтруют и сушат с получением 5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (2). Выход: 0,43 г, 75%; МС (ИЭР) m/z 173 $[M+1]^+$.

Синтез 6-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (4).

Метод А.

К раствору 5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (2, 1,4 г, 7,9 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляют ацетон (3, 4,6 г, 79 ммоль) и концентрированную серную кислоту (0,038 г, 0,39 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток растирают с диэтиловым эфиром и гексаном, фильтруют и сушат с получением 6-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (4). Выход: 1,4 г, 83%; МС (ИЭР) m/z 213 $[M+1]^+$.

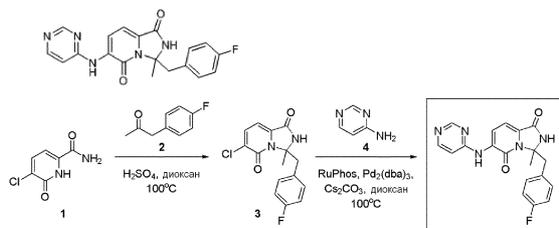
Синтез 3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 2).

Метод В.

К раствору 6-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (4, 0,25 г, 1,18 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляют пиримидин-4-амин (5, 0,14 г, 1,41 ммоль), Бреттфос (0,19 г, 0,23 ммоль) и карбонат цезия (0,76 г, 2,36 ммоль), и реакционную смесь дегазируют с аргоном в течение 5 мин. Добавляют трис-добензилиденацетон дипалладий(0) (0,11 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь дегазируют с аргоном в течение еще 5 мин и затем перемешивают при 100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через целит и фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем с применением 5% метанола в дихлорметане с получением 3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 2) в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 0,036 г, 11%; МС (ИЭР) m/z 272 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,70 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,81-8,73 (м, 2H), 8,37 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 6,87 (д, J=7,7 Гц, 1H), 1,82 (с, 6H).

Пример 3. Синтез 3-(4-фторбензил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 3)



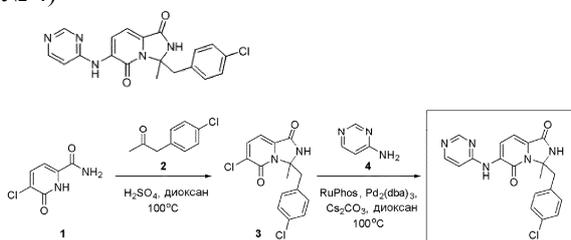
Синтез 6-хлор-3-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,17 г, 49%; МС (ИЭР) m/z 307[M+1]⁺.

Синтез 3-(4-фторбензил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо-[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 3).

Синтез соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Белое твердое вещество; выход: 0,012 г, 40%; МС (ИЭР) m/z 366[M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,66 (с, 1Н), 9,50 (с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,68 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 8,40 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,04-6,92 (м, 4Н), 6,57 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 3,99 (д, J=13,9 Гц, 1Н), 3,07 (д, J=13,9 Гц, 1Н), 1,97 (с, 3Н).

Пример 4. Синтез 3-(4-хлорбензил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 4)



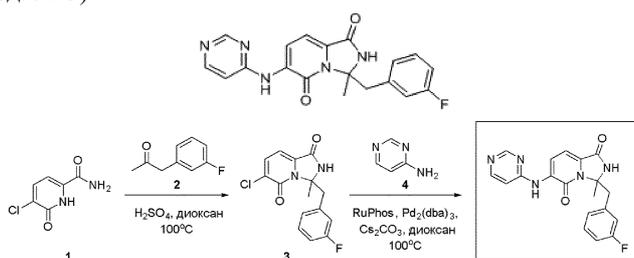
Синтез 6-хлор-3-(4-хлорбензил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-дион (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,278 г, 59%; МС (ИЭР) m/z 323 [M+1]⁺.

Синтез 3-(4-хлорбензил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо-[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 4).

Синтез соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Рыжевато-коричневое твердое вещество; выход: 0,18 г, 59%; МС (ИЭР) m/z 382[M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,68 (с, 1Н), 9,51 (с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,68 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 8,40 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=6,1 Гц, 1Н), 7,20-7,01 (м, 1Н), 6,99-6,92 (м, 2Н), 6,77 (дд, J=8,6, 5,0 Гц, 1Н), 6,58 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 4,02 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 3,12 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 1,98 (с, 3Н).

Пример 5. Синтез 3-(3-фторбензил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 5)



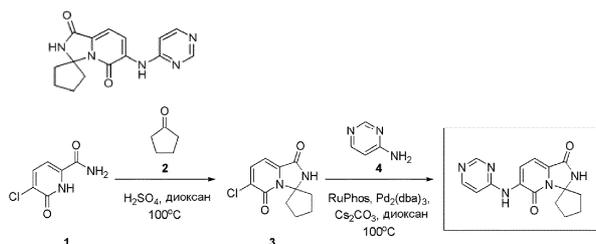
Синтез 6-хлор-3-(3-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,265 г, 59%; МС (ИЭР) m/z 307 [M+1]⁺.

Синтез 3-(3-фторбензил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо-[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 5).

Синтез соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Бежевое твердое вещество; выход: 0,17 г, 56%; МС (ИЭР) m/z 366[M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,68 (с, 1Н), 9,51 (с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,68 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 8,40 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=6,1 Гц, 1Н), 7,2-7,08 (м, 1Н), 6,99-6,91 (м, 1Н), 6,77 (дд, J=8,6, 5,0 Гц, 2Н), 6,58 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 4,02 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 3,12 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 1,98 (с, 3Н).

Пример 6. Синтез 6'-(пиримидин-4-иламино)-1'Н-спиро[циклопентан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5' (2'Н)диона (соед. № 6)



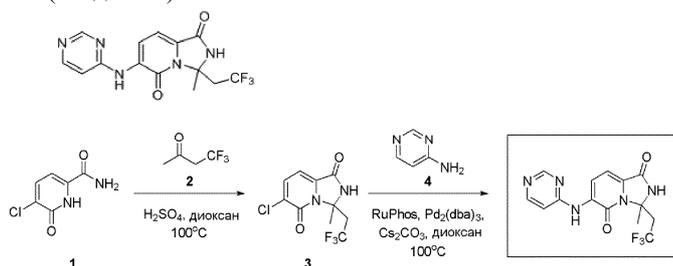
Синтез 6'-хлор-1'H-спиро[циклопентан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'(2'H)диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,18 г, 42%; МС (ИЭР) m/z 239[M+1]⁺.

Синтез 6'-(пиримидин-4-иламино)-1'H-спиро[циклопентан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'(2'H)диона (соед. № 6).

Синтез соединения 6 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 0,1 г, 45%; МС (ИЭР) m/z 298, 10 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,01 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,82-8,73 (м, 2H), 8,37 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5, 9 Гц, 1H), 6,88 (д, J=7,6 Гц, 1H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,96-1,70 (м, 4H).

Пример 7. Синтез 3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 7)



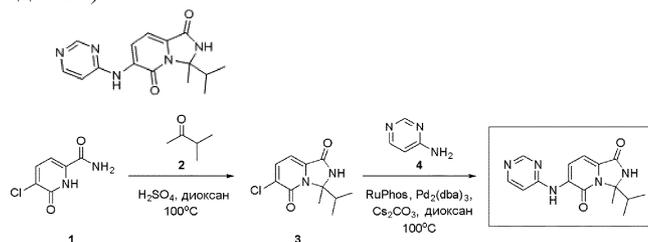
Синтез 6-хлор-3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,12 г, 22%.

Синтез 3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 7).

Синтез соединения 7 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желто-зеленое твердое вещество; выход: 0,020 г, 15%; МС (ИЭР) m/z 340 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,70 (дд, J=4,5, 1,7 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,30-8,20 (м, 1H), 7,73 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=9,2, 4,4 Гц, 1H), 3,38-3,75 (м, 1H), 3,19-3,08 (м, 1H), 1,81 (с, 3H).

Пример 8. Синтез 3-изопропил-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 8)



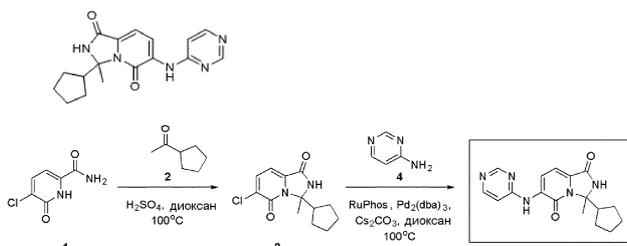
Синтез 6-хлор-3-изопропил-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,32 г, 77%.

Синтез 3-изопропил-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 8).

Синтез соединения 8 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 0,036 г, 19%; МС (ИЭР) m/z 300[M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,67 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,83-8,73 (м, 2H), 8,37 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5, 9 Гц, 1H), 6,87 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,1-2,90 (м, 1H), 1,83 (с, 3H), 1,05 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,46 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 9. Синтез 3-циклопентил-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 9)



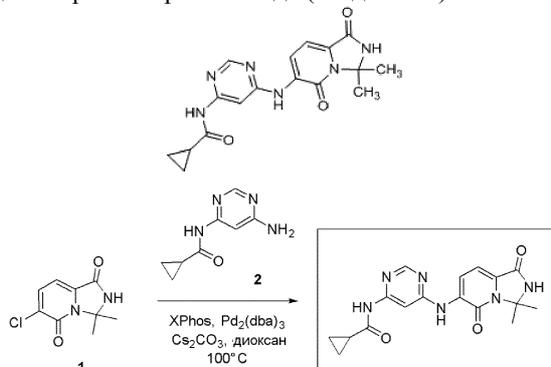
Синтез 6-хлор-3-циклопентил-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,2 г, 47%; МС (ИЭР) m/z 267[M+1]⁺.

Синтез 3-циклопентил-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 9).

Синтез соединения 9 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Безежное твердое вещество; выход: 0,12 г, 47%; МС (ИЭР) m/z 326[M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,72 (с, 1Н), 9,39 (с, 1Н), 8,81-8,73 (м, 2Н), 8,37 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,39-7,32 (м, 1Н), 6,86 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 3,45-3,40 (м, 1Н), 1,84 (с, 3Н), 1,68-1,35 (м, 4Н), 1,18-1,1 (м, 1Н), 0,85-0,80 (м, 1Н).

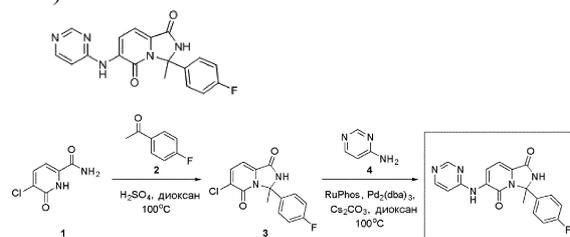
Пример 10. Синтез N-(6-((3,3-диметил-1,5-диоксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 10)



Синтез N-(6-((3,3-диметил-1,5-диоксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 10).

Синтез соединения 10 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Безежное твердое вещество; выход: 0,075 г, 15%; МС (ИЭР) m/z 355[M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,87 (с, 1Н), 9,68 (с, 1Н), 9,20 (с, 1Н), 8,64 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 7,88 (д, J=1,0 Гц, 1Н), 6,85 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 2,02 (м, J=6,2 Гц, 1Н), 1,80 (с, 6Н), 0,84 (д, J=6,1 Гц, 4Н).

Пример 11. Синтез 3-(4-фторфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 11)



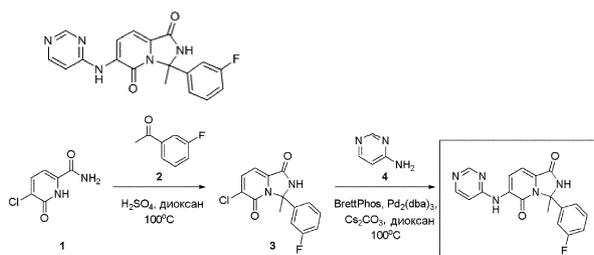
Синтез 6-хлор-3-(4-фторфенил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,216 г, 52%; МС (ИЭР) m/z 293 [M+1]⁺.

Синтез 3-(4-фторфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 11).

Синтез соединения 11 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Коричневое твердое вещество; выход: 0,14 г, 41%; МС (ИЭР) m/z 252,15 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,05 (с, 1Н), 9,35 (с, 1Н), 8,83-8,73 (м, 2Н), 8,35 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,44 (дд, J=8,5, 5,2 Гц, 2Н), 7,31-7,16 (м, 3Н), 6,99 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 2,26 (с, 3Н).

Пример 12. Синтез 3-(3-фторфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 12)



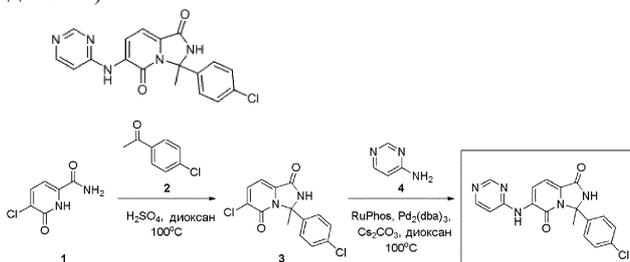
Синтез 6-хлор-3-(3-фторфенил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,208 г, 50%; МС (ИЭР) m/z 293 [M+1]⁺.

Синтез 3-(3-фторфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо-[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 12).

Синтез соединения 12 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,08 г, 34%; МС (ИЭР) m/z 252,25 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,07 (с, 1Н), 9,34 (с, 1Н), 8,84-8,73 (м, 2Н), 8,35 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,43 (м, 1Н), 7,32-7,12 (м, 4Н), 7,00 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 2,26 (с, 3Н).

Пример 13. Синтез 3-(4-хлорфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 13)



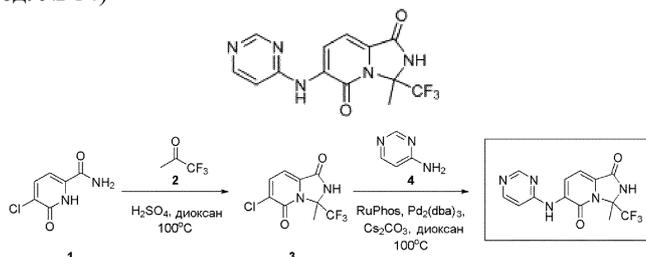
Синтез 6-хлор-3-(4-хлорфенил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,17 г, 31%; МС (ИЭР) m/z 309 [M+1]⁺.

Синтез 3-(4-хлорфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо-[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 13).

Синтез соединения 13 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,11 г, 55%; МС (ИЭР) m/z 368,15 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,05 (с, 1Н), 9,32 (с, 1Н), 8,84-8,73 (м, 2Н), 8,35 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,42 (м, 4Н), 7,27 (дд, J=5, 9, 1,3 Гц, 1Н), 7,00 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 2,25 (с, 3Н).

Пример 14. Синтез 3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 14)



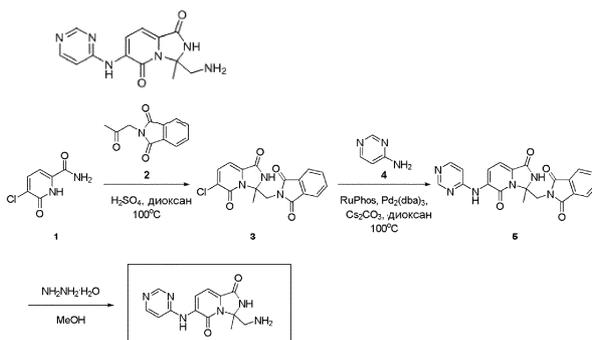
Синтез 6-хлор-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,255 г, 66%; МС (ИЭР) m/z 267 [M+1]⁺.

Синтез 3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо-[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 14).

Синтез соединения 14 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 0,06 г, 19%; МС (ИЭР) m/z 326 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,50 (с, 1Н), 9,58 (с, 1Н), 8,84-8,76 (м, 2Н), 8,41 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,40 (дд, J=5,9, 1,4 Гц, 1Н), 7,02 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 2,14 (с, 3Н).

Пример 15. Синтез 3-(аминометил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 15)



Синтез 6-хлор-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,5 г, 50%; МС (ИЭР) m/z 358 $[M+1]^+$.

Синтез 3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (5).

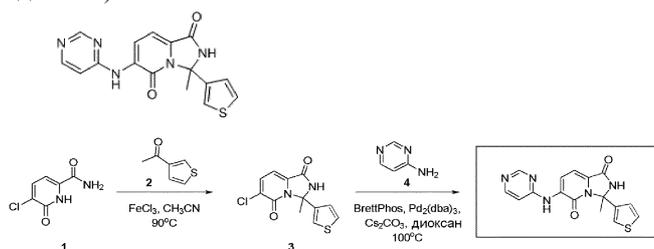
Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Выход: 0,09 г, 26%; МС (ИЭР) m/z 417 $[M+1]^+$.

Синтез 3-(аминометил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 15).

Метод С.

К раствору 3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (5, 0,085 г, 0,29 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляют гидрат гидразина (2 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в дихлорметане и промывают водой, отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, затем очищают неоднократным промыванием диэтиловым эфиром и гексаном с получением 3-(аминометил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 15) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 0,008 г, 9%; МС (ИЭР) m/z 287, 05 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,35 (с, 1H), 8,76 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,55 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 2,92 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,75 (с, 3H), 1,44 (с, 1H), 1,41-1,34 (м, 2H).

Пример 16. Синтез 3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-(тиофен-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 16)



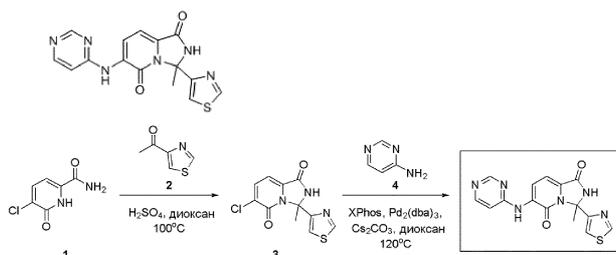
Синтез 6-хлор-3-метил-3-(тиофен-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

К раствору 5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксиамида (1, 0,1 г, 0,58 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляют 1-(тиофен-3-ил)этанон (2, 0,37 г, 2,9 ммоль) и хлорид железа (0,094 г, 0,58 ммоль), и реакционную смесь нагревают при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (двуокись кремния, этилацетат/гексан=50%) с получением 6-хлор-3-метил-3-(тиофен-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3). Выход: 0,021 г, 13%; МС (ИЭР) m/z 281 $[M+1]^+$.

Синтез 3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-(тиофен-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 16).

Синтез соединения 16 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Бежевое твердое вещество; выход: 0,008 г, 12%; МС (ИЭР) m/z 340 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,05 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,81-8,73 (м, 2H), 8,35 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,49 (дд, $J=5,1, 2,9$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,00-6,92 (м, 2H), 2,25 (с, 3H).

Пример 17. Синтез 3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 17)



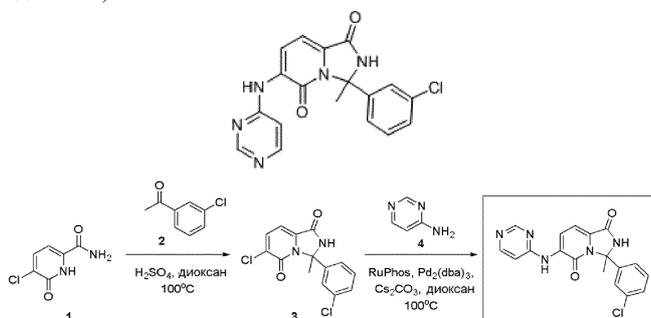
Синтез 6-хлор-3-метил-3-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,2 г, 49%; МС (ИЭР) m/z 282[M+1]⁺.

Синтез 3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 11).

Синтез соединения 17 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество. Выход: 0,013 г, 21%; МС (ИЭР) m/z 341[M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,97 (с, 1Н), 9,43 (с, 1Н), 8,99 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 8,83-8,71 (м, 2Н), 8,35 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 8,07 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,27 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 6,94 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 2,30 (с, 3Н).

Пример 18. Синтез 3-(3-хлорфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 18)



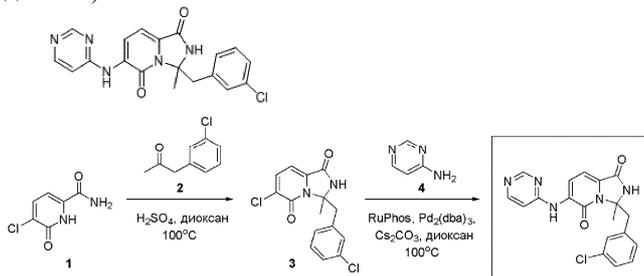
Синтез 6-хлор-3-(3-хлорфенил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,210 г, 39%; МС (ИЭР) m/z 309 [M+1]⁺.

Синтез 3-(3-хлорфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 18).

Синтез соединения 18 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,053 г, 22%; МС (ИЭР) m/z 368 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,07 (с, 1Н), 9,35 (с, 1Н), 8,86-8,73 (м, 2Н), 8,35 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,51-7,34 (м, 3Н), 7,34-7,23 (м, 2Н), 7,09 (с, 1Н), 7,01 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 2,25 (с, 3Н).

Пример 19. Синтез 3-(3-хлорбензил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 19)



Синтез 6-хлор-3-(3-хлорбензил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

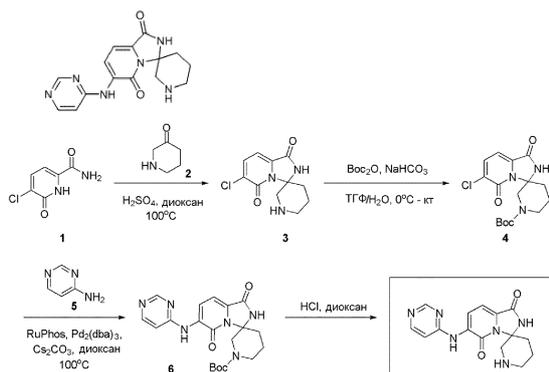
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,4 г, 70%; МС (ИЭР) m/z 324 [M+1]⁺.

Синтез 3-(3-хлорбензил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 19).

Синтез соединения 19 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Белое твердое вещество; выход: 0,2 г, 56%; МС (ИЭР) m/z 382 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,67 (с, 1Н), 9,49 (с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,68 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 8,39 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,24-7,12 (м, 2Н), 7,04 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 6,87 (дд, J=6,8, 2,1 Гц, 1Н), 6,58 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 4,00 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 3,11 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 1,97 (с, 3Н).

Пример 20. Синтез 6-(пиримидин-4-иламино)-1Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-

1,5(2H)диона (соед. № 20)



Синтез 6-хлор-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,504 г, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 254 $[M+1]^+$.

Синтез трет-бутил 6-хлор-1,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1'-карбоксилата (4).

К раствору 1'-бензил-6-хлор-1H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5(2H)диона (3, 0,5 г, 1,9 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) и воде (4 мл) добавляют бикарбонат натрия (0,66 г, 7,8 ммоль) и дикарбонат ди-трет-бутила (1,31 мл, 5,9 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют водой, и соединение экстрагируют в этилацетате. Органический слой отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (двуокись кремния, метанол/дихлорметан=2%) с получением трет-бутил 6-хлор-1,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1'-карбоксилата 4. Выход: 0,33 г, 47%; МС (ИЭР) m/z 354 $[M+1]^+$.

Синтез трет-бутил 1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1'-карбоксилата (6).

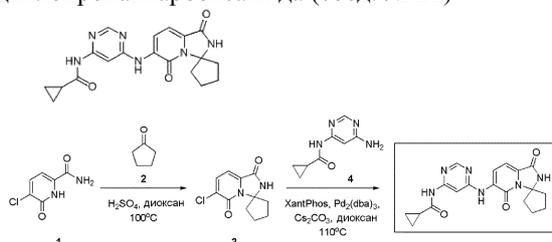
Синтез промежуточного соединения 6 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Выход: 0,126 г, 31%; МС (ИЭР) m/z 413 $[M+1]^+$.

Синтез 6-(пиримидин-4-иламино)-1H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5 (2H)диона (соед. № 20).

Метод D.

К перемешиваемому раствору 1'-бензил-6-(пиримидин-4-иламино)-1H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5 (2H)диона (5, 0,12 г, 0,29 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляют 4 М хлороводород в диоксане (2 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, и остаток очищают многократным промыванием пентаном. Соединение растворяют в воде и пропускают через многослойную колонку с получением 6-(пиримидин-4-иламино)-1H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5(2H)диона (соед. № 20) в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 0,062 г, 67%; МС (ИЭР) m/z 313,15 $[M+1]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,13 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,80-8,73 (м, 2H), 8,38 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=5,9, 1,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,94 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,16-3,12 (м, 1H), 2,95 (д, J=13,1 Гц, 1H), 2,74-2,65 (м, 1H), 2,60 (с, 1H), 2,46 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,72 (д, J=8,2 Гц, 2H), 1,61 (д, J=13,0 Гц, 1H).

Пример 21. Синтез N-[6-[(1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 21)



Синтез 6-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (3).

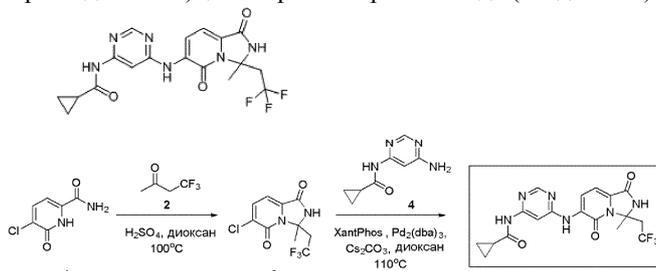
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,8 г, 58%; МС (ИЭР) m/z 237 $[M-1]^-$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,33 (с, 1H), 7,94 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 2,76 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,70 (м, 2H).

Синтез N-[6-[(1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 21).

Синтез соединения 21 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Бе-

ловатое твердое вещество; выход: 0,12 г, 15%; МС (ИЭР) m/z 381,13 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,65 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 6,85 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,80 (м, 2H), 2,01 (м, 3H), 1,86 (с, 2H), 1,72 (м, 2H), 0,83 (м, 4H).

Пример 22. Синтез N-(6-((3-метил-1,5-диоксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 22)



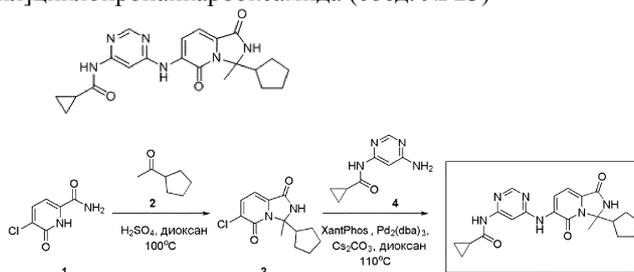
Синтез 6-хлор-3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Коричневое твердое вещество; выход: 0,35 г, 43%; МС (ИЭР) m/z 279,1 $[M-1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,15 (шс, 1H), 7,99 (д, $J=4$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=4$ Гц, 1H), 3,74-3,65 (м, 1H), 3,17-3,01 (м, 1H), 1,84 (с, 3H).

Синтез N-[6-[[3-метил-1,5-диоксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 22).

Синтез соединения 22 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Коричневое твердое вещество; выход: 0,2 г, 28%; МС (ИЭР) m/z 423,1 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,88 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,69 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,93 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,82-3,70 (м, 1H), 3,16-3,04 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,80 (с, 3H), 0,84 (д, $J=6,0$ Гц, 4H).

Пример 23. Синтез N-[6-[[3-циклопентил-3-метил-1,5-диоксо-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 23)



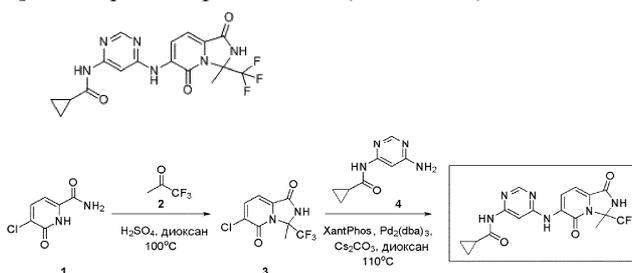
Синтез 6-хлор-3-циклопентил-3-метил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 1,61 г, 52%; МС (ИЭР) m/z 267,0 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,61 (с, 1H), 7,71 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,54 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,98 (с, 3H), 1,68 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,34 (м, 2H), 0,91 (м, 1H).

Синтез N-[6-[[3-циклопентил-3-метил-1,5-диоксо-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 23).

Синтез соединения 23 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 1,4 г, 57%; МС (ИЭР) m/z 409,36 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,88 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,63 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 6,83 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,39 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,83 (с, 3H), 1,82 (м, 1H), 1,51 (м, 5H), 1,10 (м, 1H), 0,83 (д, $J=6,0$ Гц, 4H), 0,78 (м, 1H).

Пример 24. Синтез N-[6-[[3-метил-1,5-диоксо-3-(трифторметил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 24)



Синтез 6-хлор-3-метил-3-(трифторметил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

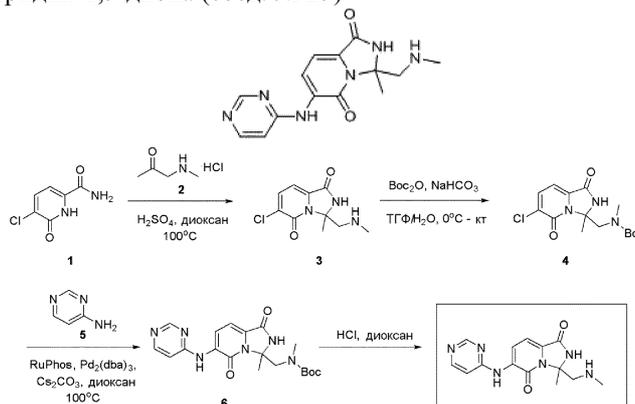
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего прото-

кола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 6,50 г, 84%; МС (ИЭР) m/z 267,11 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,84 (с, 1H), 8,10 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,09 (с, 3H).

Синтез N-[6-[[3-метил-1,5-диоксо-3-(трифторметил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 24).

Синтез соединения 24 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 1,75 г, 64%; МС (ИЭР) m/z 409,29 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,90 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,68 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,97 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,02 (м, 1H), 0,84 (д, $J=6,0$ Гц, 4H).

Пример 25. Синтез 3-метил-3-((метиламино)метил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 25)



Синтез 6-хлор-3-метил-3-((метиламино)метил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,56 г, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 242 $[M+1]^+$.

Синтез трет-бутил ((6-хлор-3-метил-1,5-диоксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)метил)(метил)карбамата (4).

К перемешиваемому раствору 6-хлор-3-метил-3-((метиламино)метил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3, 0,56 г, 2,3 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляют бикарбонат натрия (2,91 г, 34,0 ммоль), затем ди-трет-бутидикарбонат (2,58 мл, 11,0 ммоль), и реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят водой, и соединение экстрагируют в этилацетате. Органический слой промывают 0,5 М хлористоводородной кислотой и насыщенным раствором соли, отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают многократным промыванием пентаном с получением трет-бутил ((6-хлор-3-метил-1,5-диоксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)метил)(метил)карбамата (4). Выход: 0,67 г, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 343 $[M+1]^+$.

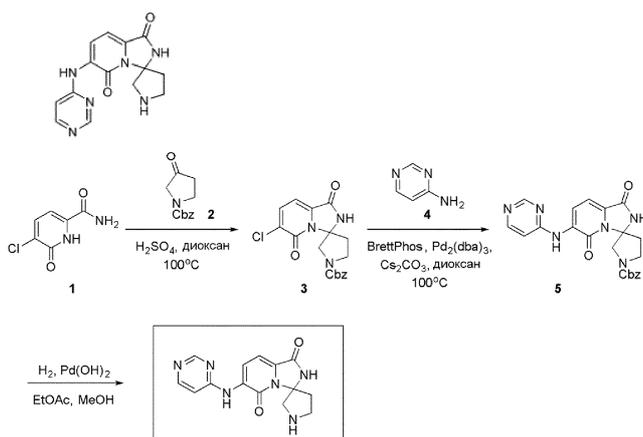
Синтез трет-бутилметил ((3-метил-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)метил)карбамата (6).

Синтез промежуточного соединения 6 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Выход: 0,340 г, 72%; МС (ИЭР) m/z 401 $[M+1]^+$.

Синтез 3-метил-3-((метиламино)метил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 25).

Синтез соединения 25 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Д. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,11 г, 44%; МС (ИЭР) m/z 301,20 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,37 (с, 2H), 8,75 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,58 (д, $J=13,1$ Гц, 1H), 2,82 (д, $J=13,1$ Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,76 (с, 3H).

Пример 26. Синтез 6-(пиримидин-4-иламино)-1H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пирролидин]-1,5(2H)диона (соед. № 26)



Синтез бензил 6-хлор-1,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,4 г, 37%; МС (ИЭР) m/z 374 $[M+1]^+$.

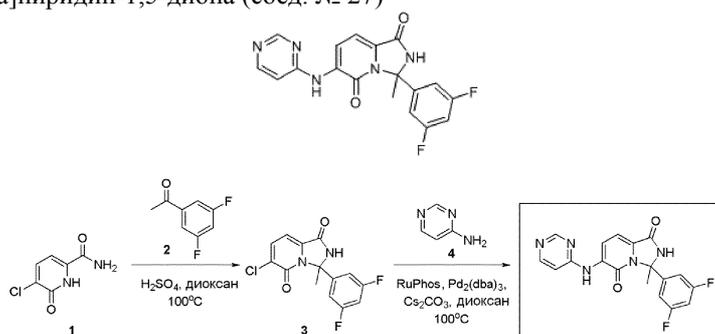
Синтез бензил 1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-2,5-дигидро-1Н-спиро[имидазо[1,5'-а]пиридин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Выход: 0,1 г, 34%; МС (ИЭР) m/z 432 $[M+1]^+$.

Синтез 6-(пиримидин-4-иламино)-1Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пирролидин]-1,5 (2Н)диона (соед. № 26).

К перемешиваемому раствору бензил 1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-2,5-дигидро-1Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (5, 0,06 г, 0,138 ммоль) в этилацетате:метаноле (10:1, 33 мл) добавляют 20% гидроксида палладия (0,03 г). Реакционную смесь гидрируют под давлением баллона в течение 4 ч. Ход реакции отслеживают ТСХ. После полного расхода исходного материала, реакционную смесь фильтруют через слой целита, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ТСХ и многократным промыванием простым эфиром с получением 6-(пиримидин-4-иламино)-1Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пирролидин]-1,5(2Н)диона (соед. № 26) в виде белого твердого вещества. Выход: 0,025 г, 60%; МС (ИЭР) m/z 299,20 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,47 (с, 1Н), 8,83-8,74 (м, 2Н), 8,38 (д, $J=5$, 9 Гц, 1Н), 7,37 (д, $J=5,9$ Гц, 1Н), 6,92 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 3,67 (д, $J=12,6$ Гц, 1Н), 3,19-3,03 (м, 2Н), 2,95-2,75 (м, 2Н), 2,05-1,88 (м, 1Н).

Пример 27. Синтез 3-(3,5-дифторфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 27)



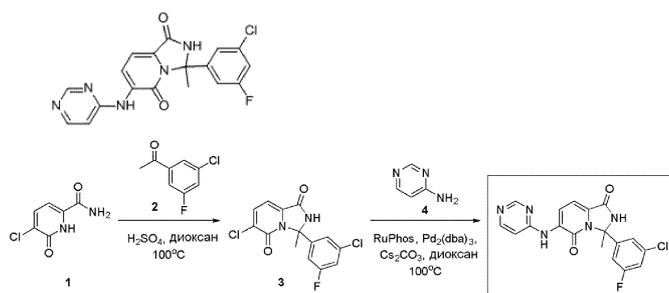
Синтез 6-хлор-3-(3,5-дифторфенил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Белое твердое вещество; выход: 0,21 г, 23%; МС (ИЭР) m/z 311 $[M+1]^+$.

Синтез 3-(3,5-дифторфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 21).

Синтез соединения 27 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,12 г, 50%; МС (ИЭР) m/z 370 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,09 (с, 1Н), 9,37 (с, 1Н), 8,85-8,74 (м, 2Н), 8,36 (д, $J=5,9$ Гц, 1Н), 7,33-7,23 (м, 2Н), 7,13 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,01 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 2,23 (с, 3Н).

Пример 28. Синтез 3-(3-хлор-5-фторфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 28)



Синтез 6-хлор-3-(3-хлор-5-фторфенил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

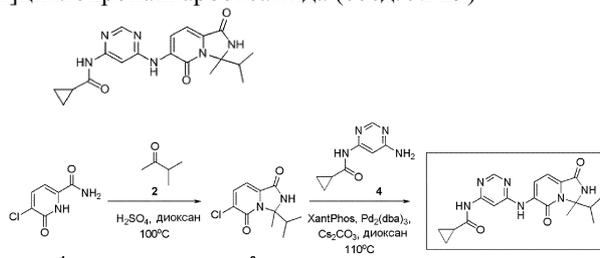
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,2 г, 21%;

МС (ИЭР) m/z 326[M+1]⁺.

Синтез 3-(3-хлор-5-фторфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 28).

Синтез соединения 28 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,065 г, 27%; МС (ИЭР) m/z 286,25 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,10 (с, 1Н), 9,39 (с, 1Н), 8,86-8,74 (м, 2Н), 8,36 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,53-7,45 (м, 1Н), 7,33-7,24 (м, 3Н), 7,22 (с, 1Н), 2,23 (с, 3Н).

Пример 29. Синтез N-[6-[(3-изопропил-3-метил-1,5-диоксо-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 29)



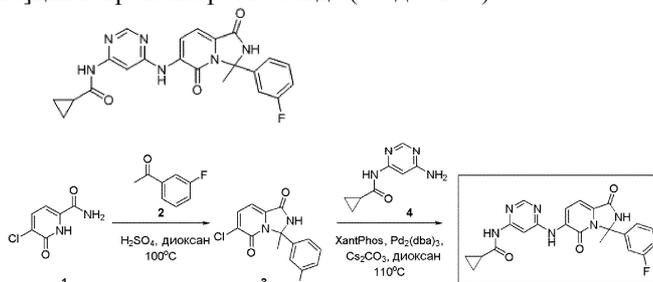
Синтез 6-хлор-3-изопропил-3-метил-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество. Выход: 0,80 г, 82%; МС (ИЭР) m/z 241,08 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,94 (с, 1Н), 7,95 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,71 (м, 1Н), 3,01 (м, 1Н), 1,79 (с, 3Н), 1,03 (д, J=6,8 Гц, 3Н), 0,42 (д, J=6,4 Гц, 3Н).

Синтез N-[6-[(3-изопропил-3-метил-1,5-диоксо-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 29).

Синтез соединения 29 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 0,060 г, 13%; МС (ИЭР) m/z 383,30 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,88 (с, 1Н), 9,65 (с, 1Н), 9,20 (с, 1Н), 8,66 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 6,84 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 3,08 (м, 1Н), 2,02 (м, 1Н), 1,82 (с, 3Н), 1,04 (д, J=6,8 Гц, 3Н), 0,83 (д, J=6,0 Гц, 4Н), 0,46 (д, J=6,4 Гц, 3Н).

Пример 30. Синтез N-[6-[[3-(3-фторфенил)-3-метил-1,5-диоксо-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 30)



Синтез 6-хлор-3-метил-3-(трифторметил)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

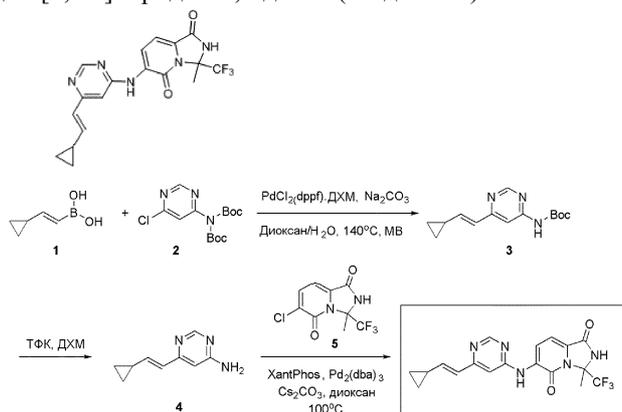
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Белое твердое вещество; выход: 300 мг, 59%; МС (ИЭР) m/z 293,13 [M+1]⁺.

Синтез N-[6-[[3-(3-фторфенил)-3-метил-1,5-диоксо-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 30).

Синтез соединения 30 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Белое твердое вещество; выход: 100 мг, 22%; МС (ИЭР) m/z 435,28 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,86 (с, 1Н), 10,03 (с, 1Н), 9,17 (с, 1Н), 8,69 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,43 (м, 1Н), 7,23

(м, 2H), 7,14 (м, 1H), 6,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,01 (м, 1H), 0,82 (д, J=6,0 Гц, 4H).

Пример 31. Синтез 6-[[6-[(E)-2-циклопропилвинил]пиримидин-4-ил]амино]-3-метил-3-(трифторметил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 31)



Синтез трет-бутил N-[6-[(E)-2-циклопропилвинил]пиримидин-4-ил]карбамата (3).

Смесь [(E)-2-циклопропилвинил]бороновой кислоты (1, 1,0 г, 8,93 ммоль), трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(6-хлорпиримидин-4-ил)карбамата (2, 3,24 г, 9,83 ммоль), карбоната натрия (2,84 г, 26,8 ммоль), 1,4-диоксана (10 мл) и воды (3 мл) в пробирке для микроволновой печи дегазируют с аргонном в течение 10 мин. К этой смеси добавляют комплекс дихлорида 1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с дихлорметаном (0,73 г, 0,89 ммоль) и продувают аргонном в течение 5 мин. Пробирку герметично закрывают и облучают в микроволновом реакторе при 130°C в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Органические слои промывают водой (2×10 мл) и насыщенным раствором соли (1×10 мл). Органические слои затем отделяют, сушат с сульфатом натрия и фильтруют, затем концентрируют досуха. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, этилацетат/гексан=25%) с получением трет-бутил N-[6-[(E)-2-циклопропилвинил]пиримидин-4-ил]карбамата (3) в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 370 мг, 16%; МС (ИЭР) m/z 262,22 [M+1-Boc]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,23 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,50 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 0,91 (м, 2H), 0,64 (м, 2H).

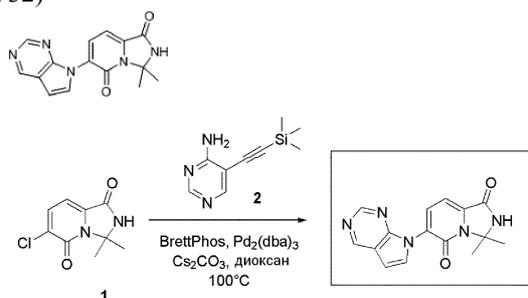
Синтез 6-[(E)-2-циклопропилвинил]пиримидин-4-амина (4).

В раствор трет-бутил N-[6-[(E)-2-циклопропилвинил]пиримидин-4-ил]карбамата (3, 350 мг, 1,34 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляют трифторуксусную кислоту (1,5 мл, 1,34 ммоль) и перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, и смесь подщелачивают с остатком добавлением водного аммиака. Фильтрация и промывание диэтиловым эфиром дает 6-[(E)-2-циклопропилвинил]пиримидин-4-амин (4) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 170 мг, 79%; МС (ИЭР) m/z 162,10 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,19 (с, 1H), 6,70 (шс, 2H), 6,32-6,27 (м, 2H), 6,17 (с, 1H), 1,60 (м, 1H), 0,84 (м, 2H), 0,55 (м, 2H).

Синтез 6-[[6-[(E)-2-циклопропилвинил]пиримидин-4-ил]амино]-3-метил-3-(трифторметил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 31).

Синтез соединения 31 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 70 мг, 19%; МС (ИЭР) m/z 392,26 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,50 (шс, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,78 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,46 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,69 (м, 1H), 0,90 (м, 2H), 0,62 (м, 2H).

Пример 32. Синтез 3,3-диметил-6-(7H-пирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 32)

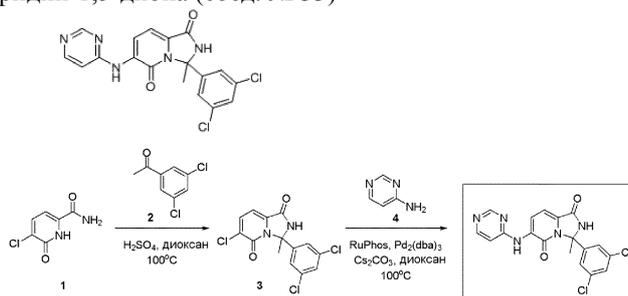


Синтез 3,3-диметил-6-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 32).

Синтез соединения 32 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,13 г, 42%; МС (ИЭР) m/z 296[M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ

10,1 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,18-8,27 (м, 1H), 7,98-7,87 (м, 1H), 6,99 (д, J=5, 9 Гц, 1H), 6,87 (д, J=7,7 Гц, 1H), 1,88 (с, 6H).

Пример 33. Синтез 3-(3,5-дихлорфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 33)



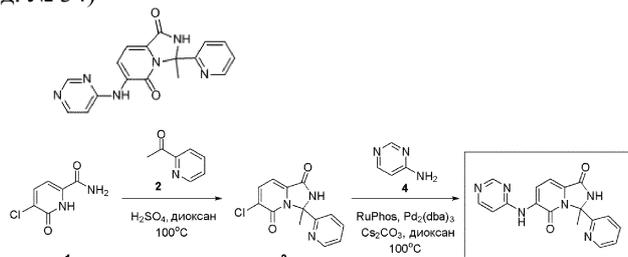
Синтез 6-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,21 г, 21%.

Синтез 3-(3,5-дихлорфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 33).

Синтез соединения 33 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,042 г, 17%; МС (ИЭР) m/z 402 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,09 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,85-8,74 (м, 2H), 8,36 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,66 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=1,9 Гц, 2H), 7,29 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,7 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H).

Пример 34. Синтез 3-метил-3-(пиридин-2-ил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 34)



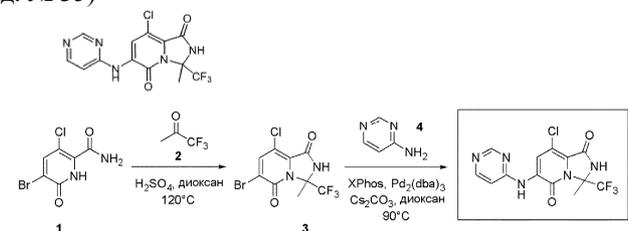
Синтез 6-хлор-3-метил-3-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,26 г, 33%; МС (ИЭР) m/z 276 $[M+1]^+$.

Синтез 3-метил-3-(пиридин-2-ил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 34).

Синтез соединения 34 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 0,012 г, 5%; МС (ИЭР) m/z 335,10 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,96 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,83-8,73 (м, 2H), 8,55-8,48 (м, 1H), 8,34 (д, J=5, 9 Гц, 1H), 7,88-7,84 (м, 1H), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=7,6, 4,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,6 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H).

Пример 35. Синтез 8-хлор-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-(трифторметил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 35)



Синтез 6-бром-8-хлор-3-метил-3-(трифторметил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

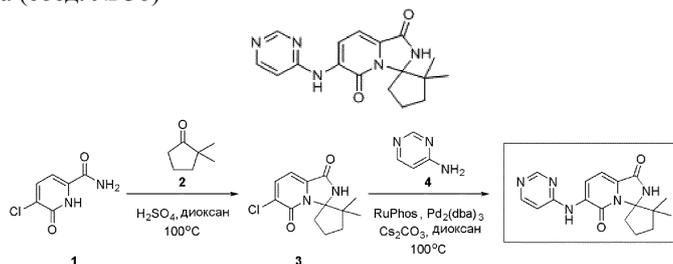
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 1,8 г, 66%; МС (ИЭР) m/z 346,6 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,90 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 2,06 (с, 3H).

Синтез 8-хлор-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-(трифторметил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 35).

Синтез соединения 35 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 0,52 г, 35%; МС (ИЭР) m/z 360,22 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,60 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,81 (м, 1H), 8,47 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,12

(с, 3H).

Пример 36. Синтез 2',2'-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (соед. № 36)



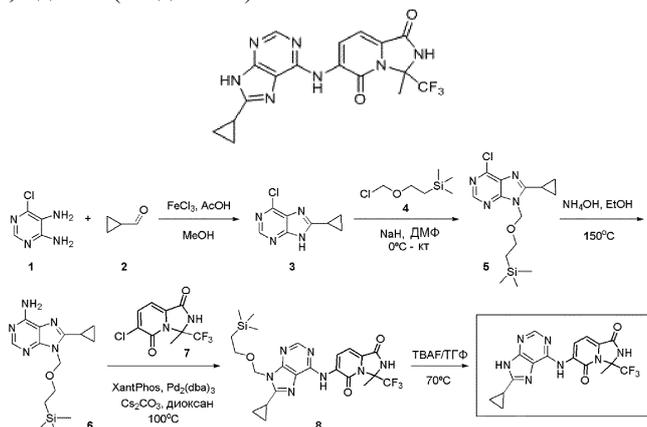
Синтез 6-хлор-2',2'-диметилспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Кремное твердое вещество; выход: 0,12 г, 16%; МС (ИЭР) m/z 267,15 $[M+1]^+$.

Синтез 2',2'-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (соед. № 36).

Синтез соединения 36 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 17 мг, 9%; МС (ИЭР) m/z 326,30 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,66 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,78 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,37 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=6,06$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,50-1,66 (м, 6H), 1,03 (с, 3H), 0,72 (с, 3H).

Пример 37. Синтез 6-[(8-циклопропил-9H-пурин-6-ил)амино]-3-метил-3-(трифторметил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 37)



Синтез 6-хлор-8-циклопропил-9H-пурина (3).

К раствору 6-хлорпиримидин-4,5-диамина (1, 2,0 г, 13,84 ммоль) и циклопропанкарбальдегида (2, 1,16 г, 16,6 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляют уксусную кислоту (1,0 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. К этой смеси добавляют хлорид железа(III) (11,22 г, 69,18 ммоль), и перемешивание продолжают в течение 24 ч. Растворители удаляют при пониженном давлении и неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, этилацетат/гексан=70%) с получением 6-хлор-8-циклопропил-9H-пурина (3) в виде белого твердого вещества. Выход: 1,2 г, 45%; МС (ИЭР) m/z 195,14 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,65 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,18 (м, 4H).

Синтез 2-[(6-хлор-8-циклопропилпурин-9-ил)метокси]этилтриметилсилана (5).

К перемешиваемой суспензии гидроксида натрия (0,18 г, 7,71 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) при 0°C добавляют 6-хлор-8-циклопропил-9H-пурин (3, 1,0 г, 5,14 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. К этой смеси добавляют 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (4, 2,0 мл, 6,17 ммоль) по каплям и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят ледяной водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои отделяют и сушат с сульфатом магния, затем концентрируют досуха. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (этилацетат/гексан=70%) с получением 2-[(6-хлор-8-циклопропилпурин-9-ил)метокси]этилтриметилсилана (5) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 0,84 г, 50%; МС (ИЭР) m/z 325,30 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР(400 МГц, CDCl_3) δ 8,65 (с, 1H), 5,73 (с, 2H), 3,61 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 1,43 (м, 2H), 1,26 (м, 2H), 0,88 (м, 2H), 0,05 (с, 9H).

Синтез 8-циклопропил-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин (6).

В герметично закрытой пробирке перемешиваемую суспензию 2-[(6-хлор-8-циклопропилпурин-9-ил)метокси]этилтриметилсилана (5, 0,8 г, 2,46 ммоль) и 30% водного аммиака (10 мл) в этаноле (10 мл) нагревают при 120°C в течение 14 ч. После того как ТСХ покажет полный расход соединения 5, этанол

удаляют при пониженном давлении и остаток промывают водой (10 мл) и диметиловым эфир (10 мл) с получением 8-циклопропил-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин (6) в виде белого твердого вещества. Выход: 703 мг, 93%; МС (ИЭР) m/z 306,30 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00 (с, 1H), 7,10 (с, 2H), 5,64 (с, 2H), 3,57 (м, 2H), 2,24 (м, 1H), 1,08 (м, 4H), 0,83 (м, 2H), 0,09 (с, 9H).

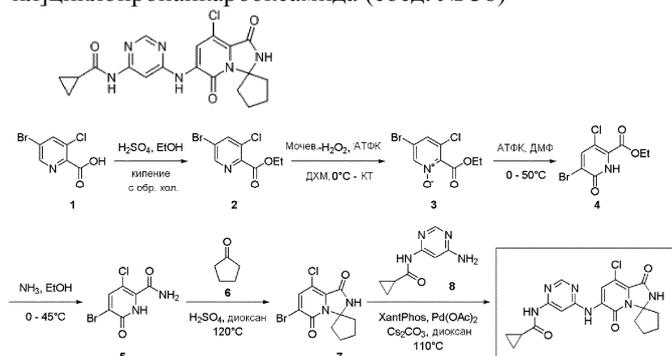
Синтез 6-[[8-циклопропил-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-ил]амино]-3-метил-3-(трифторметил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (8).

Синтез промежуточного соединения 8 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 300 мг, 50%; МС (ИЭР) m/z 536,26 $[M+1]^+$.

Синтез 6-[(8-циклопропил-9H-пурин-6-ил)амино]-3-метил-3-(трифторметил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 31).

К раствору 6-[[8-циклопропил-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-ил]амино]-3-метил-3-(трифторметил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (8, 0,25 г, 0,47 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляют гидрат фторида тетрабутиламония (0,61 г, 2,33 ммоль). Смесь нагревают при 70°C в течение 4 ч. После того как ТСХ покажет полный расход соединения 8, реакционную смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищают хроматографией на колонке (двуокись кремния, метанол/дихлорметан=2%) с получением 6-[(8-циклопропил-9H-пурин-6-ил)амино]-3-метил-3-(трифторметил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 37) в виде желтого твердого вещества. Выход: 135 мг, 71%; МС (ИЭР) m/z 406,29 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,24 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 8,80 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,16 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,12 (м, 4H).

Пример 38. Синтез N-[6-[(8-хлор-1,5-диоксопиридин-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 38)



Синтез этил 5-бром-3-хлорпиридин-2-карбоксилата (2).

К перемешиваемому раствору 5-бром-3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (1, 150,0 г, 634,38 ммоль) в этаноле (1,5 л) добавляют серную кислоту (93,26 г, 951,58 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивают при 80°C в течение ночи. После полного расхода исходного материала, показанного ТСХ, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом (2×1 л). Органические слои затем отделяют, объединяют, сушат с сульфатом магния и концентрируют досуха в вакууме с получением этил 5-бром-3-хлорпиридин-2-карбоксилата (2) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 163 г, 97%; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,69 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 4,47 (м, 2H), 1,43 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Синтез этил 5-бром-3-хлор-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксилата (3).

К перемешиваемому раствору этил 5-бром-3-хлорпиридин-2-карбоксилата (2, 151,0 г, 570,89 ммоль) в дихлорметане (1,73 л) добавляют трифторуксусный ангидрид (30,0 мл, 1,14 моль) и гидроперит (112,69 г, 1,20 моль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, реакционную смесь нейтрализуют двухосновным раствором фосфата калия. Добавляют раствор бисульфита натрия, затем экстрагируют дихлорметаном (2×100 мл). Органические слои отделяют, объединяют, сушат с сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме с получением этил 5-бром-3-хлор-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксилата 3 в виде беловатого твердого вещества. Выход: 150,5 г, 94%; МС (ИЭР) m/z 281,8 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,26 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,50 (кв, $J=7,12$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=12,12$ Гц, 3H).

Синтез этил 5-бром-3-хлор-6-оксо-1H-пиридин-2-карбоксилата (4).

К перемешиваемому раствору этил 5-бром-3-хлор-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксилата (3, 150 г, 534,8 ммоль) в диметилформамиде (900 мл) при 0°C добавляют трифторуксусный ангидрид (224,63 г, 1,07 ммоль). Температуру реакционной смеси повышают до 50°C, и перемешивание продолжают в течение 1 ч. После завершения окисления реакционную массу гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и продукт экстрагируют дихлорметаном (2×100 мл). Органические слои отделяют, объе-

динуют, сушат с сульфатом магния и концентрируют досуха в вакууме с получением этил 5-бром-3-хлор-6-оксо-1Н-пиридин-2-карбоксилата (4) в виде желтого твердого вещества. Выход: 75 г, 50%; МС (ИЭР) m/z 281,8 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,44-10,02 (м, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 4,47 (кв, $J=7,2$ Гц, 2Н), 1,43 (т, $J=5,6$ Гц, 3Н).

Синтез 5-бром-3-хлор-6-оксо-1Н-пиридин-2-карбоксамида (5).

В круглодонную колбу, содержащую этил 5-бром-3-хлор-6-оксо-1Н-пиридин-2-карбоксилат (4, 75,0 г, 267,38 ммоль), добавляют жидкий аммиак (150,0 мл, 267,38 ммоль) в этаноле (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 45°C в течение 2 ч. В этот момент смесь концентрируют для удаления этанольного аммиака. Неочищенные твердые вещества промывают диэтиловым эфиром (500 мл) и растворяют в кипящем с обратным холодильником метаноле (1 л) и фильтруют горячим. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении до 1/3 объема растворителя. Диэтиловый эфир добавляют до тех пор, пока не выпадут в осадок все твердые вещества. Твердые вещества фильтруют и сушат в вакууме с получением 5-бром-3-хлор-6-оксо-1Н-пиридин-2-карбоксамида (5) в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 45 г, 69%; МС (ИЭР) m/z 248,9 $[M-1]^-$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,92-7,82 (м, 1Н), 7,61-7,59 (м, 1Н), 7,36 (с, 1Н).

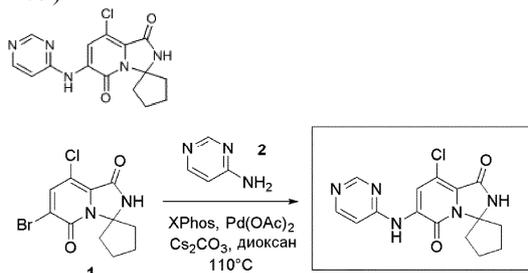
Синтез 6-бром-8-хлорспиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (7).

Синтез промежуточного соединения 7 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 450 мг, 87%; МС (ИЭР) m/z 317,03 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,39 (с, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 2,73 (м, 4Н), 2,21 (м, 2Н), 1,93 (м, 2Н).

Синтез N-[6-[(8-хлор-1,5-диоксоспиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 38).

Синтез соединения 38 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Белое твердое вещество; выход: 50 мг, 17%; МС (ИЭР) m/z 415,32 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (с, 1Н), 10,08 (с, 1Н), 9,52 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 2,78 (м, 2Н), 2,02 (м, 3Н), 1,83 (м, 2Н), 1,72 (м, 2Н), 0,84 (д, $J=6,0$ Гц, 4Н).

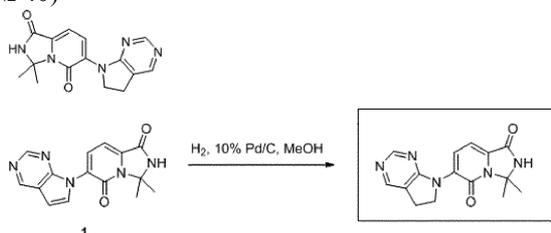
Пример 39. Синтез 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклопентан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 39)



Синтез 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклопентан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 39).

Синтез соединения 39 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 0,07 г, 30%; МС (ИЭР) m/z 332,28 $[M+1]$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,11 (с, 1Н), 9,67 (с, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,43 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 7,43 (д, $J=5,6$, 1Н), 2,77 (м, 2Н), 1,98 (м, 2Н), 1,82 (м, 2Н), 1,74 (м, 2Н).

Пример 40. Синтез 3,3-диметил-6-(5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7(6Н)-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 40)

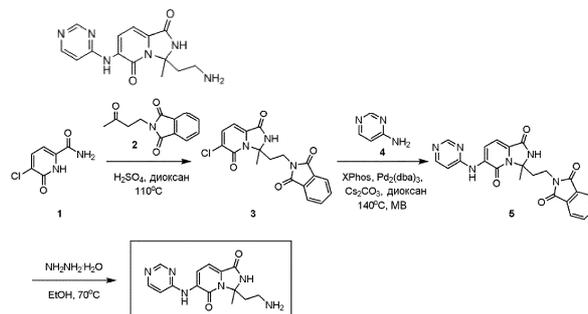


Синтез 3,3-диметил-6-(5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7(6Н)-ил)-2,3-дигидроимидазо-[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 40).

К перемешиваемому раствору 3,3-диметил-6-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (1, 0,095 г, 0,32 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляют 10% палладий на угле (25 мг). Реакционную смесь гидрируют под газообразным водородом под давлением баллона в течение 24 ч. Ход реакции отслеживают ТСХ. После полного расхода исходного материала, реакционную смесь фильтруют через слой целита, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 8,0 мг, 8%; МС (ИЭР) m/z 298,20 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400

МГц, ДМСО-d₆) δ 8,35 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,81 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,17 (т, J=8,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J=8,6 Гц, 2H), 2,59 (с, 2H), 1,79 (с, 6H).

Пример 41. Синтез 3-(2-аминоэтил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 41)



Синтез 6-хлор-3-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил]-3-метил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Коричневое твердое вещество; выход: 3,01 г, 59%; МС (ИЭР) m/z 372,0 [M+1]⁺.

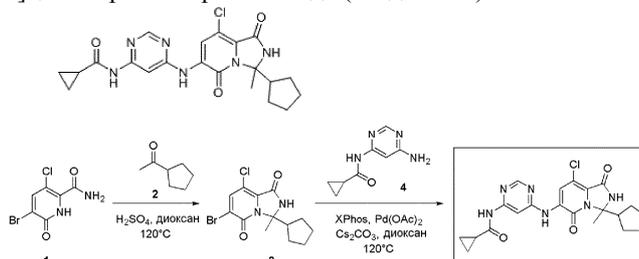
Синтез 3-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил]-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 1,03 г, 36%; МС (ИЭР) m/z 431,31 [M+1]⁺.

Синтез 3-(2-аминоэтил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 41).

Синтез соединения 41 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода С. Кремовое твердое вещество; выход: 300 мг, 54%; МС (ИЭР) m/z 301,32 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41 (шс, 1H), 8,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,37 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,39 (шс, 2H), 2,59 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,80 (с, 3H).

Пример 42. Синтез N-[6-[(8-хлор-3-циклопентил-3-метил-1,5-диоксо-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 42)



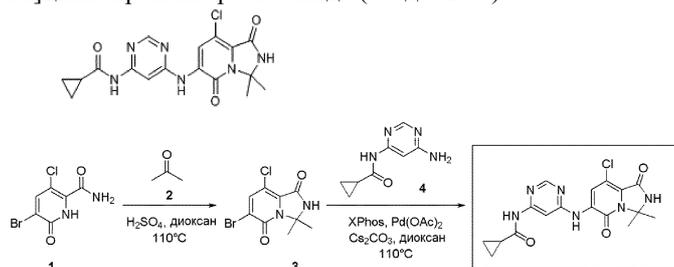
Синтез 6-бром-8-хлор-3-циклопентил-3-метил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 605 мг, 54%; МС (ИЭР) m/z 346,98 [M+1]⁺.

Синтез N-[6-[(8-хлор-3-циклопентил-3-метил-1,5-диоксо-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 42).

Синтез соединения 42 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 16 мг, 5%; МС (ИЭР) m/z 443,35 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,93 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 3,39 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,77 (м, 1H), 1,57-1,37 (м, 5H), 1,14 (м, 1H), 0,83 (м, 5H).

Пример 43. Синтез N-[6-[(8-хлор-3,3-диметил-1,5-диоксо-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 43)



Синтез 6-бром-8-хлор-3,3-диметил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

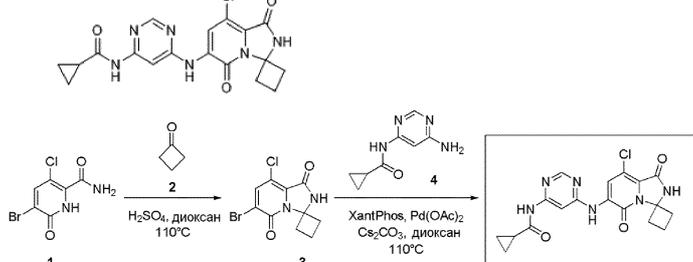
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего прото-

кола метода А. Белое твердое вещество; выход: 390 мг, 48%; МС (ИЭР) m/z 288,93 [M-1]⁻; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,03 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 1,75 (с, 6Н).

Синтез N-[6-[(8-хлор-3,3-диметил-1,5-диоксо-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 43).

Синтез соединения 43 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 42 мг, 17%; МС (ИЭР) m/z 389,28 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,92 (с, 1Н), 9,74 (с, 1Н), 9,49 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 2,02 (м, 1Н), 1,79 (с, 6Н), 0,84 (д, J=6,0 Гц, 4Н).

Пример 44. Синтез N-(6-((8'-хлор-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклобутан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (соед. № 44)



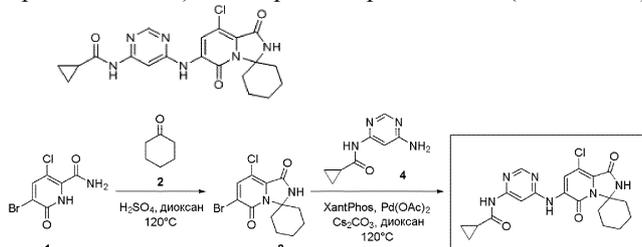
Синтез 6'-бром-8'-хлор-2'Н-спиро[циклобутан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Коричневое твердое вещество; выход: 0,260 г, 72%; МС (ИЭР) m/z 300,94 [M-1]⁻; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,5 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 3,45 (м, 2Н), 2,28 (м, 2Н), 2,10 (м, 1Н), 1,89 (м, 1Н).

Синтез N-(6-((8'-хлор-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклобутан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (соед. № 44).

Синтез соединения 44 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,110 г, 33%; МС (ИЭР) m/z 401,27 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,94 (с, 1Н), 10,24 (с, 1Н), 9,59 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 3,26 (м, 2Н), 2,34 (м, 2Н), 2,15 (м, 1Н), 2,04 (м, 1Н), 1,89 (м, 1Н), 0,82 (м, 4Н).

Пример 45. Синтез N-(6-((8'-хлор-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (соед. № 45)



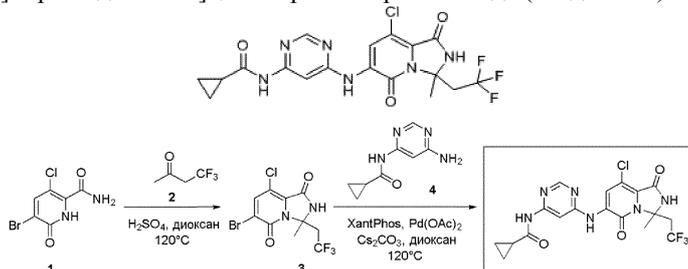
Синтез 6'-бром-8'-хлор-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 1,93 г, 64%; МС (ИЭР) m/z 330,99 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,59 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 2,84 (т, J=10,74, 2Н), 1,74 (м, 2Н), 1,63 (м, 3Н), 1,53 (м, 2Н), 1,20 (м, 1Н).

Синтез N-(6-((8'-хлор-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (соед. № 45).

Синтез соединения 45 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,051 г, 2,07%; МС (ИЭР) m/z 429,34 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,93 (с, 1Н), 10,29 (с, 1Н), 9,43 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 2,93 (т, J=11,16 Гц, 2Н), 2,02 (м, 1Н), 1,75 (м, 2Н), 1,64 (м, 3Н), 1,54 (м, 2Н), 1,21 (м, 1Н), 0,84 (м, 4Н).

Пример 46. Синтез N-[6-[[8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 46)



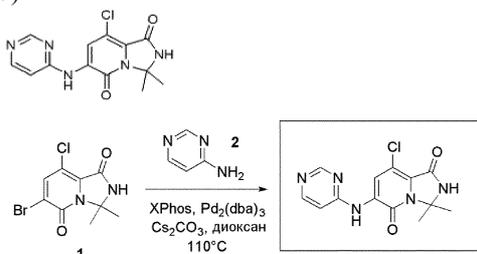
Синтез 6-бром-8-хлор-3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Коричневое твердое вещество; выход: 325 мг, 57%; МС (ИЭР) m/z 358,95 $[M+1]^+$.

Синтез N-[6-[[8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 46).

Синтез соединения 46 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 120 мг, 32%; МС (ИЭР) m/z 457,31 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (с, 1Н), 9,92 (с, 1Н), 9,59 (с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 3,69 (м, 1Н), 3,12 (м, 1Н), 2,02 (м, 1Н), 1,87 (с, 3Н), 0,84 (д, $J=6,0$ Гц, 4Н).

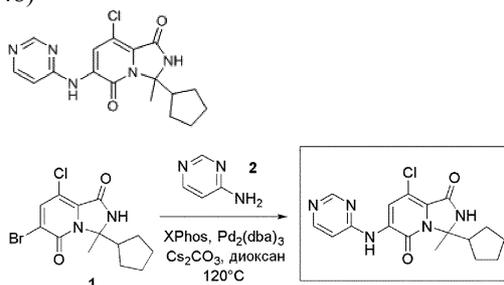
Пример 47. Синтез 8-хлор-3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 47)



Синтез 8-хлор-3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 47).

Синтез соединения 47 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 0,020 г, 10%; МС (ИЭР) m/z 306,25 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,78 (с, 1Н), 9,64 (с, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,43 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 7,44 (д, $J=5,2$ Гц, 1Н), 1,81 (с, 6Н).

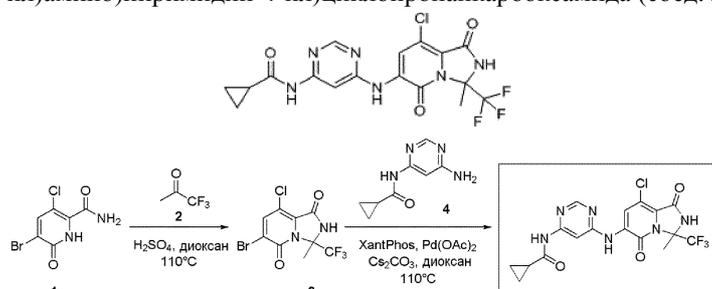
Пример 48. Синтез 8-хлор-3-циклопентил-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 48)



Синтез 8-хлор-3-циклопентил-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 48).

Синтез соединения 48 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,019 г, 6%; МС (ИЭР) m/z 360,23 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,83 (с, 1Н), 9,63 (с, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,44 (д, $J=5,7$ Гц, 1Н), 7,43 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 3,38 (м, 1Н), 1,84 (с, 3Н), 1,79 (м, 1Н), 1,51 (м, 5Н), 1,13 (м, 1Н), 0,83 (м, 1Н).

Пример 49. Синтез N-(6-((8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(трифторметил)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 49)



Синтез 6-бром-8-хлор-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

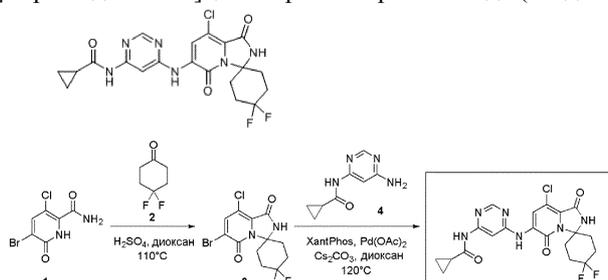
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 0,7 г, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 342,97 $[M-1]^+$.

Синтез N-(6-((8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(трифторметил)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 49).

Синтез соединения 49 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В.

Светло-желтое твердое вещество. Выход: 0,16 г, 42%; МС (ИЭР) m/z 443,27 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (с, 1H), 10,55 (шс, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,03 (м, 1H), 0,84 (д, $J=6,0$ Гц, 4H).

Пример 50. Синтез N-[6-[(8-хлор-4',4'-дифтор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 50)



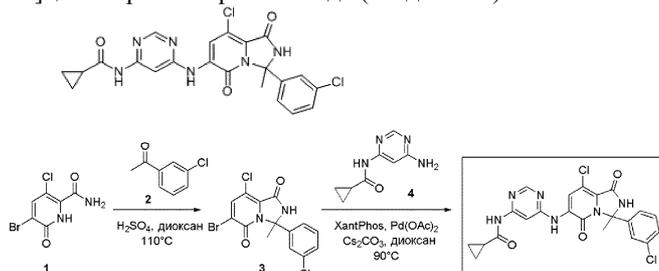
Синтез 6-бром-8-хлор-4',4'-дифторспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,41 г, 93%; МС (ИЭР) m/z 366,94 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,79 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 2,12 (м, 6H), 1,66 (м, 2H).

Синтез N-[6-[(8-хлор-4',4'-дифтор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5'-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 50).

Синтез соединения 50 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,098 г, 39%; МС (ИЭР) m/z 465,16 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,35-2,15 (м, 4H), 2,05-1,98 (м, 1H), 1,75-1,67 (м, 2H), 0,97-0,80 (м, 4H).

Пример 51. Синтез N-[6-[[8-хлор-3-(3-хлорфенил)-3-метил-1,5-диоксо-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 51)



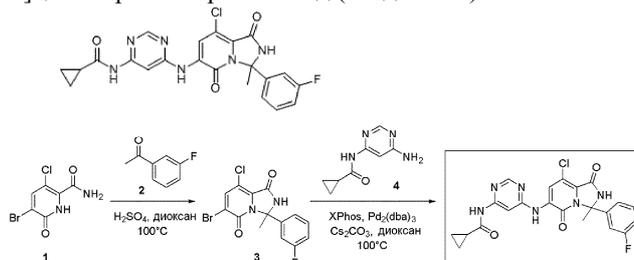
Синтез 6-бром-8-хлор-3-(3-хлорфенил)-3-метил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Белое твердое вещество; выход: 0,13 г, 17%; МС (ИЭР) m/z 386,83 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,38 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,34 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,18 (с, 3H).

Синтез N-[6-[[8-хлор-3-(3-хлорфенил)-3-метил-1,5-диоксо-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 51).

Синтез соединения 51 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,04 г, 25%; МС (ИЭР) m/z 485,30 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,90 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,00 (м, 1H), 0,82 (м, 4H).

Пример 52. Синтез N-[6-[[8-хлор-3-(3-фторфенил)-3-метил-1,5-диоксо-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 52)



Синтез 6-бром-8-хлор-3-(3-фторфенил)-3-метил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

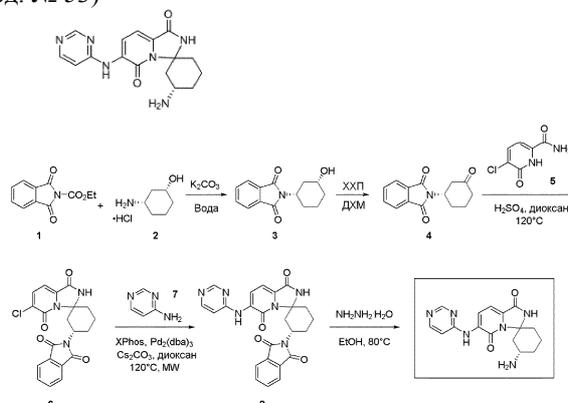
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Белое твердое вещество; выход: 0,18 г, 20%; МС (ИЭР) m/z 373,01 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,38 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,31 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 7,22 (м, 2H), 2,19 (с, 3H).

Синтез N-[6-[[8-хлор-3-(3-фторфенил)-3-метил-1,5-диоксо-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 52).

но]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксоамида (соед. № 52).

Синтез соединения 52 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Белое твердое вещество; выход: 0,035 г, 15%; МС (ИЭР) m/z 469,34 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,91 (с, 1H), 10,10 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,00 (м, 1H), 0,823 (м, 4H).

Пример 53. Синтез (3'S)-3'-амино-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 53)



Синтез 2-[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]изоиндолин-1,3-диона (3).

К раствору гидрохлорида (1R,3S)-3-аминоциклогексанола (2, 1,0 г, 6,57 ммоль) в воде (50 мл) при 0°C добавляют этил 1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилат (1, 1,6 г, 7,3 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч, отслеживая ТСХ. После завершения суспензию фильтруют и остаток промывают водой (50 мл) и сушат с получением 2-[(3R)-3-гидроксициклогексил]изоиндолин-1,3-диона (3) в виде белого твердого вещества. Выход: 1,45 г, 81%; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,83 (м, 4H), 4,77 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 2,04-1,29 (м, 9H).

Синтез (S)-2-(3-оксоциклогексил)изоиндолин-1,3-диона (4).

К перемешиваемому раствору 2-[(3R)-3-гидроксициклогексил]изоиндолин-1,3-диона (3, 1,4 г, 5,71 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляют хлорхромат пиридиния (3,69 г, 17,12 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 5 ч, отслеживая ТСХ. Реакционную смесь подщелачивают (рН 8) насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют дихлорметаном (2×150 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(3-оксоциклогексил)изоиндолин-1,3-диона (4) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 1,31 г, 94%; МС (ИЭР) m/z 244,15 $[M+1]^+$.

Синтез (3'S)-6-хлор-3'-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (6).

Синтез промежуточного соединения 6 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Кремное твердое вещество; выход: 1,51 г, 71%; МС (ИЭР) m/z 398,19 $[M+1]^+$.

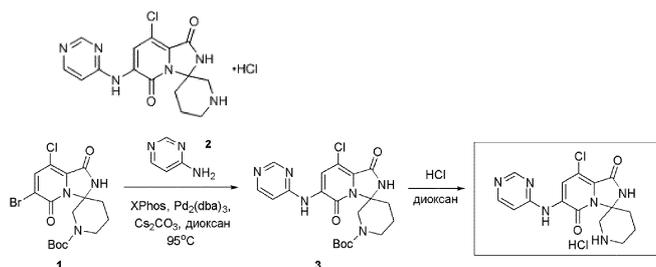
Синтез (3'S)-3'-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (8).

Синтез промежуточного соединения 8 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 104 мг, 45%; МС (ИЭР) m/z 457,0 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,54 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,84 (м, 4H), 7,38 (с, 1H), 6,91 (м, 1H), 4,60 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,06 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 1,99-1,56 (м, 5H).

Синтез (3'S)-3'-амино-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 53).

Синтез соединения 53 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода С. Бледно-зеленоватое твердое вещество; выход: 60,0 мг, 21%; МС (ИЭР) m/z 327,35 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) : δ 9,37 (с, 1H), 8,78 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,37 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,72 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,46 (м, 1H), 1,05 (м, 1H).

Пример 54. Синтез гидрохлорид 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 54)



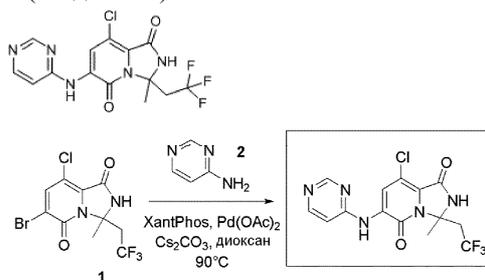
Синтез трет-бутил 8-хлор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5'-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,08 г, 50%; МС (ИЭР) m/z 447,17 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,51 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,44 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,14 (м, 2H), 3,89 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 1,93 (м, 3H), 1,41 (с, 9H).

Синтез гидрохлорида 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 54).

Синтез соединения 54 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода D. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 0,024 г, 35%; МС (ИЭР) m/z 347,31 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,23 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 9,72 (шс, 1H), 9,48 (шс, 1H), 8,99 (шс, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,53 (шс, 1H), 7,54 (шс, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,84 (м, 1H).

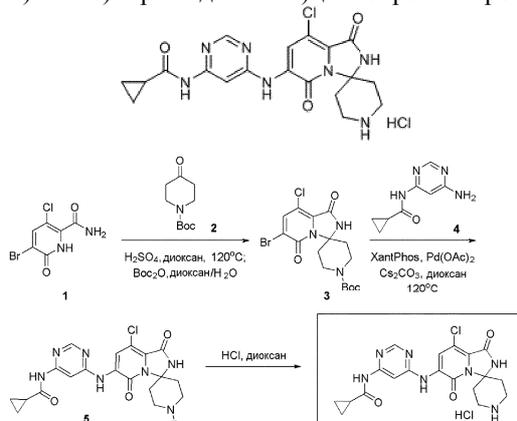
Пример 55. Синтез 8-хлор-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-(2,2,2-трифторэтил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 55)



Синтез 8-хлор-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-(2,2,2-трифторэтил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 55).

Синтез соединения 55 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,1 г, 30%; МС (ИЭР) m/z 374,25 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,95 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,45 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 1,89 (с, 3H).

Пример 56. Синтез гидрохлорида N-(6-((8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (соед. № 56)



Синтез трет-бутил 6-бром-8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3).

Метод E.

К перемешиваемому раствору 5-бром-3-хлор-6-оксо-1H-пиридин-2-карбоксамид (1, 0,4 г, 1,59 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляют трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (2, 1,58 г, 7,95 ммоль) в пробирке при комнатной температуре. Концентрированную серную кислоту (0,16 г, 1,59 ммоль)

затем добавляют по каплям. Флакон герметично закрывают и нагревают до 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×15 мл). Органические слои отделяют, и водный слой разбавляют 1, 4-диоксаном (30 мл), водой (25 мл) и обрабатывают дикарбонатом ди-трет-бутилом (0,44 г, 2,03 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После полного расхода исходного материала реакцию смесь экстрагируют 10% метанолом в дихлорметане (2×25 мл). Органические слои сушат с сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный остаток затем очищают флэш-хроматографией на колонке с применением нейтральной окиси алюминия с 2% метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрируют досуха в вакууме с получением трет-бутил 6-бром-8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,26 г, 44%; МС (ИЭР) m/z 430,11 [M-1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,77 (с, 1Н), 8,27 (м, 1Н), 4,04 (с, 2Н), 2,92 (м, 4Н), 1,57 (м, 2Н), 1,42 (с, 9Н).

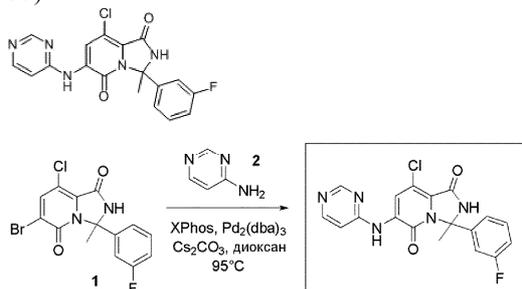
Синтез трет-бутил 8-хлор-6-((6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,14 г, 44%; МС (ИЭР) m/z 530,36 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,93 (с, 1Н), 10,49 (с, 1Н), 9,51 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 4,05 (м, 2Н), 3,20 (м, 1Н), 3,09 (м, 3Н), 2,02 (м, 1Н), 1,58 (м, 2Н), 1,43 (с, 9Н), 0,84 (м, 4Н).

Синтез гидрохлорида N-(6-((8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (соед. № 56).

Синтез соединения 56 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода D. Желтое твердое вещество; выход: 0,10 г, 87%; МС (ИЭР) m/z 430,38 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,98 (с, 1Н), 10,54 (с, 1Н), 9,43 (с, 1Н), 9,33 (д, J=9,6 Гц, 1Н), 8,77 (д, J=11,6 Гц, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 3,48 (с, 2Н), 3,32 (м, 2Н), 3,18 (м, 2Н), 2,02 (м, 1Н), 1,86 (д, J=12,4 Гц, 2Н), 0,84 (м, 4Н).

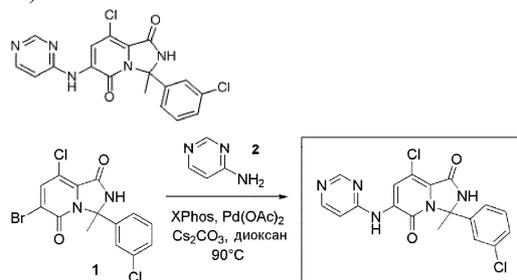
Пример 57. Синтез 8-хлор-3-(3-фторфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 57)



Синтез 8-хлор-3-(3-фторфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 51).

Синтез соединения 57 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Белое твердое вещество; выход: 0,025 г, 10%; МС (ИЭР) m/z 386,31 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,14 (с, 1Н), 9,56 (с, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,41 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,42 (м, 1Н), 7,33 (м, 2Н), 7,22 (м, 2Н), 2,24 (с, 3Н).

Пример 58. Синтез 8-хлор-3-(3-хлорфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 58)

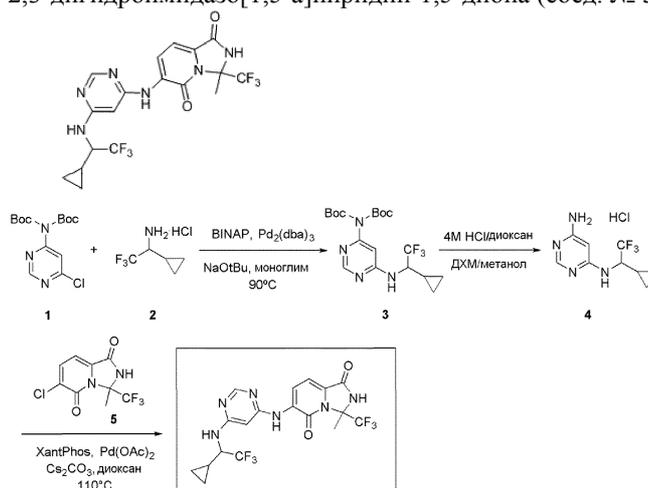


Синтез 8-хлор-3-(3-хлорфенил)-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 58).

Синтез соединения 58 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,07 г, 32%; МС (ИЭР) m/z 402,25 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,14 (с, 1Н), 9,57 (с, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,41 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 7,43 (м, 2Н), 7,35 (м, 2Н), 2,24 (с, 3Н).

Пример 59. Синтез 6-((6-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-

метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 59)



Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино]пиримидин-4-ил]карбамата (3).

К раствору трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(6-хлорпиримидин-4-ил)карбамата (1, 0,50 г, 1,52 ммоль) и гидрохлорид 1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин (2, 0,40 г, 2,27 ммоль) в моноглиме (15 мл) в пробирке добавляют трет-бутоксид натрия (0,729 г, 7,58 ммоль). После продувания аргоном в течение 30 мин добавляют BINAP (0,14 г, 0,23 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (69 мг, 0,080 ммоль). Пробирку герметично закрывают и содержимое нагревают при 90°C в течение 24 ч. Растворитель удаляют, и неочищенную смесь очищают флэш-хроматографией, элюируя 10-12% градиентом этилацетата в гексане. Желаемые фракции концентрируют под давлением с получением трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино]пиримидин-4-ил]карбамата (3) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 110 мг, 17%; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,78 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,79 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,47 (м, 1H), 1,46 (с, 1H), 0,61 (м, 1H), 0,49 (м, 2H), 0,39 (м, 1H).

Синтез гидрохлорида N⁴-(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)пиримидин-4,6-диамина (4).

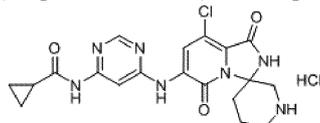
Метод F.

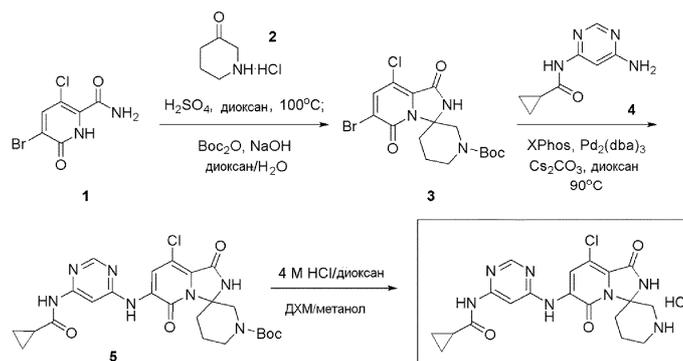
К раствору трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино]пиримидин-4-ил]карбамата (3, 250 мг, 0,58 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и метаноле (2 мл) добавляют 4 М хлороводород в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворители выпаривают при пониженном давлении, полученный остаток растирают с дихлорметаном. Твердые вещества помещают в круглодонную колбу и добавляют водный аммиак, доводя до pH 8-9. Содержание растворителя понижают и добавляют воду. Твердые вещества фильтруют и сушат с получением гидрохлорида N⁴-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)пиримидин-4,6-диамина (4) в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 130 мг, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 233 [M⁺-HCl]⁺.

Синтез 6-[[6-[(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино]пиримидин-4-ил]амино]-3-метил-3-(трифторметил)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 59).

Синтез соединения 59 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 33 мг, 19%; МС (ИЭР) m/z 463,36 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,44 (шс, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,62 (д, J=7, 6 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8, 0 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,36 (шс, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,12 (м, 1H), 0,67 (м, 1H), 0,51 (м, 2H), 0,35 (м, 1H).

Пример 60. Синтез гидрохлорида N-(6-((8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (соед. № 60)





Синтез трет-бутил 6-бром-8-хлор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3).

К перемешиваемому раствору 5-бром-3-хлор-6-оксо-1H-пиридин-2-карбоксамида (1, 0,7 г, 2,78 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в пробирке добавляют гидрохлорид пиперидин-3-она (2, 1,13 г, 8,35 ммоль) при комнатной температуре. К этому раствору добавляют концентрированную серную кислоту (0,27 г, 2,78 ммоль) по каплям. Реакционную пробирку герметично закрывают и нагревают до 100°C в течение 48 ч. После завершения растворитель удаляют при пониженном давлении, и полученную реакционную массу разбавляют водой (20 мл) и водный слой промывают этилацетатом (3×20 мл). Водный раствор (20,0 мл) 6-бром-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (10,5 г) обрабатывают гидроксидом натрия (90 мг, 2,26 ммоль). Добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (0,39 г, 1,80 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл), и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 6 ч. После завершения растворитель удаляют при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют этилацетатом (2×25 мл) и органические слои промывают водой (2×10 мл). Органические слои отделяют и сушат с сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный остаток очищают флэш-хроматографией на колонке, элюируя 2% метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрируют досуха с получением трет-бутил 6-бром-8-хлор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3) в виде белого твердого вещества. Выход: 0,4 г; МС (ИЭР) m/z 432 $[M+1]^+$.

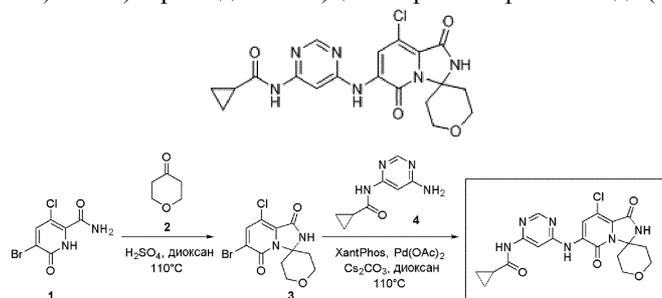
Синтез трет-бутил 8-хлор-6-((6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1'-карбоксилата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,07 г, 19%; МС (ИЭР) m/z 530,0 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,9 (м, 1H), 3,32 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,01 (м, 3H), 1,35 (с, 9H), 0,84 (м, 4H).

Синтез гидрохлорида N-(6-((8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 60).

Синтез соединения 60 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 22 мг, 35%; МС (ИЭР) m/z 430,39 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) : δ 10,98 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 9,19 (шс, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 2,08 (м, 3H), 1,81 (м, 1H), 0,84 (с, 4H).

Пример 61. Синтез N-(6-((8-хлор-1,5-диоксо-1,2',3',5,5',6'-гексагидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиран]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 61)



Синтез 6-бром-8-хлор-2',3',5,5',6'-тетрагидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиран]-1,5-диона (3).

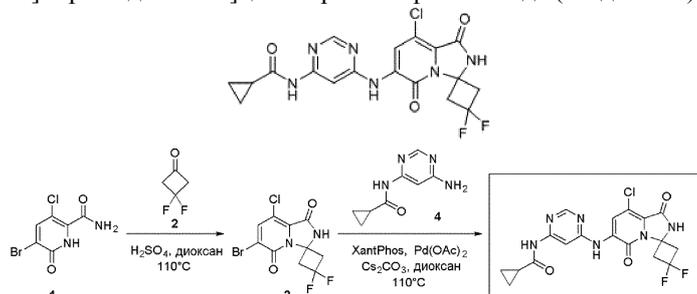
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 1,0 г, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 330,8 $[M-1]^-$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,84 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 3,92 (м, 2H), 3,64 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 1,52 (м, 2H).

Синтез N-(6-((8-хлор-1,5-диоксо-1,2',3',5,5',6'-гексагидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-

пиран]-6-мл)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 61).

Синтез соединения 61 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,11 г, 21%; МС (ИЭР) m/z 431,36 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,68 (т, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,19 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 1,52 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 0,81 (д, $J=6,0$ Гц, 4H).

Пример 62. Синтез N-[6-[(8-хлор-1',1'-дифтор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-циклобутан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 62)



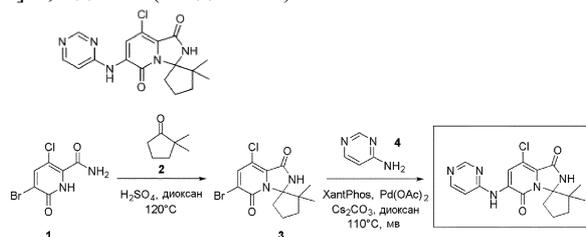
Синтез 6-бром-8-хлор-1',1'-дифторспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-циклобутан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Коричневое твердое вещество; выход: 0,4 г, 59%; МС (ИЭР) m/z 337 $[M+1]^+$.

Синтез N-[6-[(8-хлор-1',1'-дифтор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-циклобутан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 62).

Синтез соединения 62 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Белое твердое вещество; выход: 0,025 г, 11%; МС (ИЭР) m/z 437,4 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 4,22-4,15 (м, 1H), 3,13-2,90 (м, 1H), 2,07-1,96 (м, 1H), 0,85-0,77 (с, 4H).

Пример 63. Синтез 8-хлор-2',2'-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (соед. № 63)



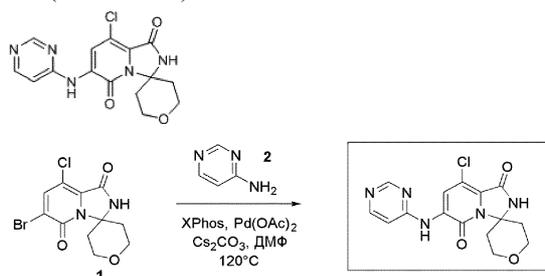
Синтез 6-бром-8-хлор-2',2'-диметилспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Кремовое твердое вещество; выход: 0,2 г, 14%; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,03 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 2,96-2,91 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,05-1,92 (м, 4H), 1,63-1,58 (м, 1H), 0,99 (с, 3H), 0,65 (с, 3H).

Синтез 8-хлор-2',2'-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (соед. № 63).

Синтез соединения 63 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Микроволновый реактор применяют для нагревания вместо нагревания на обычной масляной бане. Беловатое твердое вещество; выход: 0,03 г, 29%; МС (ИЭР) m/z 360,29 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,76 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,44-2,42 (м, 1H), 2,14-2,10 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,65-1,62 (м, 1H), 1,02 (с, 3H), 0,67, (с, 3H).

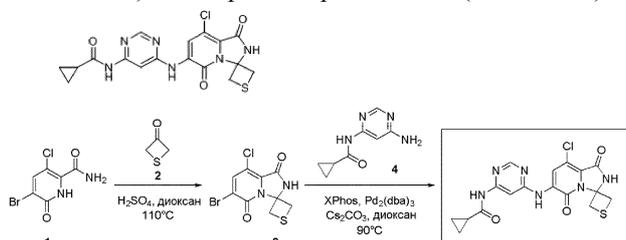
Пример 64. Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2',3',5',6'-тетрагидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиран]-1,5-диона (соед. № 64)



Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2',3',5',6'-тетрагидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиран]-1,5-диона (соед. № 64).

Синтез соединения 64 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,10 г, 32%; МС (ИЭР) m/z 348,27 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,56 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,84 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 8,44 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,19 (м, 2H), 1,54 (д, $J=11,4$ Гц, 2H).

Пример 65. Синтез N-(6-((8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-тиэтан]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (соед. № 65)



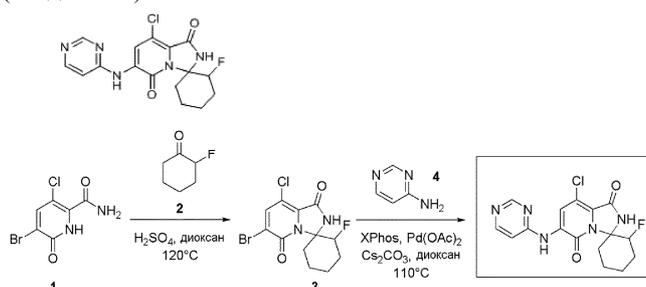
Синтез 6-бром-8-хлор-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-тиэтан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Темно-коричневое твердое вещество; выход: 0,25 г, 20%; МС (ИЭР) m/z 318,96 $[M-1]^-$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,10 (шс, 1H), 8,27 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,32 (с, 2H).

Синтез N-(6-((8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-тиэтан]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (соед. № 65).

Синтез соединения 65 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 0,05 г, 30%; МС (ИЭР) m/z 419,26 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,32 (с, 2H), 2,03 (м, 1H), 0,85 (с, 4H).

Пример 66. Синтез 8-хлор-2'-фтор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 66)



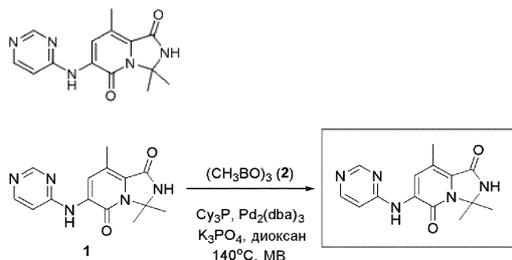
Синтез 6-бром-8-хлор-2'-фторспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 0,40 г, 57%; МС (ИЭР) m/z 349 $[M-1]^-$.

Синтез 8-хлор-2'-фтор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 66).

Синтез соединения 66 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 0,1 г, 38%; МС (ИЭР) m/z 364,29 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,31 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,85 (д, $J=12$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J=4$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,74-5,58 (м, 1H), 2,98-2,92 (м, 1H), 2,14-2,12 (м, 1H), 1,80-1,23 (м, 1H).

Пример 67. Синтез 3,3,8-триметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 67)



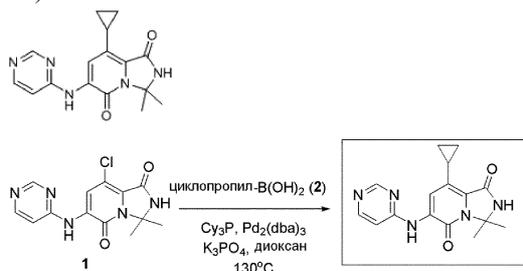
Синтез 3,3,8-триметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 61).

Метод G.

В пробирку загружают 8-хлор-3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-дион (1, 0,20 г, 0,65 ммоль), триметилбороксин (2, 0,16 г, 1,31 ммоль) и фосфат калия (0,28 г, 1,31 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре под аргоном. Затем реакционную смесь про-

дувают аргоном в течение 10 мин. Затем добавляют трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (60 мг, 0,07 ммоль) и трициклогексилфосфин (18 мг, 0,07 ммоль). Пробирку герметично закрывают и нагревают при 140°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют досуха, и неочищенный остаток очищают флэш-хроматографией на колонке с применением силикагеля 100-200 меш с градиентом растворителя 0,2-0,5% метанол в дихлорметане. Желаемые фракции собирают и концентрируют досуха в вакууме. Полученное твердое вещество перемешивают в н-пентане и фильтруют. Продукт 3,3,8-триметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-дион (соед. № 67) получают в виде беловатого твердого вещества. Выход: 0,035 г, 18%; МС (ИЭР) m/z 286,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,57 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,37 (д, $J=5,76$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=5,64$ Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,79 (с, 6H).

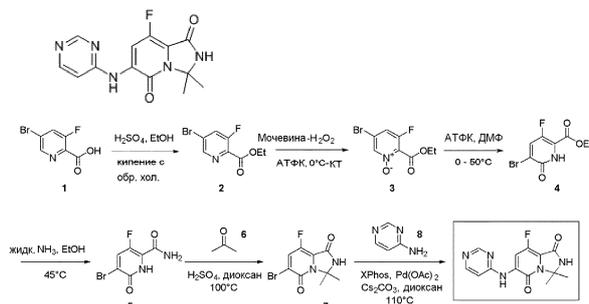
Пример 68. Синтез 8-циклопропил-3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 68)



Синтез 8-циклопропил-3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 68).

Синтез соединения 68 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода G. Беловатое твердое вещество; выход: 0,032 г, 16%; МС (ИЭР) m/z 312,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,57 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,37 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,35 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,17-3,15 (м, 1H), 1,80 (с, 6H), 1,10-0,98 (м, 2H), 0,69-0,68 (м, 2H).

Пример 69. Синтез 8-фтор-3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 69)



Синтез этил 5-бром-3-фторпиримидин-2-карбоксилата (2).

К перемешиваемому раствору 5-бром-3-фторпиримидин-2-карбоновой кислоты (1, 1,0 г, 4,55 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют серную кислоту (0,67 г, 6,82 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. После полного расхода исходных материалов, показанного ТСХ, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Органические слои отделяют и сушат с сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме с получением этил 5-бром-3-фторпиримидин-2-карбоксилата (2) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 1,0 г, 89%; МС (ИЭР) m/z 249,9 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 (м, 1H), 7,77-7,75 (м, 1H), 4,51 (кв, $J=7,16$ Гц, 2H), 1,43 (т, $J=7,12$ Гц, 3H).

Синтез этил 5-бром-3-фтор-1-оксидопиримидин-1-ий-2-карбоксилата (3).

К перемешиваемому раствору этил 5-бром-3-фторпиримидин-2-карбоксилата (2, 0,9 г, 3,63 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляют трифторуксусный ангидрид (1,52 г, 7,26 ммоль), гидроперит (0,72 г, 7,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После завершения окисления реакционную смесь нейтрализуют раствором гидрофосфата дикалия и гасят раствором бисульфита натрия. Продукт экстрагируют дихлорметаном (2×100 мл). Органические слои отделяют, сушат с сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме с получением этил 5-бром-3-фтор-1-оксидопиримидин-1-ий-2-карбоксилата (3) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 0,9 г, 89%; МС (ИЭР) m/z 265,95 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,22 (с, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 4,50 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Синтез этил 5-бром-3-фтор-6-оксо-1Н-пиримидин-2-карбоксилата (4).

К перемешиваемому раствору этил 5-бром-3-фтор-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксилата (3, 0,85 г, 3,21 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) добавляют трифторуксусный ангидрид (1,35 г, 6,42 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 1 ч, гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют дихлорметаном (2×100 мл). Органические слои отделяют, сушат с сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме с получением этил 5-бром-3-фтор-6-оксо-1Н-пиридин-2-карбоксилата (4) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,8 г, 94%; МС (ИЭР) m/z 264 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (м, 1Н), 4,47 (кв, $J=7,2$ Гц, 2Н), 1,43 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н).

Синтез 5-бром-3-фтор-6-оксо-1Н-пиридин-2-карбоксамида (5).

В круглодонную колбу, загруженную этил 5-бром-3-фтор-6-оксо-1Н-пиридин-2-карбоксилатом (4, 0,8 г, 3,03 ммоль) при 0°C, добавляют жидкий аммиак (15 мл, 3,03 ммоль) в этаноле (5 мл). Перемешиваемую реакционную смесь нагревают до 45°C в течение 2 ч. После полного расхода сложного эфира жидкий аммиак и этанол выпаривают при пониженном давлении. Добавляют метанол, смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч и фильтруют в горячем состоянии. Объем фильтрата снижают на 2/3, и к оставшемуся метанолу добавляют диэтиловый эфир до тех пор, пока твердое вещество не выпадет в осадок. Твердое вещество фильтруют и сушат в вакууме с получением 5-бром-3-фтор-6-оксо-1Н-пиридин-2-карбоксамида (5) в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 0,6 г, 85%; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,88-7,86 (м, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,50 (с, 1Н).

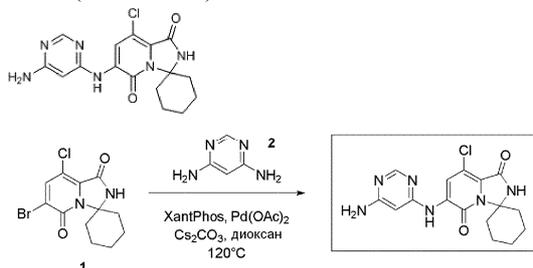
Синтез 6-бром-8-фтор-3,3-диметил-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (7).

Синтез промежуточного соединения 7 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,24 г, 34%; МС (ИЭР) m/z 275,07 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,87 (д, $J=7,44$ Гц, 1Н), 7,06 (с, 1Н), 1,96 (с, 6Н).

Синтез 8-фтор-3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 69).

Синтез соединения 69 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 0,032 г, 13%; МС (ИЭР) m/z 290,32 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,72 (с, 1Н), 9,61 (с, 1Н), 8,83 (д, $J=5,1$ Гц, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,45 (д, $J=5,7$ Гц, 1Н), 7,46 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 1,82 (с, 6Н).

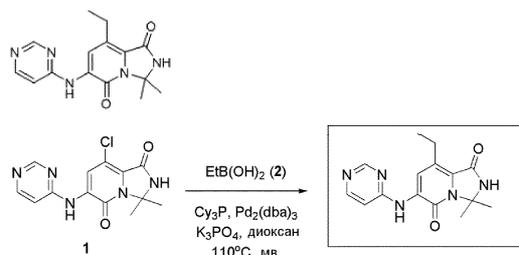
Пример 70. Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 70)



Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 70).

Синтез соединения 70 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Выход: 22 мг; МС (ИЭР) m/z 361,33 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,22 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 6,61 (с, 2Н), 6,24 (с, 1Н), 2,94 (т, $J=11,36$ Гц, 2Н), 1,65 (м, 5Н), 1,51 (д, $J=12,1$ Гц, 2Н), 1,21 (м, 1Н).

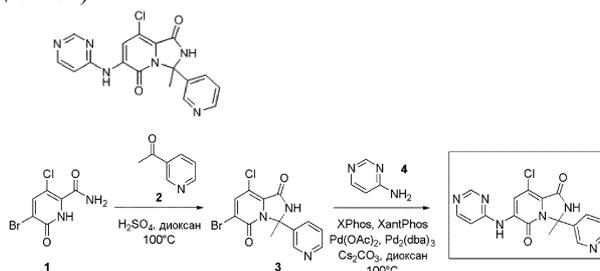
Пример 71. Синтез 8-этил-3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 71)



Синтез 8-этил-3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 71).

Синтез соединения 71 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода G. Беловатое твердое вещество; выход: 0,04 г, 12%; МС (ИЭР) m/z 300,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,58 (с, 1Н), 9,40 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,38 (д, $J=5,84$ Гц, 1Н), 7,38 (д, $J=5,36$ Гц, 1Н), 2,89 (кв, $J=7,76$ Гц, 2Н), 1,79 (с, 6Н), 1,11 (т, $J=7,36$ Гц, 3Н).

Пример 72. Синтез 8-хлор-3-метил-3-(3-пиридил)-6-(пиридин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 72)



Синтез 6-бром-8-хлор-3-метил-3-(3-пиридил)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

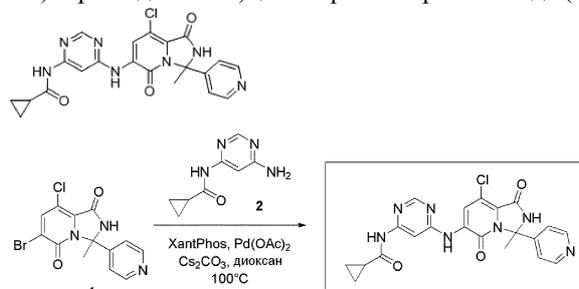
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Желтое твердое вещество; выход: 0,4 г, 57%; МС (ИЭР) m/z 354,02 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,4 (шс, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,57 (д, $J=4$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,82 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42-7,39 (м, 1H), 2,22 (с, 3H).

Синтез 8-хлор-3-метил-3-(3-пиридил)-6-(пиридин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 12).

Метод Н.

К раствору 6-бром-8-хлор-3-метил-3-(3-пиридил)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (100 мг, 0,28 ммоль) и пиридин-4-амина (30 мг, 0,31 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляют карбонат цезия (276 мг, 0,85 ммоль). Реакционную смесь продувают аргоном в течение 15 мин. Добавляют XPhos (13 мг, 0,03 ммоль), XantPhos (16 мг, 0,030 ммоль), ацетат палладия (6 мг, 0,030 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (26 мг, 0,030 ммоль), и продувание продолжают в течение еще 10 мин. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакцию массу разбавляют 10% метанолом в дихлорметане и пропускают через слой целита. Неочищенный фильтрат затем очищают флэш-хроматографией на колонке с применением 10% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрируют досуха в вакууме с получением 8-хлор-3-метил-3-(3-пиридил)-6-(пиридин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона в виде бледно-желтого твердого вещества. Выход: 0,059 г, 57%; МС (ИЭР) m/z 369,29 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,16 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,84 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=2,24$ Гц, 1H), 8,56-8,55 (м, 1H), 7,82 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 2,27 (с, 3H).

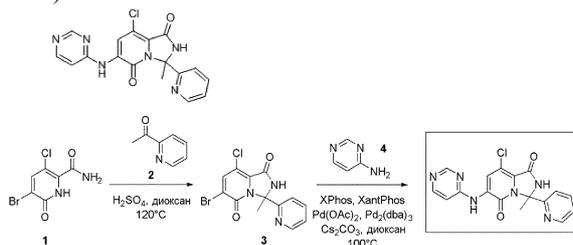
Пример 73. Синтез N-(6-((8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(пиридин-4-ил)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиридин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 73)



Синтез N-(6-((8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(пиридин-4-ил)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиридин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 13).

Синтез соединения 73 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 0,030 г, 16%; МС (ИЭР) m/z 352,34 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,91 (шс, 1H), 10,15 (с, 1H), 9,45 (шс, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,58 (м, 3H), 7,90 (с, 1H), 7,40 (шс, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,05-1,95 (м, 1H), 0,90-0,75 (м, 4H).

Пример 74. Синтез 8-хлор-3-метил-3-(2-пиридил)-6-(пиридин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 74)



Синтез 6-бром-8-хлор-3-метил-3-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

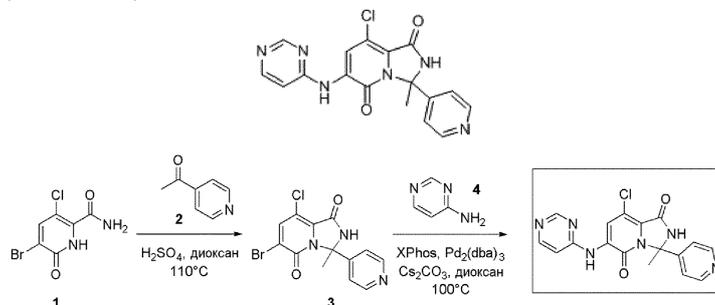
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего прото-

кола метода А. Белое твердое вещество; выход: 0,30 г, 42%; МС (ИЭР) m/z 354 $[M+1]^+$.

Синтез 8-хлор-3-метил-3-(2-пиридил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 74).

Синтез соединения 74 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 55 мг, 35%; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,05 (шс, 1Н), 9,51 (шс, 1Н), 8,84 (д, $J=11,1$ Гц, 2Н), 8,52 (д, $J=3,28$ Гц, 1Н), 8,40 (д, $J=5,72$ Гц, 1Н), 7,88-7,84 (м, 1Н), 7,66 (д, $J=8,12$ Гц, 1Н), 7,38-7,35 (м, 1Н), 7,24 (д, $J=5,84$ Гц, 1Н), 2,26 (с, 3Н).

Пример 75. Синтез 8-хлор-3-метил-3-(4-пиридил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 75)



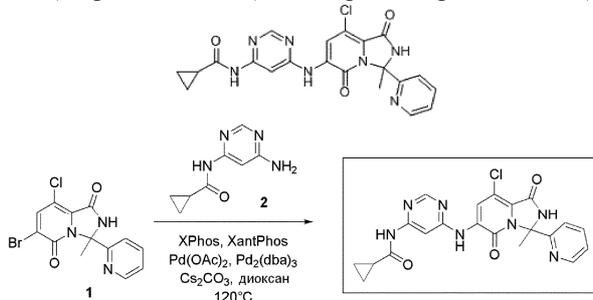
Синтез 6-бром-8-хлор-3-метил-3-(пиридин-4-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,36 г, 51%; МС (ИЭР) m/z 354,02 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,4 (шс, 1Н), 8,57 (д, $J=5,2$ Гц, 2Н), 8,33 (с, 1Н), 7,40 (д, $J=4,5$ Гц, 2Н), 2,17 (с, 3Н).

Синтез 8-хлор-3-метил-3-(4-пиридил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 75).

Синтез соединения 75 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 59 мг, 57%; МС (ИЭР) m/z 369,29 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,18 (шс, 1Н), 9,58 (с, 1Н), 8,84 (д, $J=2,88$ Гц, 2Н), 8,59 (д, $J=5,64$ Гц, 2Н), 8,41 (д, $J=5,88$ Гц, 1Н), 7,43 (д, $J=5,76$ Гц, 2Н), 7,34 (д, $J=5,76$ Гц, 1Н), 2,23 (с, 3Н).

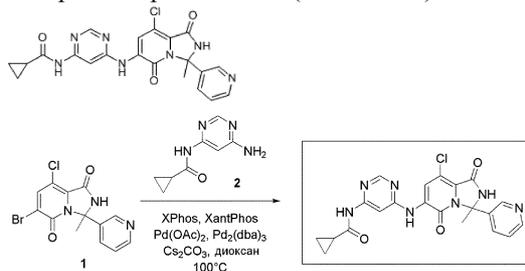
Пример 76. Синтез N-(6-((8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (соед. № 76)



Синтез N-(6-((8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (соед. № 16).

Синтез соединения 76 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 15 мг, 8%; МС (ИЭР) m/z 452,35 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,90 (с, 1Н), 10,01 (с, 1Н), 9,36 (с, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,51 (д, $J=4,32$ Гц, 1Н), 7,85 (м, 2Н), 7,63 (д, $J=7,96$, 1Н), 7,37 (м, 1Н), 2,27 (с, 3Н), 1,99 (м, 1Н), 0,81 (м, 4Н).

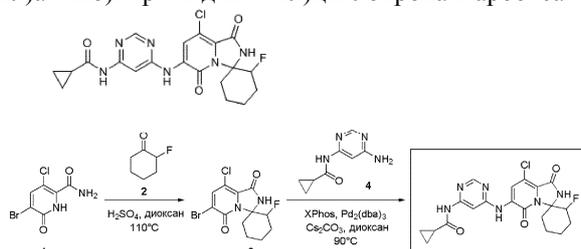
Пример 77. Синтез N-[6-[[8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(3-пиридил)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 77)



Синтез N-[6-[[8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(3-пиридил)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 11).

Синтез соединения 77 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Бледно-желтое твердое вещество; выход: 58 мг, 15%; МС (ИЭР) m/z 452,36 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (шс, 1H), 10,12 (шс, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,73 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,56 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,02-1,96 (м, 1H), 0,82-0,81 (м, 4H).

Пример 78. Синтез N-(6-((8'-хлор-2-фтор-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 78)



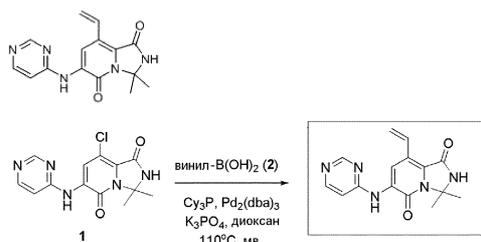
Синтез 6'-бром-8'-хлор-2-фтор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,31 г; МС (ИЭР) m/z 348,8 $[M+1]^+$.

Синтез N-(6-((8'-хлор-2-фтор-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 18).

Синтез соединения 78 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 50 мг, 16%; МС (ИЭР) m/z 447,34 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 5,64 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,1 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,72 (м, 4H), 1,57 (м, 1H), 1,39 (м, 1H), 0,84 (д, $J=5,12$ Гц, 4H).

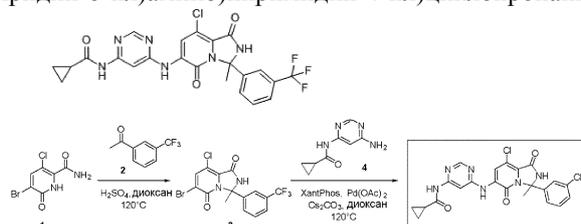
Пример 79. Синтез 3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-8-винил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 79)



Синтез 3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-8-винил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 79).

Синтез соединения 79 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Г. Бледно-желтое твердое вещество; выход: 50 мг, 17%; МС (ИЭР) m/z 298,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,74 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,40 (д, $J=5,88$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=11,04$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=5,88$ Гц, 1H), 5,75 (д, $J=6,12$ Гц, 1H), 5,37 (д, $J=11,24$ Гц, 1H), 1,81 (с, 6H).

Пример 80. Синтез N-(6-((8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 80)



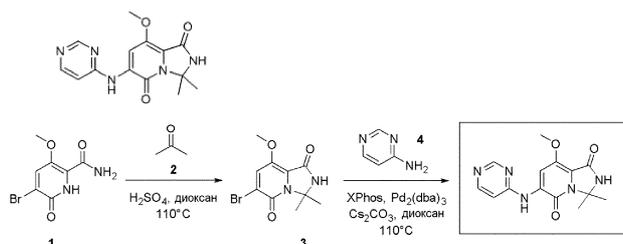
Синтез 6-бром-8-хлор-3-метил-3-(3-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,12 г, 14%; МС (ИЭР) m/z 419 $[M-1]^+$.

Синтез N-(6-((8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 80).

Синтез соединения 80 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 16 мг, 11%; МС (ИЭР) m/z 519 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,75 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,75 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 0,81 (м, 4H).

Пример 81. Синтез 8-метокси-3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 81)



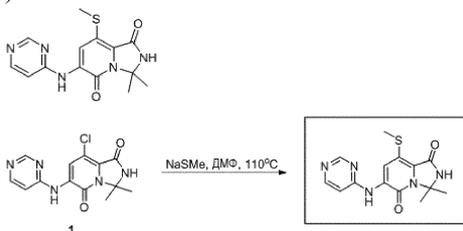
Синтез 6-бром-8-метокси-3,3-диметил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 0,5 г, 41%; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,87 (с, 1H), 6,75 (шс, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,93 (с, 6H).

Синтез 8-метокси-3,3-диметил-6-(пиридин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 81).

Синтез соединения 81 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,060 г, 15%; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,50-9,41 (шс, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,39 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,13 (шс, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,76 (с, 6H).

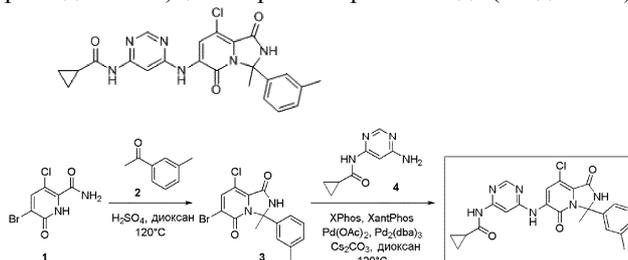
Пример 82. Синтез 3,3-диметил-8-метилсульфанил-6-(пиридин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 82)



Синтез 3,3-диметил-8-метилсульфанил-6-(пиридин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 82).

В пробирку добавляют 8-хлор-3,3-диметил-6-(пиридин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-дион (1, 0,30 г, 0,98 ммоль) в диметилформамиде (5 мл). Добавляют тиометоксид натрия (0,14 г, 1,96 ммоль) при комнатной температуре, пробирку герметично закрывают и нагревают при 110°C в течение 36 ч. Реакционную смесь гасят водным раствором хлорида аммония и экстрагируют 10% метанолом в дихлорметане. Органические слои отделяют, объединяют, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха. Твердые вещества осаждают добавлением льда, фильтруют и сушат. Твердый продукт очищают препаративной ЖХВД с получением 3,3-диметил-8-метилсульфанил-6-(пиридин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 82) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,060 г, 19%; МС (ИЭР) m/z 318,42 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,02 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,45 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,80 (с, 6H).

Пример 83. Синтез N-(6-((8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(*m*-толил)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиридин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 83)



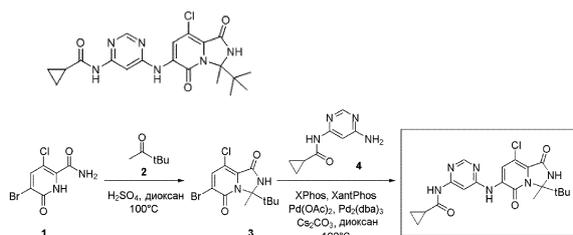
Синтез 6-бром-8-хлор-3-метил-3-(*m*-толил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,30 г, 41%; МС (ИЭР) m/z 367 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,32 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,16 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

Синтез N-(6-((8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-(*m*-толил)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиридин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 83).

Синтез соединения 83 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Бледно-желтое твердое вещество; выход: 60 мг, 16%; МС (ИЭР) m/z 465,49 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,90 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,12 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,99 (м, 1H), 0,82 (м, 4H).

Пример 84. Синтез N-[6-[(3-трет-бутил-8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино]пиридин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 84)



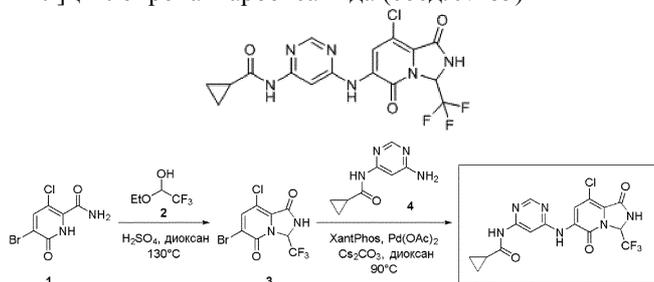
Синтез 6-бром-3-трет-бутил-8-хлор-3-метил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Желтое твердое вещество; выход: 150 мг, 28%; МС (ИЭР) m/z 332,8 $[M+1]^+$.

Синтез N-[6-[(3-трет-бутил-8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 84).

Синтез соединения 84 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Коричневое твердое вещество; выход: 0,060 г, 31%; МС (ИЭР) m/z 431,42 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,91 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,92 (с, 1H), 0,98 (с, 9H), 0,83 (м, 4H).

Пример 85. Синтез N-[6-[[8-хлор-1,5-диоксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 85)



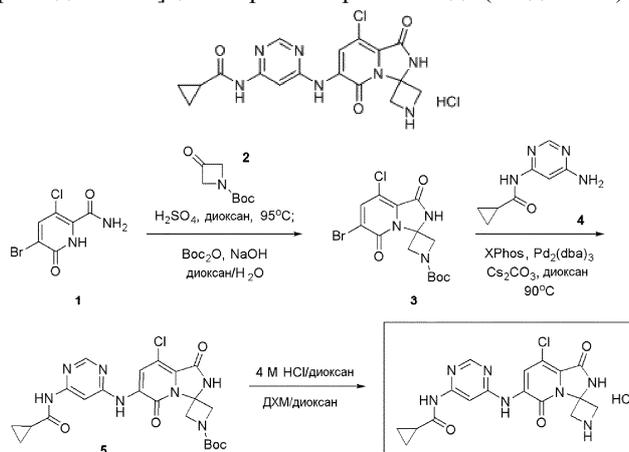
Синтез 6-бром-8-хлор-3-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Коричневое твердое вещество; выход: 200 мг, 61%; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,93 (с, 1H), 8,34 (м, 1H), 6,57 (м, 1H).

Синтез N-[6-[[8-хлор-1,5-диоксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 85).

Синтез соединения 85 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Бледно-желтое твердое вещество; выход: 0,035 г, 14%; МС (ИЭР) m/z 429,33 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,61 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 2,02 (м, 1H), 0,84 (м, 4H).

Пример 86. Синтез гидрохлорид N-[6-[[8-хлор-1,5-диоксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-азетидин]-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 86)



Синтез трет-бутил 6-бром-8-хлор-1,5-диоксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-азетидин-1'-карбоксилата (3).

К перемешиваемому раствору 5-бром-3-хлор-6-оксо-1H-пиридин-2-карбоксамида (1, 1,0 г, 3,98 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) в пробирке добавляют трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилат (2, 2,72 г, 15,91 ммоль) при комнатной температуре. Затем добавляют концентрированную серную кислоту (0,39 г, 3,98 ммоль) по каплям. Пробирку герметично закрывают и нагревают до 95°C в течение 16 ч. Реакцион-

ную смесь концентрируют, добавляют воду (30 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×30 мл). Органические слои отделяют и выбрасывают.

К перемешиваемому раствору 6-бром-8-хлорспиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-азетидин]-1,5-диона (0,41 г, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (25 мл, 1,35 ммоль) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (0,59 г, 2,71 ммоль). Раствор охлаждают до 0°C и добавляют 2 М водный раствор гидроксида натрия по каплям при перемешивании. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После полного расхода исходного материала, показанного ТСХ, смесь экстрагируют 10% метанолом в дихлорметане (2×25 мл). Органические слои отделяют и сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный остаток затем очищают флэш-хроматографией на колонке с применением нейтральной окиси алюминия с 2% метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрируют досуха в вакууме с получением трет-бутил 6-бром-8-хлор-1,5-диоксоспиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-азетидин]-1'-карбоксилата (3) в виде желтого твердого вещества. Выход: 180 мг, 33%; МС (ИЭР) m/z 404,03 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,53 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 4,88-4,68 (м, 2H), 3,97-3,89 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

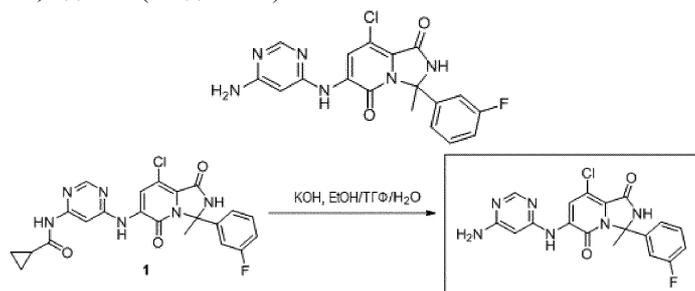
Синтез трет-бутил 8-хлор-6-[[6-(циклопропанкарбониламино)пиримидин-4-ил]амино]-1,5-диоксоспиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-азетидин]-1'-карбоксилата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,065 г; 29%; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,93 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 4,89-4,84 (м, 2H), 3,97-3,95 (м, 2H), 2,02-2,0 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 0,79-0,75 (м, 4H).

Синтез гидрохлорида N-[6-[(8-хлор-1,5-диоксоспиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-азетидин]-6-мл)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 86).

Синтез соединения 86 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,03 г; 61%; МС (ИЭР) m/z 402,34 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,04 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 9,5 (шс, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,06 (с, 1H).

Пример 87. Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-3-(3-фторфенил)-3-метил-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 87)

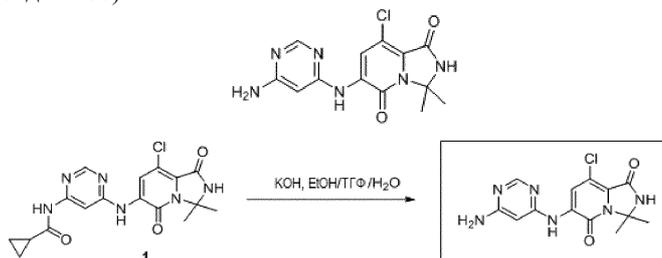


Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-3-(3-фторфенил)-3-метил-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 87).

Метод I.

В пробирку, содержащую N-[6-[[8-хлор-3-(3-фторфенил)-3-метил-1,5-диоксо-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (1, 0,23 г, 0,49 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), воде (5 мл) и этаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляют концентрированный водный раствор гидроксида калия (0,14 г, 2,45 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Органические слои затем отделяют и сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный остаток подвергают флэш-хроматографии на колонке с 2% метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрируют досуха. Полученное твердое вещество промывают пентаном и диэтиловым эфиром с получением продукта в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,095 г, 48%; МС (ИЭР) m/z 401,40 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,02 (шс, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,30 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 2H), 6,58 (шс, 2H), 6,17 (с, 1H), 2,21 (с, 1H).

Пример 88. Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-3,3-диметил-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 88)



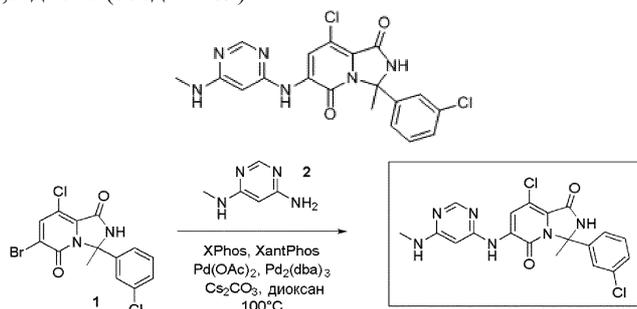
Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-3,3-диметил-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 88).

Синтез соединения 88 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,14 г, 68%; МС (ИЭР) m/z 321,34 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,64 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,60 (с, 2H), 6,25 (с, 1H), 1,79 (с, 6H).

Синтез гидрохлорид 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-3,3-диметил-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-дион (гидрохлорид соед. № 88).

К 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-3,3-диметил-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диону (соед. № 88, 0,55 г, 1,71 ммоль) в дихлорметане (10 мл), метаноле (10 мл) в пробирке добавляют 4 М хлороводород в 1,4-диоксане (10 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь концентрируют в вакууме, фильтруют, промывают метанолом, затем диэтиловым эфиром и сушат в вакууме с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 0,61 г, 100%; МС (ИЭР) m/z 319,43 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,83 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,75 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 1,79 (с, 6H).

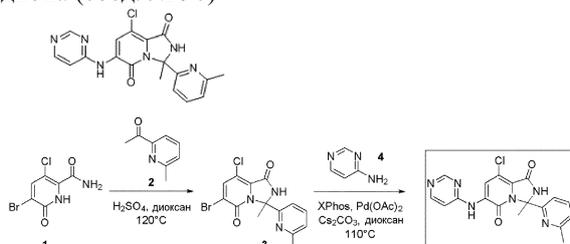
Пример 89. Синтез 8-хлор-3-(3-хлорфенил)-3-метил-6-[[6-(метиламино)пиримидин-4-ил]амино]-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 89)



Синтез 8-хлор-3-(3-хлорфенил)-3-метил-6-[[6-(метиламино)пиримидин-4-ил]амино]-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 89).

Синтез соединения 89 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода H. Желтое твердое вещество; выход: 50 мг, 16%; МС (ИЭР) m/z 431,32 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,03 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,37 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).

Пример 90. Синтез 8-хлор-3-метил-3-(6-метил-2-пиридил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 90)



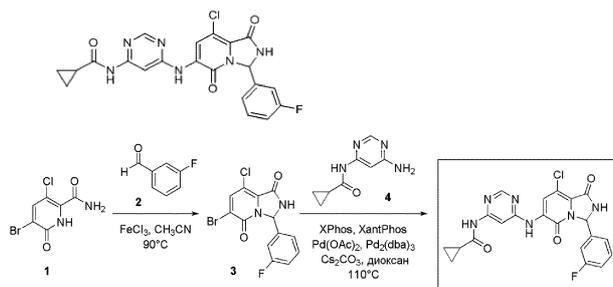
Синтез 6-бром-8-хлор-3-метил-3-(6-метил-2-пиридил)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Коричневое твердое вещество; выход: 0,41 г, 56%; МС (ИЭР) m/z 370 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,28 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

Синтез 8-хлор-3-метил-3-(6-метил-2-пиридил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 90).

Синтез соединения 90 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,15 г, 48%; МС (ИЭР) m/z 383,37 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,00 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,39 (д, $J=11,92$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J=7,78$ Гц, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Пример 91. Синтез N-[6-[[8-хлор-3-(3-фторфенил)-1,5-диоксо-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 91)



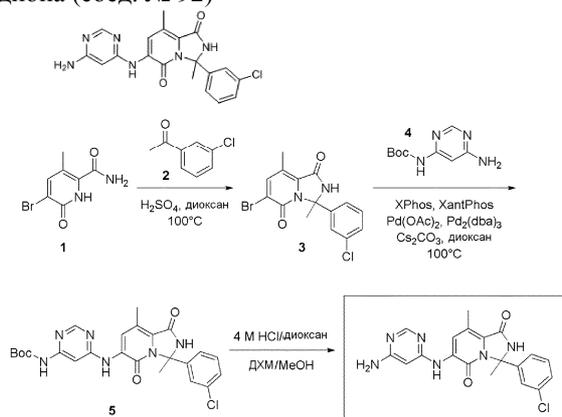
Синтез 6-бром-8-хлор-3-(3-фторфенил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Смесь 5-бром-3-хлор-6-оксо-1H-пиридин-2-карбоксамид (1, 0,4 г, 1,59 ммоль), 3-фторбензальдегида (2, 0,69 г, 5,57 ммоль), ацетонитрила (15 мл) и хлорида железа(III) (1,81 г, 11,13 ммоль) в герметично закрытой пробирке нагревают при 90°C в течение 16 ч. Как только ТСХ покажет полный расход исходного материала, смесь охлаждают и фильтруют через слой целита. Целит промывают ацетонитрилом, и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают флэш-хроматографии на колонке, элюируя 35% этилацетатом в гексане. Желаемые фракции собирают, концентрируют и сушат в высоком вакууме с получением 6-бром-8-хлор-3-(3-фторфенил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,35 г, 61%; МС (ИЭР) m/z 357,20 $[M+1]^+$.

Синтез N-[6-[[8-хлор-3-(3-фторфенил)-1,5-диоксо-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 91).

Синтез соединения 91 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 46 мг, 18%. МС (ИЭР) m/z 455,33 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,89 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 2,00 (т, $J=5,68$ Гц, 1H), 0,81 (м, 4H).

Пример 92. Синтез 6-[[6-аминопиримидин-4-ил]амино]-3-(3-хлорфенил)-3,8-диметил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 92)



Синтез 6-бром-3-(3-хлорфенил)-3,8-диметил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Кремовое твердое вещество; выход: 0,25 г, 39%; МС (ИЭР) m/z 397,23 $[M+1]^+$.

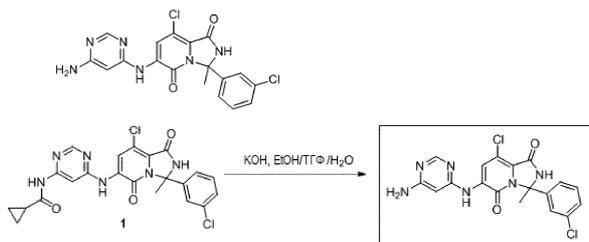
Синтез трет-бутил N-[6-[[3-(3-хлорфенил)-3,8-диметил-1,5-диоксо-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]амино]пиримидин-4-ил]карбамата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое полутвердое вещество; выход: 0,26 г, 31%; МС (ИЭР) m/z 497,06 $[M+1]^+$.

Синтез 6-[[6-аминопиримидин-4-ил]амино]-3-(3-хлорфенил)-3,8-диметил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 92).

Синтез соединения 92 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,077 г, 37%; МС (ИЭР) m/z 397,13 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,80 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,41 (м, 3H), 7,27 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,50 (с, 2H), 6,10 (с, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

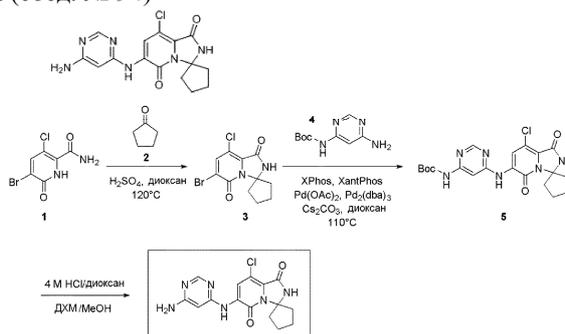
Пример 93. Синтез 6-[[6-аминопиримидин-4-ил]амино]-8-хлор-3-(3-хлорфенил)-3-метил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 93)



Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-3-(3-хлорфенил)-3-метил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 93).

Синтез соединения 93 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Желтое твердое вещество; выход: 0,17 г, 57%; МС (ИЭР) m/z 417,08 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,55 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,39-7,35 (м, 3H), 6,08 (с, 1H), 2,17 (с, 3H).

Пример 94. Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (соед. № 94)



Синтез 6-бром-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 380 мг; 60%; МС (ИЭР) m/z 315,06 $[M-1]^+$.

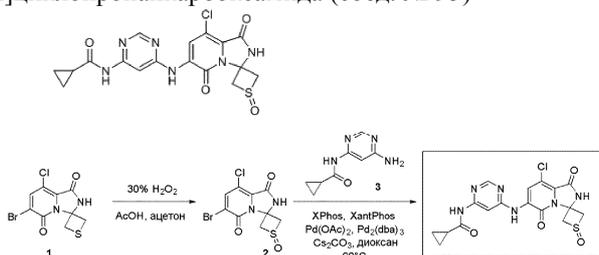
Синтез трет-бутил N-[6-[(8-хлор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]карбамата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,30 г, 71%. МС (ИЭР) m/z 447,03 $[M+1]^+$.

Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (соед. № 94).

Синтез соединения 94 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,07 г, 45%. МС (ИЭР) m/z 347,14 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,04 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,85 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 2,77 (с, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,77 (м, 4H).

Пример 95. Синтез N-[6-[(8-хлор-1,1',5-триоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-тиэтан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 95)



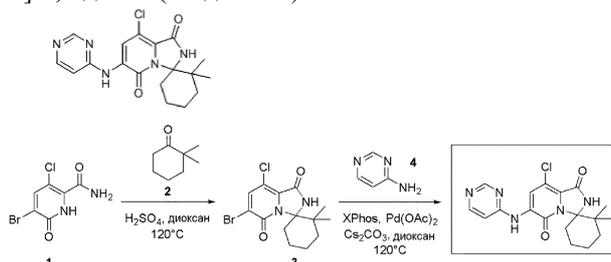
Синтез 6-бром-8-хлор-1'-оксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-тиэтан]-1,5-диона (2).

30% раствор перекиси водорода (0,53 г, 15,55 ммоль) добавляют по каплям к 6-бром-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-тиэтан]-1,5-диону (1, 1,0 г, 3,11 ммоль), растворенному в ацетоне (15 мл). Добавляют уксусную кислоту (18,66 мг, 0,31 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После того как ТСХ покажет полный расход исходных материалов, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Твердые вещества промывают диэтиловым эфиром и дихлорметаном. Твердые вещества фильтруют и сушат в вакууме с получением 6-бром-8-хлор-1'-оксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-тиэтан]-1,5-диона (2) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 0,4 г, 38%; МС (ИЭР) m/z 335 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,32 (с, 1H), 4,62 (д, J=12 Гц, 2H), 3,54 (д, J=16 Гц, 2H).

Синтез N-[6-[(8-хлор-1,1',5-триоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-тиэтан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (соед. № 95).

Синтез соединения 95 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,08 г, 24%; МС (ИЭР) m/z 435,4 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,91 (шс, 1H), 10,45-10,32 (м, 1H), 8,76 (шс, 1H), 8,59 (шс, 1H), 8,04 (шс, 1H), 4,66-4,63 (м, 2H), 3,59-3,56 (м, 2H), 2,01 (шс, 1H), 0,84 (с, 4H).

Пример 96. Синтез 8-хлор-1',1'-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,2'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 96)



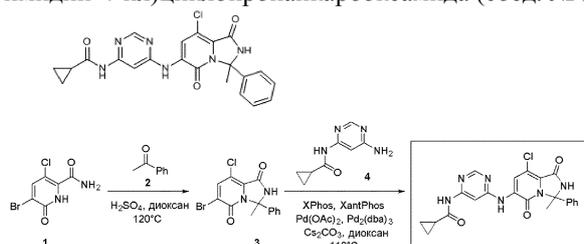
Синтез 6-бром-8-хлор-1',1'-диметилспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,2'-циклогексан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 0,41 г, 57%; МС (ИЭР) m/z 360,8 $[M+1]^+$.

Синтез 8-хлор-1',1'-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,2'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 96).

Синтез соединения 96 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 25 мг, 10%; МС (ИЭР) m/z 374,19 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,98 (шс, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,43 (д, $J=4$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=4$ Гц, 1H), 3,61-3,50 (м, 1H), 1,75-1,36 (м, 7H), 1,25 (с, 3H), 0,64 (с, 3H).

Пример 97. Синтез N-(6-((8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-фенил-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (соед. № 97)



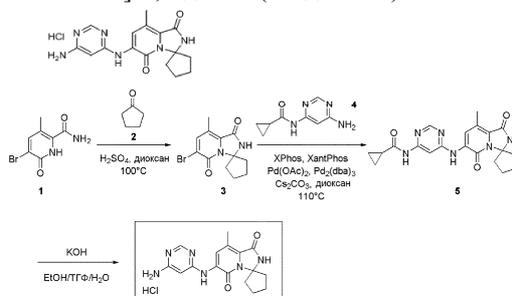
Синтез 6-бром-8-хлор-3-метил-3-фенил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Зеленое твердое вещество; выход: 525 мг, 75%; МС (ИЭР) m/z 353,21 $[M+1]^+$.

Синтез N-[6-[(8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-3-фенил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (соед. № 91).

Синтез соединения 97 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Светло-желтое твердое вещество; выход: 97 мг, 15%. МС (ИЭР) m/z 451,13 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,89 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,39 (с, 5H), 2,24 (с, 3H), 1,99 (с, 1H), 0,81 (с, 4H).

Пример 98. Синтез гидрохлорида 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-метилспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (соед. № 98)



Синтез 6-бром-8-метилспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 1,8 г, 70%; МС (ИЭР) m/z 297,15 $[M+1]^+$.

Синтез N-[6-[(8-метил-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамида (5).

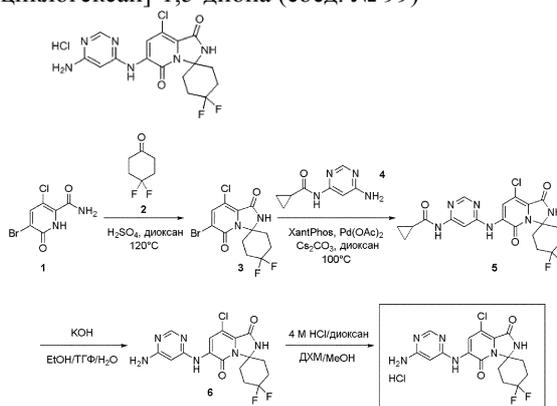
Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего прото-

кола метода Н. Белое твердое вещество; выход: 1,30 г, 58%; МС (ИЭР) m/z 395,37 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,86 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,51 (д, $J=15,96$ Гц, 2H), 7,86 (с, 1H), 2,81 (м, 2H), 2,45 (м, 3H), 2,09 (м, 3H), 1,82 (м, 2H), 1,67 (м, 2H), 0,72 (м, 4H).

Синтез гидрохлорида 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-метилспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклопентан]-1,5-диона (соед. № 98).

Синтез соединения 98 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Белое твердое вещество; выход: 0,76 г, 87%; МС (ИЭР) m/z 327,49 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,02 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,88 (с, 2H), 6,39 (с, 1H), 2,77 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,96 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 1,70 (м, 2H).

Пример 99. Синтез гидрохлорида 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-4',4'-дифторспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 99)



Синтез 6-бром-8-хлор-4',4'-дифторспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 5,9 г, 80%; МС (ИЭР) m/z 364,92 $[M-1]^+$.

Синтез N-[(6-[(8-хлор-4',4'-дифтор-1,5-диоксо-спиро[2H-имидазо[1,5'-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид] (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 4,71 г, 63%; МС (ИЭР) m/z 465,38 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 3,32 (м, 2H), 2,24 (м, 4H), 2,02 (м, 1H), 1,71 (м, 2H), 0,64 (м, 4H).

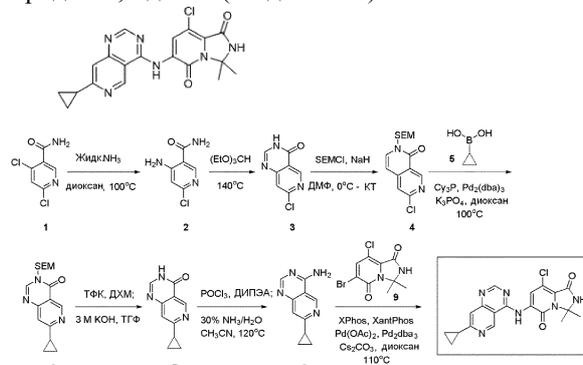
Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-4',4'-дифторспиро[2H-имидазо[1,5'-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (6).

Синтез промежуточного соединения 6 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,35 г, 41%; МС (ИЭР) m/z 397,33 $[M+1]^+$.

Синтез гидрохлорида 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-4',4'-дифторспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 99).

Синтез соединения 99 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,66 г, 92%; МС (ИЭР) m/z 397,17 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,56 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,89 (с, 2H), 6,52 (с, 1H), 3,22 (м, 2H), 2,21 (м, 4H), 1,74 (д, $J=12,12$ Гц, 2H).

Пример 100. Синтез 8-хлор-6-((7-циклопропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-3,3-диметил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 100)



Синтез 4-амино-6-хлорпиридин-3-карбоксамид (2).

К хорошо перемешиваемому раствору 4,6-дихлорпиридин-3-карбоксамид (11,0 г, 57,59 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в стальной бомбе добавляют жидкий аммиак (50 мл, 57,59 ммоль).

Стальную бомбу закрывают и нагревают реакционную смесь до 100°C в течение 9 ч. Развитие реак-

ции замещения отслеживают ТСХ и ЖХМС. После завершения полученное твердое вещество фильтруют. Фильтрат также концентрируют, так как он тоже содержит 50% продукта. Объединенные твердые вещества сушат в вакууме с получением 4-амино-6-хлорпиридин-3-карбоксамид (2) в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 10,6 г, неочищенный, 47%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,65 (с, 1H).

Синтез 7-хлор-3Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-она (3).

4-Амино-6-хлорпиридин-3-карбоксамид (2, 4,5 г, 26,23 ммоль) добавляют в пробирку под давлением и добавляют триэтилортоформиат (30 мл). Реакционный сосуд герметично закрывают и нагревают до 140°C в течение 11 ч. После завершения циклизации реакцию смесь концентрируют при пониженном давлении, и к полученному твердому веществу добавляют диэтиловый эфир. Твердые вещества фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакууме с получением 7-хлор-3Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-она (3) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 181,90 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез 7-хлор-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-она (4).

В высушенной круглодонной колбе в атмосфере N_2 добавляют 7-хлор-3Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-он (3, 9,0 г, 49,56 ммоль) к диметилформамиду (50 мл). Раствор перемешивают при 0°C и добавляют гидрид натрия (1,78 г, 74,35 ммоль) порциями в течение более 10 мин. Анионную суспензию перемешивают в течение 1 ч при 0°C, затем добавляют хлорид 2-(триметилсилил)этоксиметила (12,4 г, 74,35 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. После полного расхода исходного материала по ТСХ реакцию смесь гасят льдом. Твердое вещество выпадает в осадок. Его фильтруют и промывают избытком *n*-пентана. Твердые вещества сушат в вакууме с получением 7-хлор-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-она (4) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 9,1 г, 59%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,17 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 3,65 (т, $J=16$ Гц, 2H), 0,90 (т, $J=16$ Гц, 2H), -0,03 (с, 9H).

Синтез 7-циклопропил-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-она (6).

Синтез промежуточного соединения 6 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода G. Желтая жидкость; выход: 2,1 г, 52%; МС (ИЭР) m/z 319 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,16 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,63-3,59 (м, 2H), 2,32-2,26 (м, 1H) 1,07-1,05 (м, 4H), 0,89 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 0,04 (с, 9H).

Синтез 7-циклопропил-3Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-она (7).

К 7-циклопропил-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ону (6, 2,0 г, 6,3 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляют 20% раствор трифторуксусной кислоты в дихлорметане (10 мл, 6,3 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 ч. После завершения снятия защиты, показанного ТСХ, реакцию смесь концентрируют, помещают в дихлорметан и концентрируют. Этот процесс повторяют 2-3 раза. Тетрагидрофуран (20 мл) добавляют к неочищенному остатку и охлаждают до 0°C. 3 М раствор гидроксида калия (10 мл, 6,3 ммоль) добавляют к раствору, доводя pH до 9-10. Суспензию перемешивают в течение 6-7 ч. Реакционную смесь концентрируют, остаток разбавляют 10% метанолом в дихлорметане и органические слои промывают 10 мл воды и 10 мл насыщенного раствора соли. Органические слои отделяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха с получением 7-циклопропил-3Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-она (7) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 1,00 г, 85%; МС (ИЭР) m/z 188,18 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,57 (шс, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 2,27 (шс, 1H), 1,03 (шс, 4H).

Синтез 7-циклопропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (8).

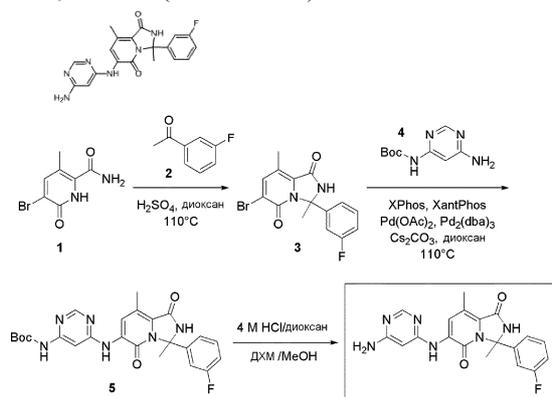
К 7-циклопропил-3Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ону (7, 1,0 г, 5,34 ммоль) в круглодонной колбе в атмосфере азота добавляют *N,N*-диизопропилэтиламин (9,45 мл, 53,42 ммоль) при 0°C. К перемешиваемой смеси медленно добавляют оксихлорид фосфора(V) (7,48 мл, 80,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2-3 ч до получения прозрачного раствора. Раствор концентрируют при пониженном давлении в инертных условиях, помещают в избыток толуола и повторно концентрируют. Этот процесс повторяют несколько раз. Остаток растворяют в ацетонитриле, туда добавляют 30% водный аммиак (30 мл). Смесь нагревают до 120°C в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь разбавляют 10% метанолом в дихлорметане и экстрагируют из водного аммиака. Органические слои отделяют, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный остаток промывают метанолом. Полученное твердое вещество сушат с получением 7-циклопропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (8) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 0,60 г, 60%; МС (ИЭР) m/z 375,8 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,34 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,26-7,99 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 1,75 (с, 1H), 1,01-0,84 (с, 4H).

Синтез 8-хлор-6-[(7-циклопропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-3,3-диметил-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 100).

Синтез соединения 100 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода H. Бледно-желтое твердое вещество; выход: 0,37 г, 58%; МС (ИЭР) m/z 397,48 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,46 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 2,32-2,29 (м, 1H), 1,82 (с, 6H), 1,08-1,02 (м,

4Н).

Пример 101. Синтез 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-(3-фторфенил)-3,8-диметил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 101)



Синтез 6-бром-3-(3-фторфенил)-3,8-диметил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Желтое твердое вещество; выход: 0,35 г, 46%; МС (ИЭР) m/z : 351,17 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,17 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 7,42 (м, 1Н), 7,21 (м, 2Н), 7,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 2,43 (с, 3Н), 2,1 (с, 3Н).

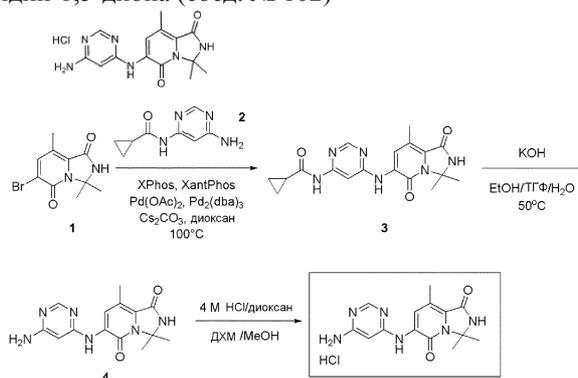
Синтез трет-бутил (6-((3-(3-фторфенил)-3,8-диметил-1,5-диоксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,15 г, 34%; МС (ИЭР) m/z : 481,47 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,0-9,80 (шс, 2Н), 9,01 (шс, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,43 (с, 1Н), 7,52 (с, 1Н), 7,38 (м, 1Н), 7,10-7,22 (м, 3Н), 2,43 (с, 3Н), 2,16 (с, 3Н), 1,46 (с, 9Н).

Синтез 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-(3-фторфенил)-3,8-диметил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 101).

Синтез соединения 101 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Беловатое твердое вещество; выход: 0,09 г, 76%; МС (ИЭР) m/z : 381,50 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,82 (с, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,42 (м, 1Н), 7,25-7,10 (м, 3Н), 6,54 (шс, 2Н), 6,10 (с, 1Н), 2,47 (с, 3Н), 2,20 (с, 3Н).

Пример 102. Синтез гидрохлорида 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3,3,8-триметил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 102)



Синтез N-(6-((3,3,8-триметил-1,5-диоксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,85 г, 50%; МС (ИЭР) m/z : 369,0 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,86 (с, 1Н), 9,52 (с, 1Н), 9,16 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 5,75 (с, 1Н), 2,42 (с, 3Н), 2,02 (м, 1Н), 1,77 (с, 6Н), 0,88-0,80 (м, 4Н).

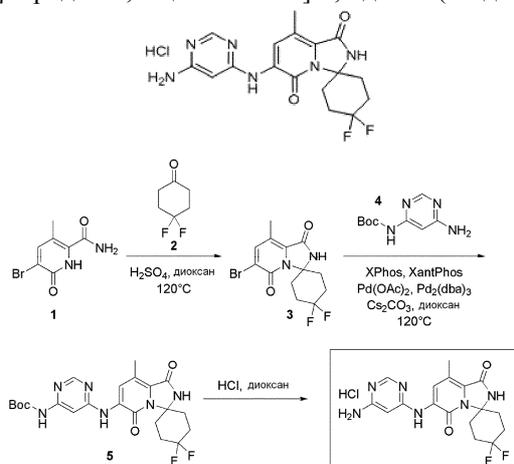
Синтез 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3,3,8-триметил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Желтое твердое вещество; выход: 0,55 г, 80%; МС (ИЭР) m/z : 301,29 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,46 (с, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 6,53 (шс, 2Н), 6,16 (с, 1Н), 2,40 (с, 3Н), 1,77 (с, 6Н).

Синтез гидрохлорида 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3,3,8-триметил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 102).

Синтез соединения 102 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,60 г, 97%; МС (ИЭР) m/z 301,25 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,71 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,95-7,70 (шс, 2H), 6,39 (с, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,77 (с, 6H).

Пример 103. Синтез гидрохлорида 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-4',4'-дифтор-8-метилспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 103)



Синтез 6-бром-4',4'-дифтор-8-метилспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 1,2 г, 53%; МС (ИЭР) m/z 346,99 $[M+1]^+$.

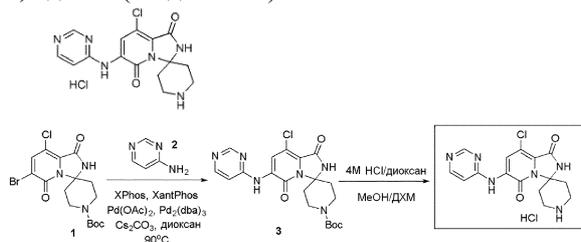
Синтез трет-бутил N-[6-[(4',4'-дифтор-8-метил-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]карбамата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,8 г, 58%; МС (ИЭР) m/z 477,48 $[M+1]^+$.

Синтез гидрохлорида 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-4',4'-дифтор-8-метилспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 103).

Синтез соединения 103 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода D. Желтое твердое вещество; выход: 0,75 г, 97%; МС (ИЭР) m/z 377,40 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,40 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,87 (шс, 2H), 6,40 (с, 1H), 3,30 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,32-2,29 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 3H), 1,65 (м, 2H).

Пример 104. Синтез гидрохлорида 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 104)



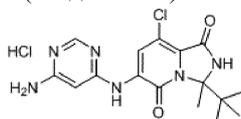
Синтез трет-бутил 8-хлор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3).

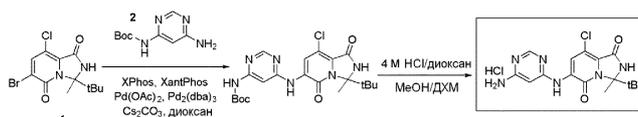
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,8 г, 52%; МС (ИЭР) m/z 447 $[M+1]^+$.

Синтез гидрохлорид 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 104).

Синтез соединения 104 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Бледно-желтое твердое вещество; выход: 0,6 г, 93%; МС (ИЭР) m/z 347,37 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,69 (с, 1H), 10,52 (шс, 1H), 9,46 (м, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,52 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,50-3,45 (м, 2H), 3,36-3,12 (м, 4H), 1,91-1,86 (м, 2H).

Пример 105. Синтез гидрохлорида 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-3-трет-бутил-8-хлор-3-метил-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 105)





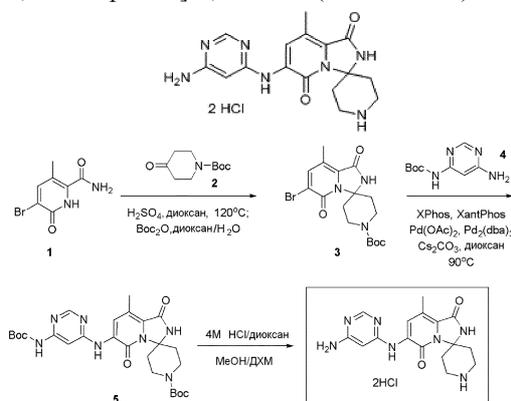
Синтез трет-бутил N-[6-[(3-трет-бутил-8-хлор-3-метил-1,5-диоксо-2H-имидазо[1,5-а]пиримидин-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]карбамата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,21 г, 50%; МС (ИЭР) m/z 431,39 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,04 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 1,92 (с, 3H), 1,48 (с, 9H), 0,99 (с, 9H).

Синтез гидрохлорида 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-3-трет-бутил-8-хлор-3-метил-2H-имидазо[1,5-а]пиримидин-1,5-диона (соед. № 105).

Синтез соединения 105 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,08 г, 54%; МС (ИЭР) m/z 363,46 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,82 (с, 2H), 8,51 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,89 (шс, 2H), 6,54 (с, 1H), 1,92 (с, 3H), 0,99 (с, 9H).

Пример 106. Синтез дигидрохлорид 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиримидин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 106)



Синтез трет-бутил 6-бром-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиримидин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода E. Беловатое твердое вещество; выход: 1,7 г, 43%; МС (ИЭР) m/z 409,9 $[M-1]^-$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,57 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 4,03 (шс, 2H), 3,56 (шс, 1H), 3,11 (шс, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

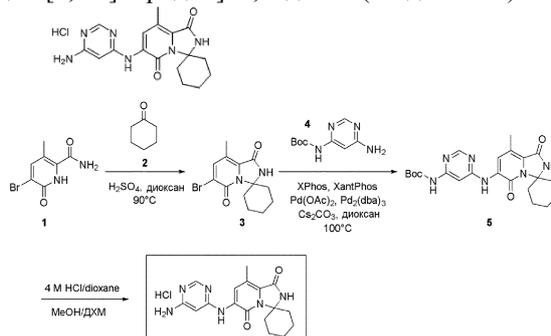
Синтез трет-бутил 6-((6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиримидин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 1,6 г, 60%; МС (ИЭР) m/z 542,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,27 (шс, 1H), 9,98 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,50-8,45 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 4,05 (шс, 1H), 3,32 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,43 (с, 9H).

Синтез дигидрохлорида 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиримидин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 106).

Синтез соединения 106 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Бледно-желтое твердое вещество; выход: 1,02 г, 83%; МС (ИЭР) m/z 342,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,42 (шс, 1H), 9,55 (шс, 1H), 9,24 (шс, 1H), 8,78 (шс, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,58 (шс, 2H), 6,37 (с, 1H), 3,48-3,40 (м, 2H), 3,40-3,28 (м, 2H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,73 (м, 2H).

Пример 107. Синтез гидрохлорида 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиримидин]-1',5'-диона (соед. № 107)



Синтез 6'-бром-8'-метил-2Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 2,4 г, 71%; МС (ИЭР) m/z 311,18 $[M+1]^+$.

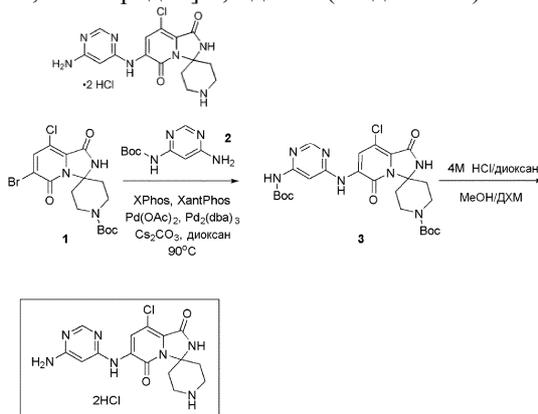
Синтез трет-бутил 6-((8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 2,10 г, 30%.

Синтез гидрохлорида 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 107).

Синтез соединения 107 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Беловатое твердое вещество; выход: 0,55 г, 64%; МС (ИЭР) m/z 341,50; $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,20 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (шс, 2H), 6,39 (с, 1H), 3,00-2,90 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,80-1,60 (м, 5H), 1,42 (д, $J=12$ Гц, 2H), 1,25-1,12 (м, 1H).

Пример 108. Синтез дигидрохлорида 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диола (соед. № 108)



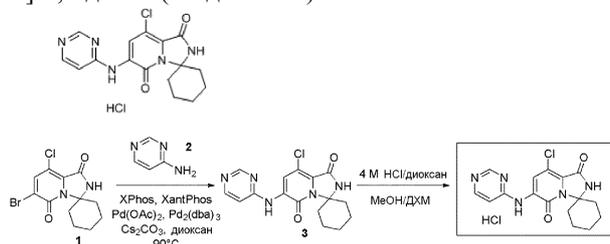
Синтез трет-бутил 6-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]амино]-8-хлор-1,5-диоксоспиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 1,6 г, 54%; МС (ИЭР) m/z 562,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,47 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 4,09 (шс, 1H), 3,33 (м, 4H), 1,74 (шс, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,43 (с, 9H).

Синтез дигидрохлорид 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диола (соед. № 108).

Синтез соединения 108 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Бледно-желтое твердое вещество; выход: 0,8 г, 96%; МС (ИЭР) m/z 362,16 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,64 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 9,49-9,46 (м, 1H), 9,01-8,98 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,91 (шс, 2H), 6,54 (с, 1H), 3,54-3,47 (м, 2H), 3,38-3,18 (м, 4H), 1,88-1,85 (м, 2H).

Пример 109. Синтез гидрохлорида 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диола (соед. № 109)



Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диола (3).

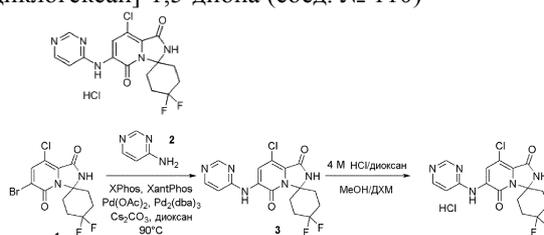
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 0,8 г, 64%; МС (ИЭР) m/z 346,04 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,32 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,43 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,9 (т, $J=9,2$ Гц, 2H), 1,65-1,54 (м, 6H), 1,25-1,23 (м, 2H).

Синтез гидрохлорид 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диола (соед. № 109).

Синтез соединения 109 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,6 г, 77%; МС (ИЭР) m/z 346,04 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,41 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 9,0 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,48 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=6,4$ Гц,

1H), 2,9 (т, J=9,2 Гц, 2H), 1,78-1,54 (м, 6H), 1,23-1,27 (м, 2H).

Пример 110. Синтез гидрохлорида 8-хлор-4',4'-дифтор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 110)



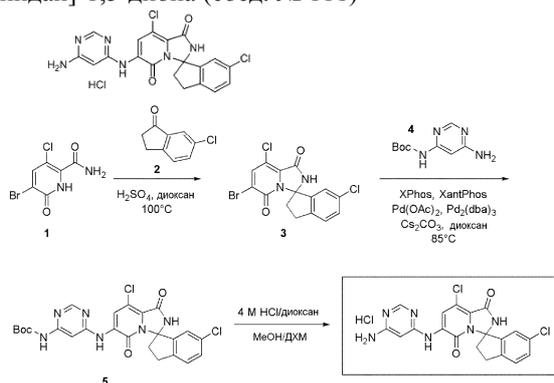
Синтез 8-хлор-4',4'-дифтор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,85 г, 35%; МС (ИЭР) m/z 382,36 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,51 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,80-8,84 (м, 2H), 8,44 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=6,4,0 Гц, 1H), 3,34-3,17 (м, 2H), 2,32-2,17 (м, 4H), 1,76-1,72 (м, 2H).

Синтез гидрохлорида 8-хлор-4',4'-дифтор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 110).

Синтез соединения 110 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,81 г, 87%; МС (ИЭР) m/z 382,4 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,64 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,35-2,15 (м, 4H), 1,80-1,72 (м, 2H).

Пример 111. Синтез гидрохлорида 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-6',8-дихлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-индан]-1,5-диона (соед. № 111)



Синтез 6-бром-6',8-дихлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-индан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,52 г, 35%; МС (ИЭР) m/z 399,23 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,35 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,39 (м, 3H), 3,23 (м, 1H), 3,08 (м, 2H), 2,43 (м, 1H).

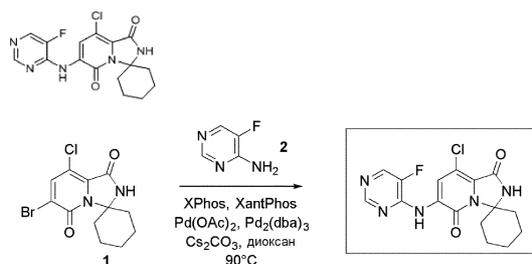
Синтез трет-бутил N-[6-[(6',8-дихлор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-индан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]карбамата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 0,38 г, 56%; МС (ИЭР) m/z 529,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,07 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,37 (м, 3H), 3,10 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

Синтез гидрохлорида 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-6',8-дихлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-индан]-1,5-диона (соед. № 111).

Синтез соединения 111 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Бледно-желтое твердое вещество; выход: 0,17 г, 55%; МС (ИЭР) m/z 429,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,18 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,91 (шс, 2H), 7,38 (м, 3H), 6,42 (с, 1H), 3,30 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,47 (м, 1H).

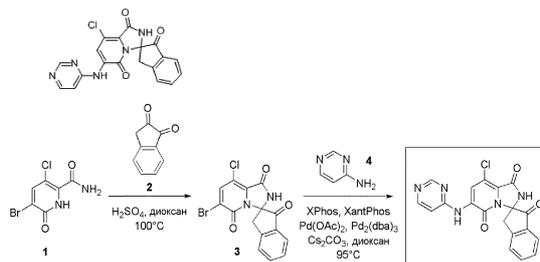
Пример 112. Синтез 8-хлор-6-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 112)



Синтез 8-хлор-6-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 112).

Синтез соединения 112 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,14 г, 43%; МС (ИЭР) m/z 364,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,41 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,62 (с, 2H), 8,54 (с, 1H), 2,95-2,87 (м, 2H), 1,80-1,54 (м, 7H), 1,30-1,18 (м, 1H).

Пример 113. Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,2'-индан]-1,1',5-триона (соед. № 113)



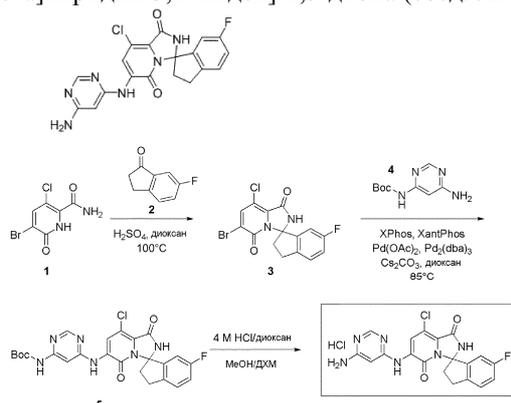
Синтез 6-бром-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,2'-индан]-1,1',5-триона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Коричневое твердое вещество; выход: 0,12 г, 28%; МС (ИЭР) m/z 378,94 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,40 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88-7,81 (м, 2H), 7,70 (д, $J=7,32$, 1H), 7,57 (т, $J=7,36$, 1H), 4,12 (д, $J=18,32$, 1H), 3,43 (д, $J=18,08$, 1H).

Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,2'-индан]-1,1',5-триона (соед. № 113).

Синтез соединения 113 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,065 г, 26%; МС (ИЭР) m/z 394,06 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,05 (шс, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,85 (с, 2H), 8,41 (д, $J=5,68$ Гц, 1H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,69 (д, $J=7,44$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=7,44$, 1H), 7,30 (д, $J=5,92$ Гц, 1H), 4,15 (д, $J=18,2$ Гц, 1H), 3,50 (д, $J=18,44$ Гц, 1H).

Пример 114. Синтез гидрохлорида 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-6'-фтор-2',3'-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-инден]-1,5-диона (соед. № 114)



Синтез 6-бром-8-хлор-6'-фтор-2',3'-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-инден]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Белое твердое вещество; выход: 0,46 г, 32%; МС (ИЭР) m/z 381,19 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,37 (с, 1H), 8,31-8,28 (с, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 2H), 3,22 (м, 1H), 3,06-2,97 (м, 2H), 2,42-2,35 (м, 1H).

Синтез трет-бутил (6-((8-хлор-6'-фтор-1,5-диоксо-1,2',3',5-тетрагидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-инден]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамата (5).

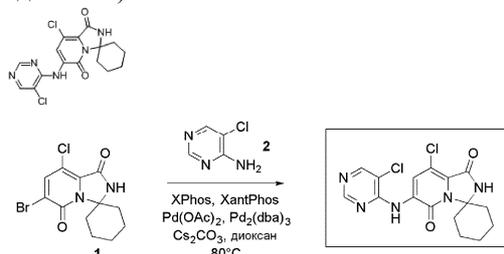
Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 320 мг, 53%; МС (ИЭР) m/z 513,35 $[M+1]^+$.

Синтез гидрохлорида 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-6'-фтор-2',3'-дигидро-2H-

спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-инден]-1,5-диона (соед. № 114).

Синтез соединения 114 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,089 г, 37%; МС (ИЭР) m/z 413,32 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,16 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,49-8,46 (д, 2H), 7,86-7,69 (шс, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,31-3,35 (м, 2H), 3,17-2,96 (м, 2H).

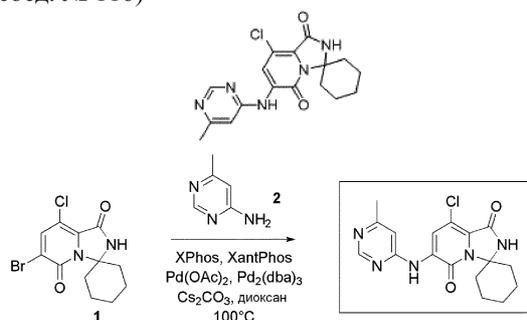
Пример 115. Синтез 8-хлор-6-[(5-хлорпиримидин-4-ил)амино]спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 115)



Синтез 8-хлор-6-[(5-хлорпиримидин-4-ил)амино]спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 115).

Синтез соединения 115 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода H. Желтое твердое вещество; выход: 75 мг, 13%; МС (ИЭР) m/z 380,23 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,44 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 2,93-2,88 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,65-1,61 (м, 3H), 1,57-1,57 (м, 2H), 1,04-1,02 (м, 1H).

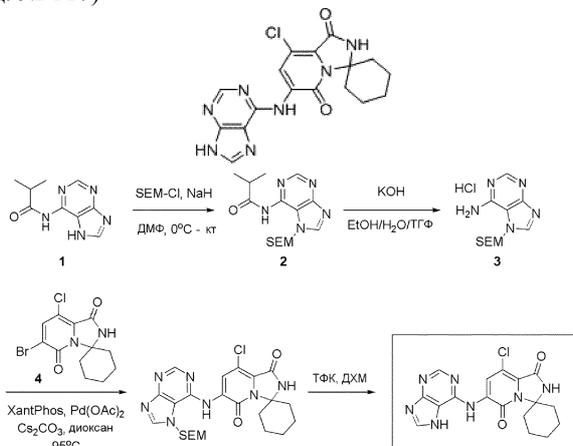
Пример 116. Синтез 8-хлор-6-[(6-метилпиримидин-4-ил)амино]спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 116)



Синтез 8-хлор-6-[(6-метилпиримидин-4-ил)амино]спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 116).

Синтез соединения 116 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода H. Желтое твердое вещество; выход: 190 мг, 58%; МС (ИЭР) m/z 359,81 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,29 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 2,98-2,91 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,67-1,58 (м, 3H), 1,55-1,52 (м, 2H), 1,26-1,19 (м, 1H).

Пример 117. Синтез 6'-((7H-пурин-6-ил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 117)



Синтез N-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пурин-6-ил)изобутирамид (2).

К перемешиваемому раствору 2-метил-N-(7H-пурин-6-ил)пропанамида (1, 5 г, 24,36 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) порциями добавляют гидрид натрия (0,88 г, 36,55 ммоль) в течение 10 мин при 0°C. Полученную суспензию перемешивают в течение 10 мин при 0°C, затем добавляют хлорид 2-(триметилсилил)этоксиметила (4,87 г, 29,24 ммоль) медленно при 0°C в атмосфере азота. Реакционную

смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония, и продукт экстрагируют дихлорметаном (2×50 мл). Органические вещества затем отделяют, сушат (сульфат магния) и концентрируют досуха в вакууме, и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией, элюируя 2% метанолом в дихлорметане. Концентрация желаемых фракций дает 2-метил-N-[7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-ил]пропанамид (2) в виде белого твердого вещества. Выход: 2 г, 24%.

Синтез гидрохлорида 7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пурин-6-амин (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Белое твердое вещество; выход: 3,0 г, 73%; МС (ИЭР) m/z 266, 31 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,26 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,26 (шс, 2H), 5,50 (с, 2H), 3,52 (т, $J=1,56$ Гц, 2H), 0,835 (т, $J=1,56$ Гц, 2H), 0,088 (с, 9H).

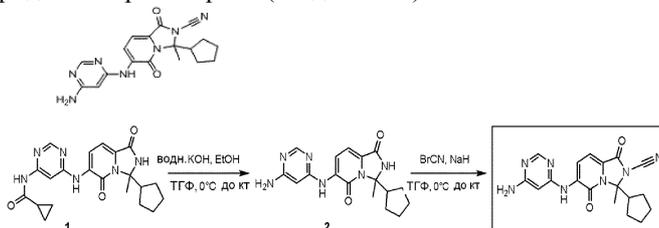
Синтез 8'-хлор-6'-((7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пурин-6-ил)амино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,10 г, 26%; МС (ИЭР) m/z 516,44 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,42 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 5,74 (с, 2H), 3,61 (т, $J=1,6$ Гц, 2H), 0,852 (т, $J=1,64$ Гц, 2H), 0,081 (с, 9H).

Синтез 6'-((7Н-пурин-6-ил)амино)-8'-хлор-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 117).

8-Хлор-6-[[7-(2-триметилсилилэтокси)пурин-6-ил]амино]спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-дион (5, 0,6 г, 1,2 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл) в колбе и по каплям добавляют трифторуксусную кислоту (1,36 г, 11,95 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После завершения растворитель выпаривают при пониженном давлении, и неочищенный продукт подщелачивают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до рН 8 и экстрагируют дихлорметаном (2×50 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на колонке, элюируя 2,5% метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрируют досуха в вакууме с получением 8-хлор-6-((7Н-пурин-6-иламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 117) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,06 г, 13%; МС (ИЭР) m/z 386,39 $[M+1]^+$; 1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,43 (м, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 2,94 (т, $J=2,32$ Гц, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,63 (м, 3H), 1,57 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,23 (м, 1H).

Пример 118. Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-3-циклопентил-3-метил-1,5-диоксиимидазо[1,5-а]пиридин-2-карбонитрила (соед. № 118)



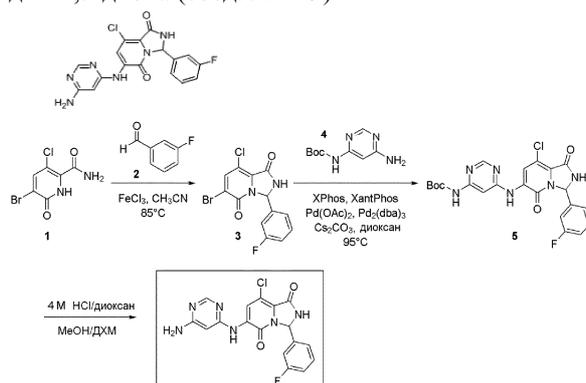
Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-3-циклопентил-3-метил-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (2).

Синтез промежуточного соединения 2 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Желтое твердое вещество; выход: 0,36 г, 71%; МС (ИЭР) m/z 341,16 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,61 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,57 (д, $J=7,64$, 1H), 8,15 (с, 1H), 6,80 (д, $J=7,68$, 1H), 6,51 (с, 2H), 6,16 (с, 1H), 3,4 (м, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,63-1,41 (м, 5H), 1,1 (м, 1H), 0,87-0,75 (м, 2H).

Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-3-циклопентил-3-метил-1,5-диоксиимидазо[1,5-а]пиридин-2-карбонитрила (соед. № 118).

В двугорлой круглодонной колбе 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-3-циклопентил-3-метил-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-дион (2, 0,28 г, 0,82 ммоль) помещают в сухой тетрагидрофуран (15 мл). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и порциями добавляют гидрид натрия (164 мг, 4,11 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин при комнатной температуре добавляют бромистый циан (436 мг, 4,11 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. концентрируют с получением неочищенной массы. Эту неочищенную массу очищают флэш-хроматографией, элюируя 2% метанола в дихлорметане. Соединение промывают пентаном и сушат в вакууме с получением 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-3-циклопентил-3-метил-1,5-диоксиимидазо[1,5-а]пиридин-2-карбонитрила (соед. № 118) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,018 г, 6%; МС (ИЭР) m/z 366,16 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,08 (с, 1H), 8,71 (д, $J=7,84$, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,28 (д, $J=7,96$, 1H), 6,65 (с, 2H), 6,29 (с, 1H), 3,49-3,43 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,94 (м, 1H), 1,7-1,58 (м, 4H), 1,48 (м, 1H), 1,23 (м, 1H), 1,06-1,02 (м, 1H).

Пример 119. Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-3-(3-фторфенил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 119)



Синтез 6-бром-8-хлор-3-(3-фторфенил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

К суспензии 5-бром-3-хлор-6-оксо-1H-пиридин-2-карбоксиамида (1, 0,5 г, 1,99 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляют 3-фторбензальдегид (0,86 г, 6,96 ммоль) и хлорид железа (2,25 г, 13,92 ммоль) в пробирке. Пробирку затем герметично закрывают и нагревают реакционную массу до 85°C в течение 16 ч. После завершения реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через слой целита, промывают 5% метанолом в дихлорметане, затем концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт затем очищают хроматографией на колонке, элюируя 5% метанолом в дихлорметане с получением 8-хлор-3-(3-фторфенил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона в виде белого твердого вещества. Выход: 0,45 г, 63%; МС (ИЭР) m/z 256,17 $[M+1]^+$.

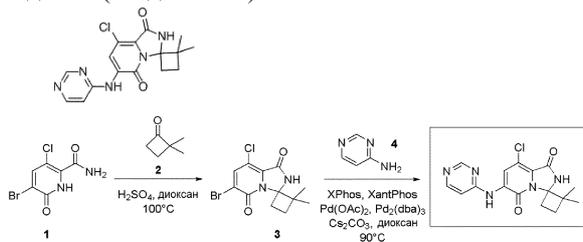
Синтез трет-бутил 6-((8-хлор-3-(3-фторфенил)-1,5-диоксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пиримидин-4-илкарбамата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,15 г, 33%; МС (ИЭР) m/z 487,43 $[M+1]^+$.

Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-3-(3-фторфенил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 119).

Синтез соединения 119 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Беловатое твердое вещество; выход: 0,012 г, 10%; МС (ИЭР) m/z 387,29 $[M]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,98 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,61 (с, 1H), 6,58 (с, 2H), 6,17 (с, 1H).

Пример 120. Синтез 8'-хлор-2,2-диметил-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклобутан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 120)



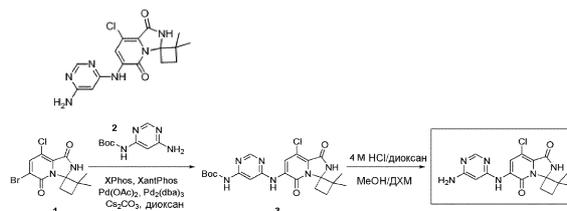
Синтез 6'-бром-8'-хлор-2,2-диметил-2'H-спиро[циклобутан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,51 г, 64%; МС (ИЭР) m/z 331,59 $[M+1]^+$.

Синтез 8'-хлор-2,2-диметил-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклобутан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 120).

Синтез соединения 120 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,12 г, 39%; МС (ИЭР) m/z 346,80 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,03 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,84 (д, $J=16,88$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=5,72$ Гц, 2H), 3,13-3,08 (м, $J=9,44$ Гц, 1H), 2,66-2,59 (м, $J=9,64$ Гц, 1H), 1,20 (с, 3H), 0,98 (с, 3H).

Пример 121. Синтез 6'-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2,2-диметил-2'H-спиро[циклобутан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дион (соед. № 121)



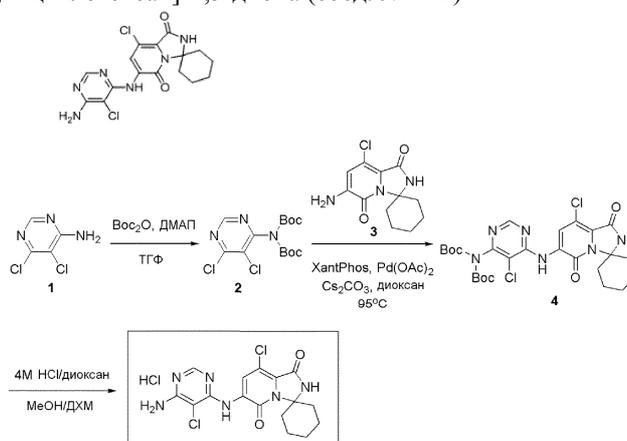
Синтез трет-бутил (6-((8'-хлор-2,2-диметил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклобутан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 0,31 г, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 461,90 $[M+1]^+$.

Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2,2-диметил-2'H-спиро[циклобутан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 121).

Синтез соединения 121 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,070 г, 30%; МС (ИЭР) m/z 361,92 $[M+1]^+$; 1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,94 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 6,61 (с, 2H), 3,12-3,05 (м, $J=2,48$ Гц, 1H), 2,66-2,58 (м, $J=5,4$ Гц, 1H), 1,55-1,50 (м, $J=3,0$ Гц, 1H), 1,19 (с, 3H), 0,96 (с, 3H).

Пример 122. Синтез гидрохлорида 6-[(6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино]-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 122)



Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(5,6-дихлорпиримидин-4-ил)карбамата (2).

Метод J.

К перемешиваемому раствору 5,6-дихлорпиримидин-4-амина (1, 3,0 г, 18,29 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляют 4-диметиламинопиридин (0,16 г, 1,31 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (8,77 г, 40,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После завершения отгоняют растворитель. Полученный остаток разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Органические слои затем отделяют и сушат (сульфат магния) и концентрируют досуха в вакууме с получением этил трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(5,6-дихлорпиримидин-4-ил)карбамата (2) в виде белого твердого вещества. Выход: 3,1 г, 47%; МС (ИЭР) m/z 364,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,04 (с, 1H), 1,40 (с, 18H).

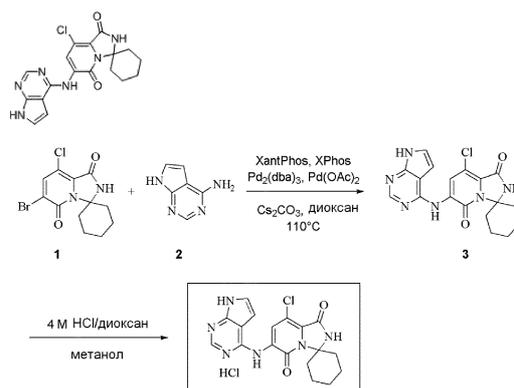
Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-хлор-6-[(8-хлор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]карбамата (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,10 г, 26%; МС (ИЭР) m/z 595,45 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,46 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 2,90 (м, 2H), 1,65 (м, 7H), 1,46 (с, 18H), 1,20 (м, 1H).

Синтез гидрохлорида 6-[(6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино]-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 122).

Синтез соединения 122 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,059 г, 81%; МС (ИЭР) m/z 395,35 $[M+1]^+$; 1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,35 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,23 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 2,91 (т, $J=2,28$, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,63 (м, 3H), 1,53 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,23 (м, 1H).

Пример 123. Синтез гидрохлорида 6'-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 123)



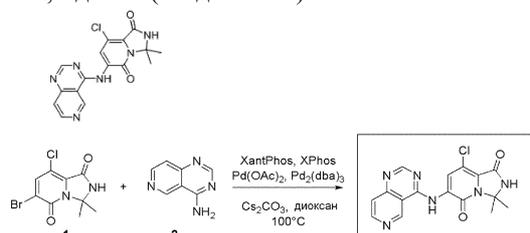
Синтез 6'-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,60 г, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 385,19 $[M+1]^+$.

Синтез гидрохлорида 6'-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 123).

К перемешиваемому раствору 8-хлор-6-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (3, 0,6 г, 1,56 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляют 4 М хлороводород в диоксане (4 мл) при охлаждении и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакцию массу фильтруют с применением спеченной воронки и промывают этанолом (10 мл). Полученное твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением гидрохлорида 8-хлор-6-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 123) в виде светло-желтого твердого вещества; выход: 0,21 г, 32%; МС (ИЭР) m/z 385,31 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,24 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 2,95 (т, $J=11,14$ Гц, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,62 (м, 5H), 1,22 (м, 1H).

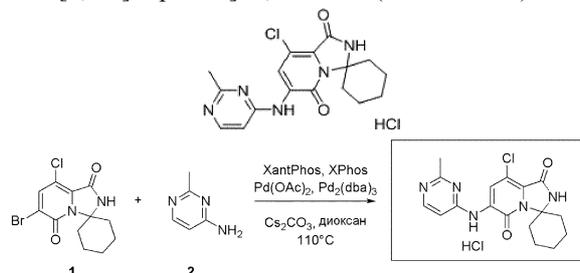
Пример 124. Синтез 8-хлор-3,3-диметил-6-(пиридо[4,3-d]пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 124)



Синтез 8-хлор-3,3-диметил-6-(пиридо[4,3-d]пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 124).

Синтез соединения 124 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,060 г, 16%; МС (ИЭР) m/z 357,77 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,91 (с, 2H), 9,69 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,90-8,86 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 1,84 (с, 6H).

Пример 125. Синтез гидрохлорида 8'-хлор-6'-((2-метилпиримидин-4-ил)амино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 125)

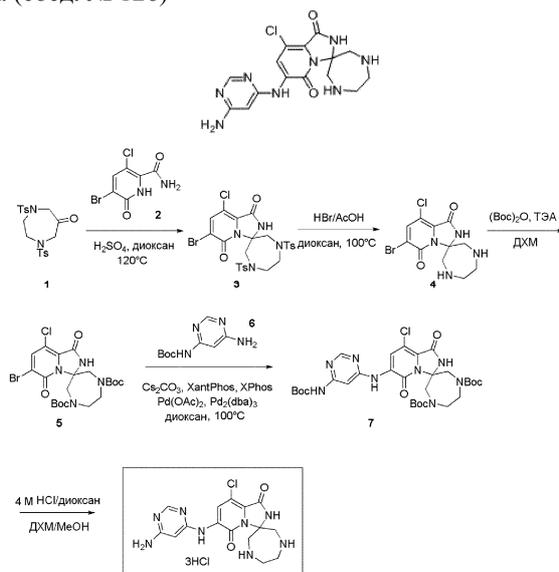


Синтез гидрохлорида 8'-хлор-6'-((2-метилпиримидин-4-ил)амино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 125).

Синтез соединения 125 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 0,16 г, 45%; МС (ИЭР) m/z 360,38 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,45 (м, 1H), 7,44 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,91 (т, $J=11,74$ Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,76 (м, 2H), 1,65 (м, 3H), 1,56 (м, 2H), 1,19 (м, 1H).

Пример 126. Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-2'Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-

3,6'-[1,4]дiazепан]-1,5-диона (соед. № 126)



Синтез 6-бром-8-хлор-1',4'-дитозил-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,6'-[1,4]дiazепан]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Белое твердое вещество; выход: 1,7 г, 43%; МС (ИЭР) m/z 442,31 [M+1]⁺.

Синтез 6-бром-8-хлор-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,6'-[1,4]дiazепан]-1,5-диона (4).

К перемешиваемому раствору гидробромида (1,43 г, 15,24 ммоль) в уксусной кислоте в 1,4-диоксане (30 мл) добавляют 6-бром-8-хлор-1',4'-дитозил-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,6'-[1,4]дiazепан]-1,5-диона (1 г, 1,52 ммоль) при комнатной температуре. Пробирку герметично закрывают и нагревают реакционную массу до 100°C в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенный продукт растирают с дихлорметан с получением 6-бром-8-хлор-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,6'-[1,4]дiazепан]-1,5-диона (4) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 0,5 г, 94%; МС (ИЭР) m/z 362,28 [M+1]⁺.

Синтез ди-трет-бутил 6-бром-8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,6'-[1,4]дiazепан]-1',4'-дикарбоксилата (5).

К перемешиваемому раствору ди-трет-бутилдикарбоната (0,94 г, 4,32 ммоль) в дихлорметане (30 мл) в пробирке при комнатной температуре добавляют 6-бром-8-хлор-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,6'-[1,4]дiazепан]-1,5-дион (4, 0,5 г, 1,44 ммоль) и триэтиламин (0,73 г, 7,19 ммоль). Пробирку герметично закрывают и перемешивают реакционную массу при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляют, и неочищенный продукт растирают с гексаном с получением ди-трет-бутил 6-бром-8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,6'-[1,4]дiazепан]-1',4'-дикарбоксилата (5) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,45 г, 57%; МС (ИЭР) m/z 547,13 [M+1]⁺.

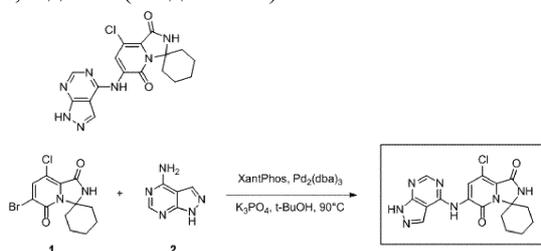
Синтез ди-трет-бутил 6-((6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,6'-[1,4]дiazепан]-1',4'-дикарбоксилата (7).

Синтез промежуточного соединения 7 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,41 г, 74%; МС (ИЭР) m/z 677,32 [M+1]⁺.

Синтез 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,6'-[1,4]дiazепан]-1,5-диона (соед. № 126).

Синтез соединения 126 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Беловатое твердое вещество; выход: 0,04 г, 18%; МС (ИЭР) m/z 377,32 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,87 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,61 (с, 2H), 6,25 (с, 1H), 3,61-3,58 (м, 2H), 2,95-2,91 (м, 2H), 2,82 (с, 4H), 2,66-2,61 (м, 2H).

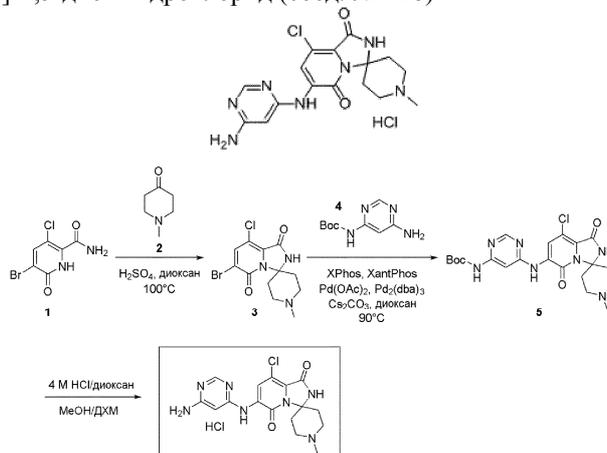
Пример 127. Синтез 6'-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 127)



Синтез 6'-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-a]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 127).

Синтез соединения 127 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Выход: 0,037 г, 6%; МС (ИЭР) m/z 386,36 $[M+1]^+$; 1H ЯМР(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,39 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,61 (с, 2H), 2,97 (м, 2H), 1,76-1,56 (м, 7H), 1,23 (м, 1H).

Пример 128. Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-1'-метилспиро[2H-имидазо[1,5-a]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-дион гидрохлорид (соед. № 128)



Синтез 6-бром-8-хлор-1'-метилспиро[2H-имидазо[1,5-a]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 1,0 г, 36%; МС (ИЭР) m/z 346,13 $[M+1]^+$.

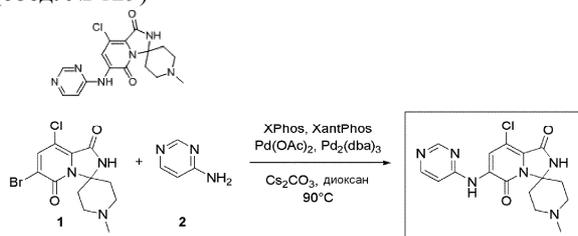
Синтез трет-бутил N-[6-[(8-хлор-1'-метил-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-a]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино]пиримидин-4-ил]карбата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 60 мг, 14%; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,33 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,44-8,42 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47-7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,39-7,38 (м, 1H), 5,75 (с, 2H), 3,24-3,17 (м, 2H), 2,80-2,66 (м, 2H), 2,39-2,35 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,50-1,47 (м, 2H), 1,23 (с, 9H).

Синтез гидрохлорида 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-8-хлор-1'-метилспиро[2H-имидазо[1,5-a]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 128).

Синтез соединения 128 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Беловатое твердое вещество; выход: 0,032 г, 62%; МС (ИЭР) m/z 375,82 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (шс, 1H), 10,60 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,81 (шс, 2H), 6,53 (с, 1H), 3,66-3,33 (м, 6H), 2,78 (с, 3H), 1,91-1,88 (м, 2H).

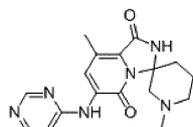
Пример 129. Синтез 8-хлор-1'-метил-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-a]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 129)

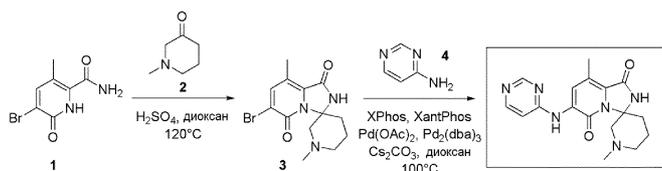


Синтез 8-хлор-1'-метил-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-a]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 129).

Синтез соединения 129 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 65 мг, 31%; МС (ИЭР) m/z 360,80 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,32 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,43-8,42 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,47-7,45 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,25-3,17 (м, 2H), 2,80-2,78 (м, 2H), 2,39-2,33 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,50-1,47 (м, 2H).

Пример 130. Синтез 1',8-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2H-спиро[имидазо[1,5-a]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 130)





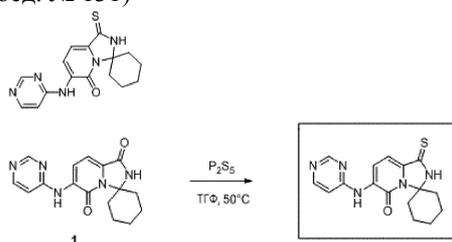
Синтез 6-бром-1',8-диметилспиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Белое твердое вещество; выход: 0,7 г, 25%; МС (ИЭР) m/z 326,19 [M+1]⁺.

Синтез 1',8-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 130).

Синтез соединения 130 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 190 мг, 58%; МС (ИЭР) m/z 359,81 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,93 (с, 1Н), 9,35 (с, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,37-8,38 (д, J=5,88 Гц, 1Н), 7,35-7,36 (д, J=5,88 Гц, 1Н), 3,01 (м, 2Н), 2,95 (м, 1Н), 2,50 (с, 2Н), 2,45 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 1,91-1,97 (м, 2Н), 1,71-1,73 (м, 1Н), 1,48-1,51 (м, 1Н).

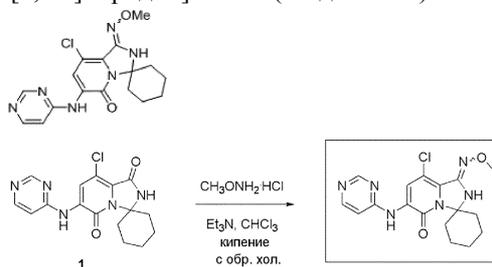
Пример 131. Синтез 6'-(пиримидин-4-иламино)-1'-тиоксо-1',2'-дигидро-5'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-5'-она (соед. № 131)



Синтез 6'-(пиримидин-4-иламино)-1'-тиоксо-1',2'-дигидро-5'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-5'-она (соед. № 131).

В пробирку, содержащую тетрагидрофуран (10 мл), загружают 6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-дион (1, 0,6 г, 1,93 ммоль) и пентасульфид фосфора (857 мг, 3,85 ммоль). Герметично закрывают пробирку и нагревают реакционную смесь при 50°C в течение 16 ч. После завершения реакцию массу разбавляют 5% метанолом в дихлорметане (100 мл), промывают водой (2×100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией в силикагеле в 3-4% метаноле в дихлорметане, фракции объединяют, концентрируют при пониженном давлении. Продукт растирают с метанолом, фильтруют, промывают метанолом (3 мл), простым эфиром (5 мл), сушат в высоком вакууме с получением желаемого продукта 6'-(пиримидин-4-иламино)-1'-тиоксо-1',2'-дигидро-5'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-5'-она (соед. № 131) в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 0,050 г, 8%; МС (ИЭР) m/z 328,41 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,26 (с, 1Н), 9,46 (с, 1Н), 8,80-8,77 (д, 2Н), 8,39-8,38 (д, 1Н), 7,39-7,38 (д, 1Н), 7,07-7,06 (д, 1Н), 2,97 (т, 2Н), 1,78-1,72 (м, 5Н), 1,59-1,56 (д, 1Н), 1,26 (м, 1Н).

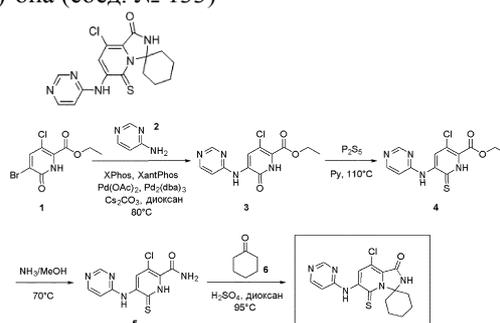
Пример 132. Синтез 8'-хлор-1'-(метоксиимино)-6'-(пиримидин-4-иламино)-1',2'-дигидро-5'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-5'-она (соед. № 132)



Синтез 8'-хлор-1'-(метоксиимино)-6'-(пиримидин-4-иламино)-1',2'-дигидро-5'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-5'-она (соед. № 132).

К раствору 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (1, 1 г, 2,89 ммоль) в хлороформе (30 мл) добавляют триэтиламин (1,21 мл, 8,67 ммоль) и гидрхлорид О-метилгидроксиламина (241 мг, 2,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и промывают водой. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на колонке с получением 8'-хлор-1'-(метоксиимино)-6'-(пиримидин-4-иламино)-1',2'-дигидро-5'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-5'-она (соед. № 132).

Пример 133. Синтез 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-5'-тиоксо-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'(5'Н)-она (соед. № 133)



Синтез этил 3-хлор-6-оксо-5-(пиримидин-4-иламино)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,42 г, 20%; МС (ИЭР) m/z 295 $[M+1]^+$.

Синтез этил 3-хлор-5-(пиримидин-4-иламино)-6-тиоксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (4).

В пробирку загружают 3-хлор-6-оксо-5-(пиримидин-4-иламино)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилат (3, 0,35, 1,2 ммоль) и добавляют пиридин (10 мл). К полученной смеси добавляют пентасульфид фосфора (0,53 г, 2,4 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 110°C в течение 16 ч. ТСХ показывает присутствие исходного материала, поэтому снова добавляют пентасульфид фосфора (0,265 г, 1,2 ммоль) и нагревают реакционную смесь до 115°C в течение 24 ч. Пиридин удаляют при пониженном давлении, добавляют воду (20 мл) и экстрагируют 5% метанолом в дихлорметане (100 мл). Органический слой промывают бикарбонатом натрия и насыщенным раствором соли, и слой концентрируют досуха с получением этил 3-хлор-5-(пиримидин-4-иламино)-6-тиоксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (4) в виде коричнево-желтого твердого вещества, и применяют сразу, без дальнейшей очистки. Выход: 350 мг, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 310,94 $[M+1]^+$.

Синтез 3-хлор-5-(пиримидин-4-иламино)-6-тиоксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (5).

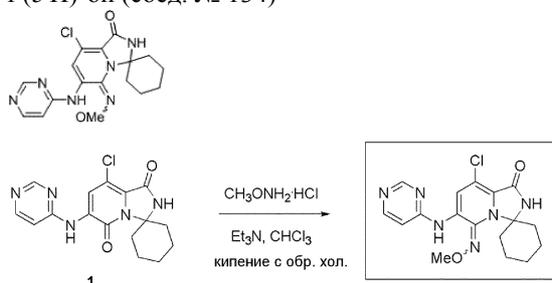
Метод К.

В пробирку загружают 3-хлор-5-(пиримидин-4-иламино)-6-тиоксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилат (4, 0,35 г, 1,2 ммоль) и добавляют метанольный аммиак (12 мл). Смесь медленно нагревают при 60-65°C в течение 40 ч, затем ТСХ показывает полное завершение превращения исходного материала. Смесь охлаждают и концентрируют при пониженном давлении и растирают с диэтиловым эфиром (10 мл) с получением 3-хлор-5-(пиримидин-4-иламино)-6-тиоксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (5) в виде красновато-коричневого твердого вещества. Выход: 350 мг, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 282,04 $[M+1]^+$.

Синтез 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-5'-тиоксо-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'(5'Н)-она (соед. № 133).

Синтез соединения 133 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Желтое твердое вещество; выход: 17 мг, 4%; МС (ИЭР) m/z 362,06 $[M+1]^+$. ¹Н ЯМР (4 00 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,64 (шс, 1Н), 9,93 (с, 1Н), 9,00 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 8,51 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 4,22-3,12 (м, 2Н), 1,84-1,78 (м, 2Н), 1,75-1,60 (м, 3Н), 1,54-1,47 (м, 2Н), 1,30-1,22 (м, 1Н).

Пример 134. Синтез 8'-хлор-5'-(метоксиимино)-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'(5'Н)-он (соед. № 134)

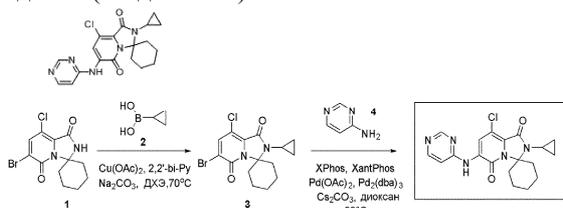


Синтез 8'-хлор-5'-(метоксиимино)-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'(5'Н)-она (соед. № 134).

К раствору 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (1, 1 г, 2,89 ммоль) в хлороформе (30 мл) добавляют триэтиламин (1,21 мл, 8,67 ммоль) и гидроксид О-метилгидроксиламина (241 мг, 2,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и промывают водой. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на колонке с получением 8'-хлор-5'-(метоксиимино)-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'(5'Н)-

она (соед. № 134).

Пример 135. Синтез 8'-хлор-2'-циклопропил-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (соед. № 135)



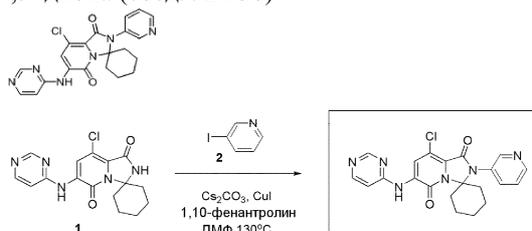
Синтез 6'-бром-8'-хлор-2'-циклопропил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (3).

К раствору 6'-бром-8'-хлор-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (1, 1 г, 3,02 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (15 мл) добавляют циклопропилбороновую кислоту (2, 0,58 г, 6,80 ммоль), ацетат меди(II) (0,59 г, 3,23 ммоль), 2,2'-бипиридил (0,50 г, 3,23 ммоль) и карбонат натрия (0,73 г, 6,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с получением 6'-бром-8'-хлор-2'-циклопропил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (3).

Синтез 8'-хлор-2'-циклопропил-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (соед. № 135).

Синтез соединения 135 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

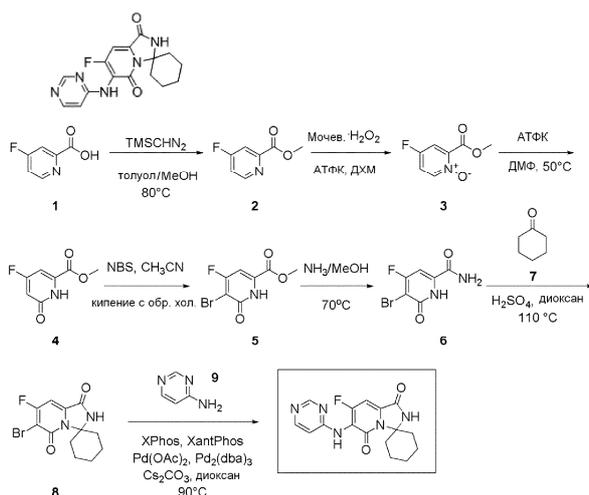
Пример 136. Синтез 8'-хлор-2'-(пиридин-3-ил)-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (соед. № 136)



Синтез 8'-хлор-2'-(пиридин-3-ил)-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (соед. № 136).

К раствору 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (1, 450 мг, 1,3 ммоль) и 3-йодпиридина (800 мг, 3,9 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) в пробирке добавляют карбонат цезия (550 мг, 1,6 ммоль), и смесь дегазируют с аргоном в течение 15 мин. К этой смеси добавляют 1,10-фенантролин (37 мг, 0,2 ммоль), йодид меди(I) (12 мг, 0,05 ммоль), XantPhos (26 мг, 0,065 ммоль), и реакционную смесь нагревают при 130°C в течение 26 ч. ТСХ показывает полный расход исходного материала, реакционную смесь фильтруют над слоем целита и промывают 5% метанолом в дихлорметане, затем концентрируют фильтрат. Полученное твердое вещество очищают хроматографией Combi-Flash на нейтральной окиси алюминия с применением 3% метанола/дихлорметана в качестве элюента, подходящие фракции концентрируют при пониженном давлении с получением 8'-хлор-2'-(пиридин-3-ил)-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (соед. № 136) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,025 г, 4,6%; МС (ИЭР) m/z 423,12 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (с, 1H), 8,61 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=4,4, 8,8$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,85-2,79 (м, 2H), 1,74-1,53 (м, 6H), 1,17-1,14 (м, 1H).

Пример 137. Синтез 7'-фтор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (соед. № 137)



Синтез метил 4-фторпиколината (2).

К раствору 4-фторпиколиновой кислоты (1, 1 г, 7,09 ммоль) в толуоле (20 мл) и метаноле (5 мл) при комнатной температуре добавляют (триметилсилил)дiazометан (2 М в гексане, 5,32 мл, 10,64 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют и очищают флэш-хроматографией с получением метил 4-фторпиколината (2).

Синтез 1-оксида 4-фтор-2-(метоксикарбонил)пиридина (3).

К раствору метил 4-фторпиколината (2, 1 г, 6,45 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляют гидроперит (1,27 г, 13,54 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (1,79 мл, 12,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь выливают в 0,5 М хлористоводородную кислоту и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с получением 1-оксида метил 4-фтор-2-(метоксикарбонил)пиридина (3).

Синтез метил 4-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (4).

К раствору 1-оксида метил 4-фтор-2-(метоксикарбонил)пиридина (3, 1 г, 5,84 ммоль) в диметилформамиде (25 мл) добавляют трифторуксусный ангидрид (1,62 мл, 11,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 3 ч. Полученную смесь концентрируют и очищают флэш-хроматографией с получением метила 4-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (4).

Синтез метила 5-бром-4-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (5).

К раствору метила 4-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (4, 1 г, 5,84 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляют N-бромсукцинимид (1,56 г, 8,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. Полученную смесь выливают в наполовину насыщенный водный бисульфит натрия и экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с получением метил 5-бром-4-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (5).

Синтез 5-бром-4-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (6).

Синтез промежуточного соединения 6 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода К.

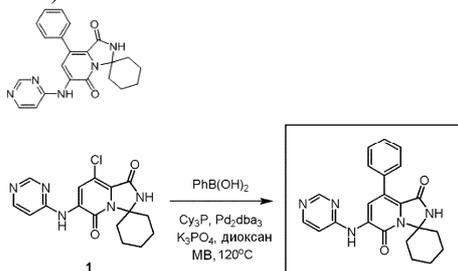
Синтез 6'-бром-7'-фтор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (8).

Синтез промежуточного соединения 8 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А.

Синтез 7'-фтор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 137).

Синтез соединения 137 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

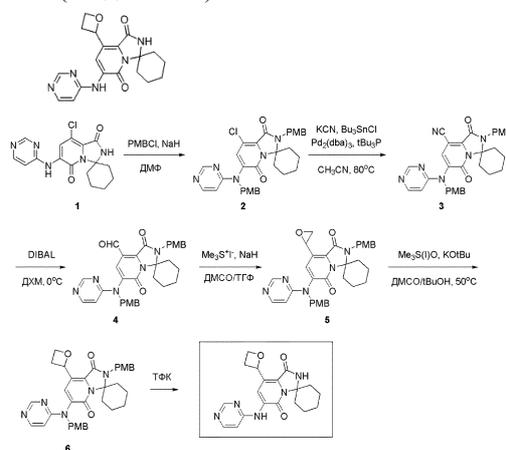
Пример 138. Синтез 8-фенил-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 138)



Синтез 8-фенил-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 138).

Синтез соединения 138 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Г. Беловатое твердое вещество; выход: 0,15 г, 67%; МС (ИЭР) m/z 388,48 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,16 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,38 (д, $J=5,84$ Гц, 1H), 7,47-7,35 (м, 6H), 3,10-3,04 (м, 2H), 1,76-1,49 (м, 7H), 1,04-1,02 (м, 1H).

Пример 139. Синтез 8'-(оксетан-2-ил)-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 139)



Синтез 8'-хлор-2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (2).

К раствору 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (1, 1 г, 2,89 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) добавляют гидрид натрия (0,21 г, 8,67 ммоль) и 4-метоксибензилхлорид (1,57 мл, 11,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с получением 8'-хлор-2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (2).

Синтез 2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-8'-карбонитрила (3).

К раствору 8'-хлор-2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (2, 1 г, 1,71 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляют цианид калия (0,17 г, 2,56 ммоль), хлорид трибутилолова (0,038 мл, 0,14 ммоль). Смесь дегазируют, затем добавляют трис-(дибензилиден)ацетон)дипалладий(0) (64 мг, 0,07 ммоль) и три-трет-бутилфосфин (63 мг, 0,31 ммоль). Смесь дегазируют еще два раза. Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют и очищают хроматографией на колонке с получением 2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-8'-карбонитрила (3).

Синтез 2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-8'-карбальдегида (4).

К раствору 2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-8'-карбонитрила (3, 1 г, 1,73 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляют гидрид диизобутилалюминия (1 М в дихлорметане, 3,46 мл, 3,46 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Полученную смесь выливают в насыщенный водный раствор виннокислого калия-натрия. Двухфазную смесь перемешивают в течение ночи и фильтруют. Фильтрат экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с получением 2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-8'-карбальдегида (4).

Синтез 2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-8'-(оксиран-2-ил)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (5).

Суспензию гидрида натрия (50% промытая дисперсия, не содержащая минеральное масло, 90 мг, 1,87 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) нагревают до 65°C под аргоном в течение 1 ч. Масляную баню удаляют, и к прозрачному раствору добавляют тетрагидрофуран (2 мл). Раствор охлаждают до -15°C и обрабатывают раствором йодида триметилсульфония (0,35 г, 1,72 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл).

Через 3 мин добавляют раствор 2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-8'-карбальдегида (4, 1 г, 1,72 ммоль) в 3 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Полученную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Экстракты промывают водой, сушат и выпаривают с получением 2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-8'-(оксиран-2-ил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (5).

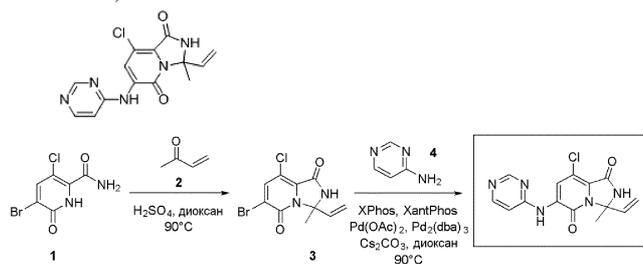
Синтез 2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-8'-(оксетан-2-ил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (6).

трет-Бутоксид калия (0,23 г, 2,02 ммоль) добавляют к раствору йодида триметилсульфоксония (0,44 г, 2,02 ммоль) в трет-бутаноле (10 мл) при комнатной температуре. Через 15 мин раствор 2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-8'-(оксиран-2-ил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (5, 1 г, 1,68 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение ночи. Полученную смесь гасят насыщенным раствором соли и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат над сульфатом магния. После фильтрации и концентрирования остаток очищают флэш-колоной с получением 2'-(4-метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-8'-(оксетан-2-ил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (6).

Синтез 8'-(оксетан-2-ил)-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 139).

2'-(4-Метоксибензил)-6'-((4-метоксибензил)(пиримидин-4-ил)амино)-8'-(оксетан-2-ил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дион (6, 100 мг, 0,16 ммоль) растворяют в трифторуксусной кислоте (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрируют и очищают хроматографией на колонке с получением 8'-(оксетан-2-ил)-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 139).

Пример 140. Синтез 8-хлор-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-винил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 140)



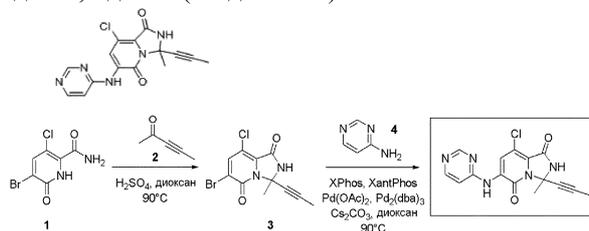
Синтез 6-бром-8-хлор-3-метил-3-винил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А.

Синтез 8-хлор-3-метил-6-(пиримидин-4-иламино)-3-винил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 140).

Синтез соединения 140 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Пример 141. Синтез 8-хлор-3-метил-3-(проп-1-ин-1-ил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 141)



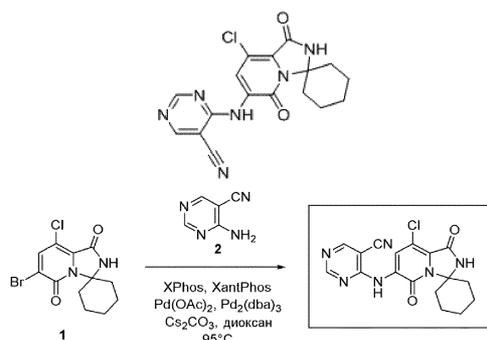
Синтез 6-бром-8-хлор-3-метил-3-(проп-1-ин-1-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А.

Синтез 8-хлор-3-метил-3-(проп-1-ин-1-ил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 141).

Синтез соединения 141 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

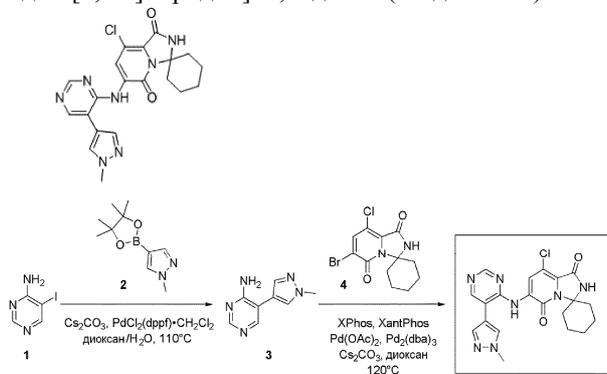
Пример 142. Синтез 4-((8'-хлор-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (соед. № 142)



Синтез 4-((8'-хлор-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (соед. № 142).

Синтез соединения 142 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,25 г, 76%; МС (ИЭР) m/z 371,38 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,48 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 2,93-2,87 (м, 2H), 1,93-1,88 (м, 2H), 1,75-1,54 (м, 5H), 1,27-1,23 (м, 1H).

Пример 143. Синтез 8'-хлор-6'-((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (соед. № 143)



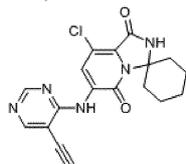
Синтез 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (3).

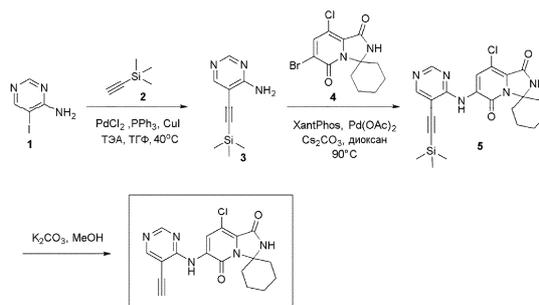
К раствору 5-йодпиримидин-4-амин (1, 0,5 г, 2,26 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (2, 0,56 г, 2,71 ммоль) в диоксане/воде (15 мл, 9:1,5) в пробирке добавляют карбонат цезия (1,84 г, 5,66 ммоль), и смесь дегазируют с аргоном в течение 15 мин. К этой смеси добавляют [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,09 г, 0,11 ммоль), и затем нагревают до 110°C в течение 16 ч. ТСХ показала полный расход исходного материала, смесь охлаждают до температуры окружающей среды, фильтруют массу над слоем целита, промывают дихлорметаном (30 мл), затем концентрируют фильтрат. Неочищенное соединение очищают флэш-хроматографией на колонке, элюируя 3% метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрируют досуха с получением 5-(1-метилпиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (3) в виде беловатого твердого вещества; выход: 0,2 г, 50%; МС (ИЭР) m/z 176,08 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,61 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

Синтез 8'-хлор-6'-((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (соед. № 143).

Синтез соединения 143 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Бледно-желтое твердое вещество; выход: 0,14 г, 36%; МС (ИЭР) m/z 426,44 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,35 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,76-8,73 (с, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,86 (м, 2H), 1,74-1,49 (м, 7H), 1,25 (м, 1H).

Пример 144. Синтез 8'-хлор-6'-((5-этилпиримидин-4-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (соед. № 144)





Синтез 5-((триметилсилил)этинил)пиримидин-4-амина (3).

5-Йодпиримидин-4-амин (1, 1 г, 4,52 ммоль), йодид меди(I) (172 мг, 0,90 ммоль), этинил (триметил)силан (2, 0,67 г, 6,79 ммоль), трифенилфосфин (119 мг, 0,45 ммоль), триэтиламин (0,914 мг, 9,04 ммоль) и хлорид палладия(II) (80 мг, 0,45 ммоль) помещают в колбу и добавляют тетрагидрофуран с последующим дегазированием с аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтруют над слоем целита и полученный фильтрат концентрируют с получением 5-(2-триметилсилилэтинил)пиримидин-4-амина (3) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 0,76 г, 88%; МС (ИЭР) m/z 192,1 $[M+1]^+$.

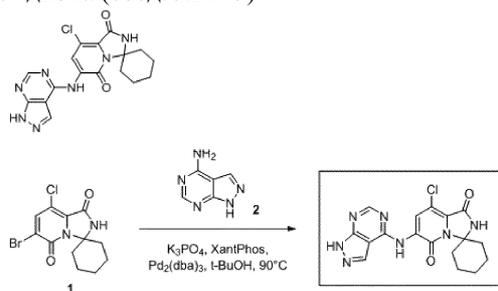
Синтез 8'-хлор-6'-((5-((триметилсилил)этинил)пиримидин-4-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество. Выход: 0,30 г, 45%; МС (ИЭР) m/z 441,99 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,40 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,67 (м, 2H), 5,80 (м, 1H), 2,94-2,89 (м, 2H), 1,74-1,57 (м, 7H), 1,23 (м, 1H), 0,34 (с, 9H).

Синтез 8'-хлор-6'-((5-этинилпиримидин-4-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 144).

В колбу загружают 8'-хлор-6'-((5-((триметилсилил)этинил)пиримидин-4-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дион (5, 300 мг, 0,67 ммоль) и метанол (20 мл), затем добавляют карбонат калия (469 мг, 3,39 ммоль) при комнатной температуре, и реакцию смесь перемешивают в течение 16 ч. После завершения растворитель концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток затем промывают водой, затем диэтиловым эфиром и пентаном с получением 8'-хлор-6'-((5-этинилпиримидин-4-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 144) в виде желтого твердого вещества. Выход: 100 мг, 40%; МС (ИЭР) m/z 370,09 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,42 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,70 (с, 2H), 5,22 (с, 1H), 2,90 (шс, 2H), 1,73-1,64 (м, 2H), 1,61-1,56 (м, 3H), 1,56-1,53 (м, 2H), 1,27 (м, 1H).

Пример 145. Синтез 6'-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 145)

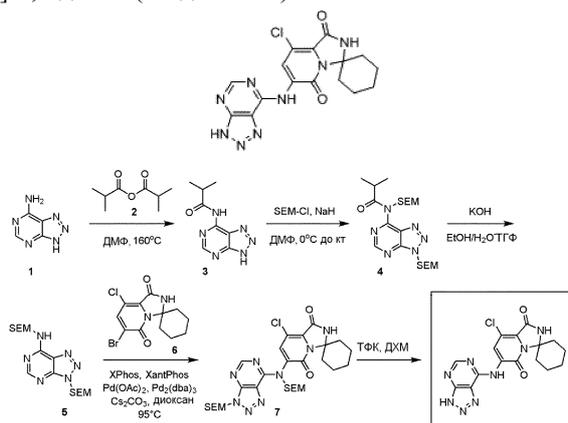


Синтез 6'-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 145).

К суспензии 6-бром-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (1, 0,5 г, 1,51 ммоль), 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (2, 0,2 г, 1,51 ммоль) в трет-бутаноле (20 мл) в пробирке добавляют фосфат калия (0,96 г, 4,54 ммоль), и реакцию смесь дегазируют с аргоном в течение 15 мин. К этой смеси добавляют XantPhos (4 мг, 0,08 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (7 мг, 0,08 ммоль), и реакцию смесь затем дегазируют с аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревают при 90°C в течение 18 ч. ТСХ показала полный расход исходного материала, реакцию смесь фильтруют над слоем целита и промывают дихлорметаном, затем концентрируют фильтрат. Неочищенный продукт перемешивают с метанолом (10 мл) и фильтруют. Полученное твердое вещество затем промывают диэтиловым эфиром (20 мл) и сушат в вакууме с получением 8-хлор-6'-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 145). Выход: 0,037 г, 6%; МС (ИЭР) m/z 386,36 $[M+1]^+$; 1H ЯМР(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,39 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,61 (с, 2H), 2,97 (м, 2H), 1,76-1,56 (м, 7H), 1,23 (м, 1H).

Пример 146. Синтез 8-хлор-6-(3H-триазоло[4,5-d]пиримидин-7-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-

а)пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 146)



Синтез 2-метил-N-(3Н-триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)пропанамида (3).

В пробирку добавляют 3Н-триазоло[4,5-d]пиримидин-7-амин (1, 2,0 г, 14,69 ммоль) в диметилформамиде (20 мл), затем добавляют 2-метилпропаноат 2-метилпропаноила (2, 6,97 г, 44,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 160°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (100 мл). Выпавшее в осадок белое твердое вещество фильтруют и сушат в вакууме с получением 2-метил-N-(3Н-триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)пропанамида (3) в виде белого твердого вещества. Выход: 2,5 г, 82%; МС (ИЭР) m/z 205,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 15,75 (м, 2H), 11,57 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 2,94-2,97 (м, 1H), 1,20 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Синтез N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-N-(3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)изобутирамида (4).

К перемешиваемому раствору 2-метил-N-(3Н-триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)пропанамида (3, 1,5 г, 7,27 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) порциями добавляют гидрид натрия (0,26 г, 10,91 ммоль) в течение 10 мин при 0°C. Полученную суспензию перемешивают в течение 10 мин при 0°C и добавляют хлорид 2-(триметилсилил)этоксиметила (1,82 г, 10,91 ммоль) при той же температуре под азотом. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения реакцию массу гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония, и неочищенный продукт экстрагируют дихлорметаном (2×50 мл). Органические слои затем отделяют, сушат (сульфат магния) и концентрируют досуха в вакууме, и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией, элюируя 5% этилацетатом в гексане. Концентрация желаемых фракций дает 2-метил-N-(2-(триметилсилил)этокси)-N-[3-(2-(триметилсилил)этокси)триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил]пропанамида (4) в виде прозрачного вязкого масла. Выход: 1,1 г, 44%; МС (ИЭР) m/z 467,42 $[M+1]^+$.

Синтез N,3-бис-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7'-амина (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Желтое твердое вещество; выход: 0,8 г, 94%; МС (ИЭР) m/z 397 $[M+1]^+$.

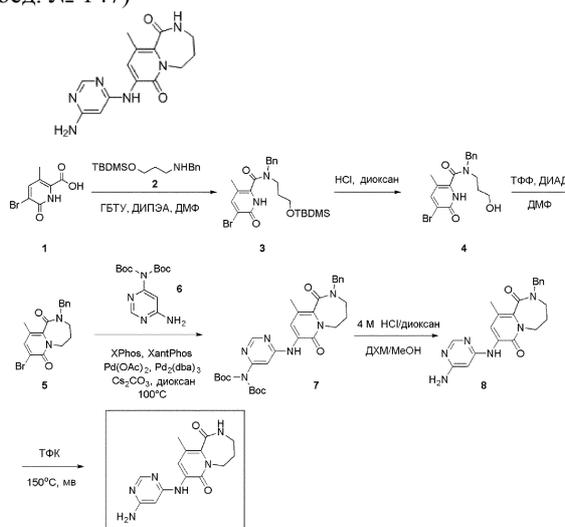
Синтез 8'-хлор-6'-((2-(триметилсилил)этокси)метил)(3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-a]пиридин]-1',5'-диона (7).

Синтез промежуточного соединения 7 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода H. Коричневое твердое вещество; выход: 0,3 г, неочищенный.

Синтез 8-хлор-6-(3Н-триазоло[4,5-d]пиримидин-7-иламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-a]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 146).

К перемешиваемому раствору 8-хлор-6-[2-(триметилсилил)этоксиметил]-[3-(2-(триметилсилил)этоксиметил)триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил]амино]спиро[2Н-имидазо[1,5-a]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (7, 0,3 г, 0,46 ммоль) в дихлорметане (15 мл) по каплям добавляют трифторуксусную кислоту (5 мл, 4,63 ммоль) при 0°C. Реакционную массу перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакцию массу концентрируют и совместно выпаривают с диэтиловым эфиром. Неочищенный продукт затем растворяют в растворе тетрагидрофурана/этанола и добавляют раствор (3 М в воде) гидроксида калия (5 мл, 0,46 ммоль), и перемешивают смесь в течение 16 ч. После завершения реакции водный слой отделяют и органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывают метанолом и н-пентаном и сушат с получением 8-хлор-6-(3Н-триазоло[4,5-d]пиримидин-7-иламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-a]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 146) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 70 мг, 39%; МС (ИЭР) m/z 387,39 $[M+1]^+$; 1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,45 (шс, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 2,94 (т, $J=2,32$, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,67-1,51 (м, 5H), 1,27-1,23 (м, 1H).

Пример 147. Синтез 8-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-а][1,4]диазепин-1,7-диона (соед. № 147)



Синтез N-бензил-5-бром-N-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксиамида (3).

К перемешиваемому раствору N-бензил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-амин (2, 3,0 г, 12,9 ммоль) в диметилформамиде (50 мл) добавляют 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновую кислоту (1, 3,6 г, 12,9 ммоль), ГБТУ (6,4 г, 16,9 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,2 г, 16,9 ммоль) в пробирке при комнатной температуре и перемешивают смесь в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции, реакционную смесь гасят водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом (250 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением N-бензил-5-бром-N-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксиамида (3) в виде желтой жидкости. Выход: 3,0 г, 47%; МС (ИЭР) m/z 495,24 [M-1]⁻.

Синтез N-бензил-5-бром-N-(3-гидроксипропил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксиамида (4).

К перемешиваемому раствору N-бензил-5-бром-N-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксиамида (3, 3,0 г, 6,0 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляют хлороводород в диоксане (20 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляют, и реакционную смесь подщелачивают водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 5% метанолом/дихлорметаном (3×200 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением N-бензил-5-бром-N-(3-гидроксипропил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксиамида (4) в виде коричневой жидкости. Выход: 2,2 г, 95%; МС (ИЭР) m/z 381,22 [M-1]⁻.

Синтез 2-бензил-8-бром-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-а][1,4]диазепин-1,1'-диона (5).

К перемешиваемому раствору N-бензил-5-бром-N-(3-гидроксипропил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксиамида (4, 1,5 г, 3,9 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляют трифенилфосфин (1,5 г, 5,9 ммоль) диизопропилазодикарбоксилат (1,2 г, 5,9 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографии, элюируя 40% этилацетатом в гексане. Подходящие фракции концентрируют при пониженном давлении с получением 2-бензил-8-бром-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-а][1,4]диазепин-1,7-диона (5) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,9 г, 64%; МС (ИЭР) m/z 361,18 [M+1]⁺.

Синтез 8-((6-(ди(трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-бензил-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-а][1,4]диазепин-1,7-диона (7).

Синтез промежуточного соединения 7 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,9 г, 69%; МС (ИЭР) m/z 591,66 [M+1]⁺.

Синтез 8-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-2-бензил-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-а][1,4]диазепин-1,7-диона (8).

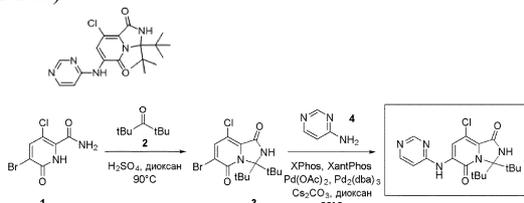
Синтез промежуточного соединения 8 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,59 г, 99%; МС (ИЭР) m/z 391,32 [M+1]⁺.

Синтез 8-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-а][1,4]диазепин-1,7'-диона (соед. № 147).

В пробирку загружают 8-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-2-бензил-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-а][1,4]диазепин-1,7-дион (8, 0,3 г, 76,9 ммоль) и трифторуксусную кислоту (7,0

мл), и реакционную смесь нагревают под микроволнами при 150°C в течение 20 мин ТСХ показала завершение реакции, и смесь охлаждают до температуры окружающей среды, затем подщелачивают водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 5% метанолом/дихлорметаном (3×200 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 8-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиrido[1,2-a][1,4]дiazепин-1,7-диона (соед. № 147) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 0,06 г, 26%; МС (ИЭР) m/z 301,15 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,44 (м, 2H), 8,15 (с, 1H), 6,52 (м, 2H), 6,13 (с, 1H), 5,05 (м, 1H), 3,17 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,87 (м, 2H).

Пример 148. Синтез 3,3-ди-трет-бутил-8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 148)



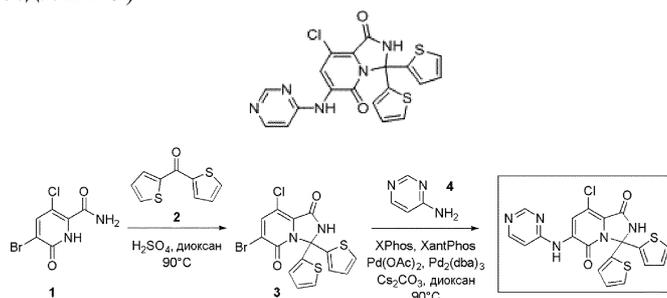
Синтез 6-бром-3,3-ди-трет-бутил-8-хлор-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А.

Синтез 3,3-ди-трет-бутил-8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 148).

Синтез соединения 148 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Пример 149. Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-3,3-ди(тиофен-2-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 149)



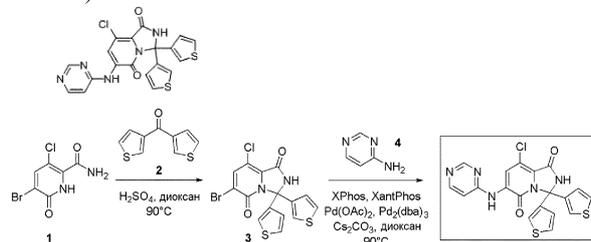
Синтез 6-бром-8-хлор-3,3-ди(тиофен-2-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А.

Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-3,3-ди(тиофен-2-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 149).

Синтез соединения 149 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Пример 150. Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-3,3-ди(тиофен-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 150)



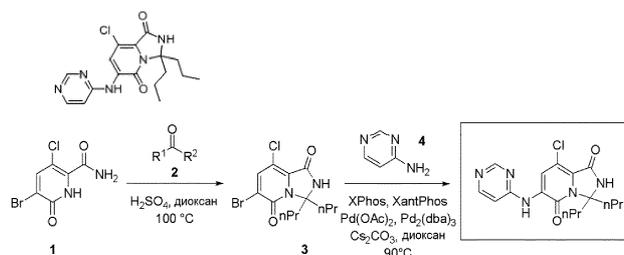
Синтез 6-бром-8-хлор-3,3-ди(тиофен-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А.

Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-3,3-ди(тиофен-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 150).

Синтез соединения 150 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Пример 151. Синтез 8-хлор-3,3-дипропил-6-(пиримидин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 151)



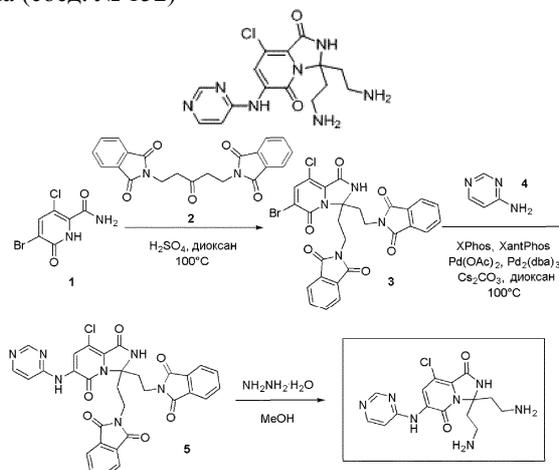
Синтез 6-бром-8-хлор-3,3-дипропил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,23 г, 66%; МС (ИЭР) m/z 347,01 $[M+1]^+$.

Синтез 8-хлор-3,3-дипропил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 151).

Синтез соединения 151 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 0,14 г, 57%; МС (ИЭР) m/z 362,13 $[M+1]^+$; $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,64 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,44 (д, $J=5,88$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=5,88$, 1H), 2,54 (м, 2H), 1,86 (т, $J=10,9$ Гц, 2H), 1,15 (м, 2H), 0,82 (м, 8H).

Пример 152. Синтез 3,3-бис-(2-аминоэтил)-8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 152)



Синтез 2,2'-((6-бром-8-хлор-1,5-диоксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-3,3-диил)-бис-(этан-2,1-диил))-бис-(изоиндолин-1,3-диона) (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А.

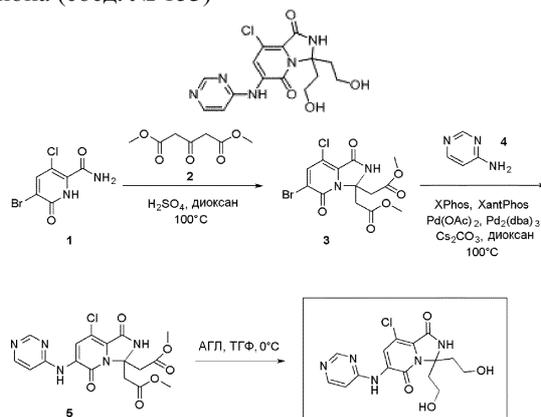
Синтез 2,2'-((8-хлор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-3,3-диил)-бис-(этан-2,1-диил))-бис-(изоиндолин-1,3-диона) (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 3,3-бис-(2-аминоэтил)-8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 152).

Синтез соединения 152 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода С.

Пример 153. Синтез 8-хлор-3,3-бис-(2-гидроксиэтил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 153)



Синтез диметил 2,2'-(6-бром-8-хлор-1,5-диоксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-3,3-диил)диацетата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,65 г, 27%; МС (ИЭР) m/z 407,18 [M-1].

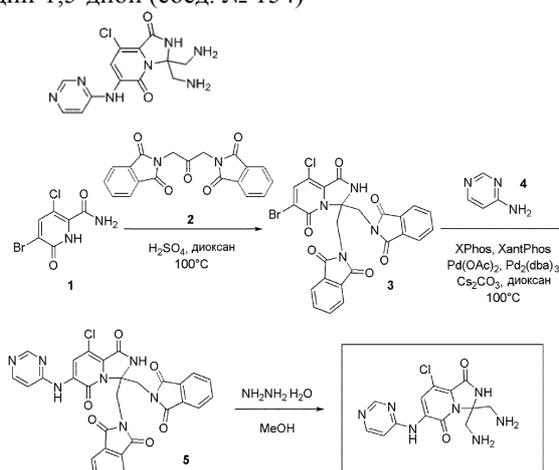
Синтез диметил 2,2'-(8-хлор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-диил)диацетата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 0,34 г, 51%; МС (ИЭР) m/z 422,49 [M+1]⁺.

Синтез 8-хлор-3,3-бис-(2-гидроксиэтил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 153).

К суспензии алюмогидрида лития (71 мг, 1,9 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при 0°C медленно добавляют раствор диметил 2,2'-(8-хлор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-3,3-диил)диацетат (5, 280 мг, 0,66 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). После полного расхода исходного материала реакционную смесь гасят 10% раствором гидроксида натрия (1 мл), разбавляют 10 мл этилацетата. Органический слой отделяют и сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением 8-хлор-3,3-бис-(2-гидроксиэтил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 153) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,047 г, 19%; МС (ИЭР) m/z 366,09 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,58-9,57 (шс, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,42 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,44-7,42 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,44 (шс, 2H), 3,34-3,26 (м, 4H), 2,79-3,73 (м, 2H), 2,11-2,08 (м, 2H).

Пример 154. Синтез 3,3-бис-(аминометил)-8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-дион (соед. № 154)



Синтез 2,2'-((6-бром-8-хлор-1,5-диоксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-3,3-диил)-бис-(метилена))-бис-(изоиндолин-1,3-диона) (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А.

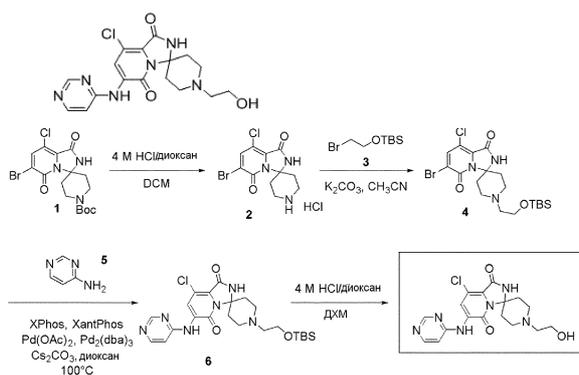
Синтез 2,2'-((8-хлор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-диил)-бис-(метилена))-бис-(изоиндолин-1,3-диона) (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 3,3-бис-(аминометил)-8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 154).

Синтез соединения 154 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода С.

Пример 155. Синтез 8-хлор-1'-(2-гидроксиэтил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 155)



Синтез гидрохлорида 6-бром-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (2).

Синтез промежуточного соединения 2 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Ф. Беловатое твердое вещество; выход: 3,5 г, 95%; МС (ИЭР) m/z 332,1 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,89 (с, 1H), 9,45 (шс, 1H), 8,67 (шс, 1H), 8,30 (с, 1H), 3,70-3,36 (м, 4H), 2,59-2,57 (м, 2H), 1,89-1,85 (м, 2H).

Синтез 6-бром-1'-[2-(трет-бутил(диметил)силил)оксиэтил]-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (4).

В колбу загружают гидрохлорид 6-бром-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (2, 0,5 г, 1,35 ммоль) и добавляют ацетонитрил (15 мл). Реакционную массу охлаждают до 0°C и добавляют карбонат калия (281 мг, 2,03 ммоль) и (2-бромтокси)(трет-бутил)диметилсилан (3, 388 мг, 1,62 ммоль), и реакционную массу нагревают при 80°C в течение 2 дней. После завершения растворитель удаляют с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищают флэш-колонкой с 0,2% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрируют с получением 6-бром-1'-[2-(трет-бутил(диметил)силил)оксиэтил]-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (4) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 0,3 г, 45%; МС (ИЭР) m/z 373,01 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,62 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 3,69-3,63 (м, 4H), 3,10-2,83 (м, 4H), 1,52 (м, 2H), 1,04 (с, 9H), 0,058 (с, 6H).

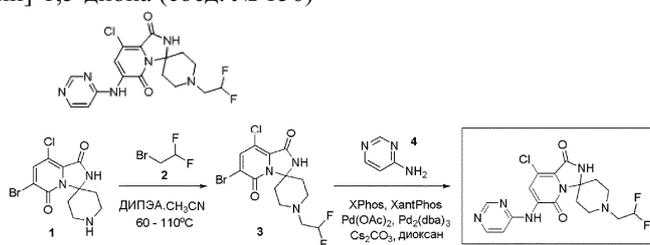
Синтез 1'-[2-(трет-бутил(диметил)силил)оксиэтил]-8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (6).

Синтез промежуточного соединения 6 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,15 г, 49%; МС (ИЭР) m/z 505 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,37 (с, 1H), 9,63-9,60 (м, 1H), 8,84-8,75 (м, 2H), 8,43-8,36 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,72-3,70 (м, 2H), 3,26-3,22 (м, 4H), 2,98-2,90 (м, 4H), 1,53-1,46 (м, 2H), 1,33-1,29 (м, 2H), 0,95 (с, 9H), 0,058 (с, 6H).

Синтез 8-хлор-1'-(2-гидроксиэтил)-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 155).

Синтез соединения 155 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Ф. Желтое твердое вещество; выход: 0,035 г, 49%; МС (ИЭР) m/z 391,34 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,50 (с, 1H), 9,59 (м, 1H), 8,84 (д, $J=16,48$ Гц, 2H), 8,43-8,36 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,43 (шс, 2H), 3,53 (шс, 2H), 3,21-3,16 (м, 2H), 2,98-2,90 (м, 2H), 2,46-2,41 (м, 2H), 1,48-1,46 (м, 2H).

Пример 156. Синтез 8-хлор-1'-(2,2-дифторэтил)-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 156)



Синтез 6-бром-8-хлор-1'-(2,2-дифторэтил)спиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (3).

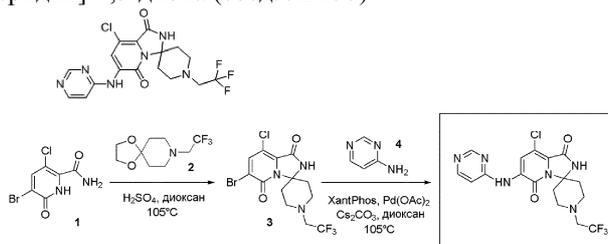
В колбу загружают гидрохлорид 6-бром-8-хлорспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (1, 0,5 г, 1,35 ммоль) и добавляют ацетонитрил (15 мл). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и по каплям добавляют *N,N*-диизопропилэтиламин (1,17 мл, 6,77 ммоль), затем добавляют 2-бром-1,1-дифторэтан (2, 589 мг, 4,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60-110°C в течение 48 ч. После завершения растворитель удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают на флэш-колонке с применением 1-3% метанола в дихлорметане. Же-

лаемые фракции концентрируют с получением 6-бром-8-хлор-1'-(2,2-дифторэтил)спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (3) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 0,27 г, 50%; МС (ИЭР) m/z 396,11 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 6,29 (т, $J=55,68$ Гц, 1H), 3,12-3,06 (м, 2H), 2,84-2,79 (м, 2H), 2,66-2,60 (м, 2H), 1,49-1,46 (м, 2H).

Синтез 8-хлор-1'-(2,2-дифторэтил)-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 156).

Синтез соединения 156 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,13 г, 50%; МС (ИЭР) m/z 411,38 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,39 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,43-8,36 (д, $J=6,28$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,32 (т, $J=56,0$ Гц, 1H), 3,26-3,22 (м, 2H), 2,98-2,90 (м, 2H), 2,88-2,79 (м, 2H), 2,70-2,64 (м, 2H), 1,51-1,48 (м, 2H).

Пример 157. Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-1'-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 157)



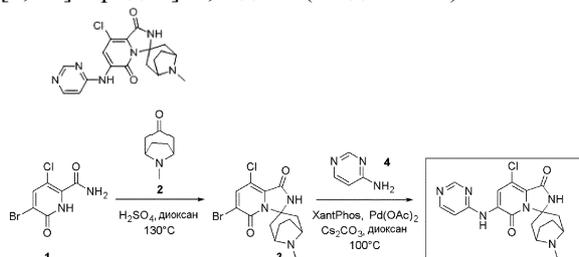
Синтез 6-бром-8-хлор-1'-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 1,1 г, 50%; МС (ИЭР) m/z 414,28 $[M-1]^-$.

Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-1'-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-дион (соед. № 151).

Синтез соединения 157 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,21 г, 41%; МС (ИЭР) m/z 429,24 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,44 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,84-8,80 (м, 2H), 8,44-8,43 (м, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 3,28-3,17 (м, 4H), 2,97-2,95 (м, 2H), 2,86-2,79 (м, 2H), 1,51-1,48 (д, 2H).

Пример 158. Синтез 8'-хлор-8-метил-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-8-азаспиро[бицикло[3,2,1]октан-3,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дион (соед. № 158)



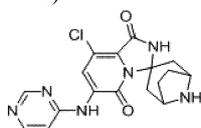
Синтез 6'-бром-8'-хлор-8-метил-2'Н-8-азаспиро[бицикло[3,2,1]октан-3,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

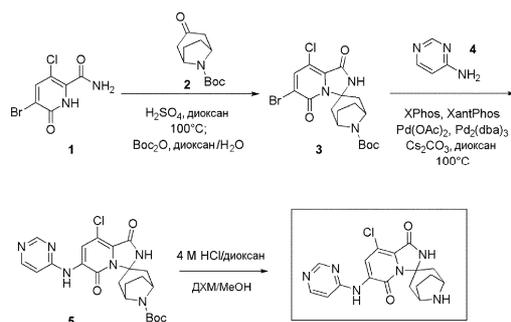
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Коричневое твердое вещество; выход: 0,15 г, 10%; МС (ИЭР) m/z 372,21 $[M+1]^+$.

Синтез 8'-хлор-8-метил-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-8-азаспиро[бицикло[3,2,1]октан-3,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 158).

Синтез соединения 158 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,029 г, 20%; МС (ИЭР) m/z 387,35 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,64 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,43 (д, $J=5,88$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=5,84$ Гц, 1H), 3,23 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 1,94 (с, 4H), 1,40 (д, $J=12,8$ Гц, 2H).

Пример 159. Синтез 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'Н-8-азаспиро[бицикло[3,2,1]октан-3,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 159)





Синтез трет-бутил 6'-бром-8'-хлор-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2Н-8-азаспиро[бицикло[3,2,1]октан-3,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-8-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Е.

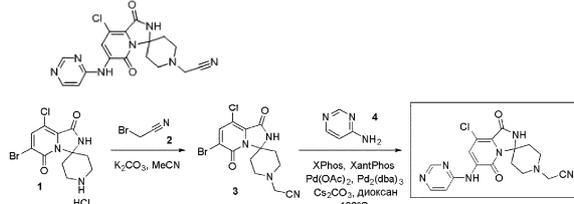
Синтез трет-бутил 8'-хлор-1',5'-диоксо-6'-(пиримидин-4-иламино)-1',5'-дигидро-2Н-8-азаспиро[бицикло[3,2,1]октан-3,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-8-карбоксилата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2Н-8-азаспиро[бицикло[3,2,1]октан-3,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 159).

Синтез соединения 159 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F.

Пример 160. Синтез 2-(8-хлор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 160)



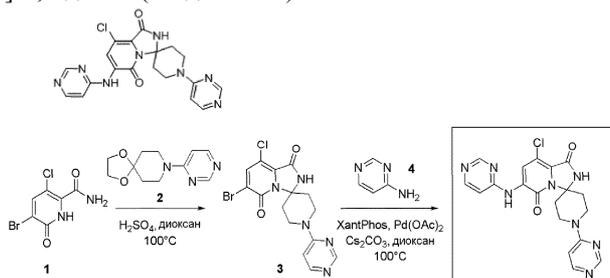
Синтез 2-(6-бром-8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (3).

В колбу загружают гидрохлорид 6-бром-8-хлорспиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диола (1, 0,5 г, 1,35 ммоль) и добавляют ацетонитрил (15 мл). Реакционную массу охлаждают до 0°C и добавляют карбонат калия (281 мг, 2,03 ммоль), затем добавляют 2-бромацетонитрил (2, 218 мг, 1,63 ммоль). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 10 ч. После завершения растворитель удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают на Biotage с применением 1-3% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрируют с получением 3-(6-бром-8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)пропаннитрила (3) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 0,42 г, 83%; МС (ИЭР) m/z 373,18 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,83 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,15-3,10 (м, 2H), 2,87-2,72 (м, 2H), 2,66-2,60 (м, 2H), 1,57-1,54 (м, 2H).

Синтез 2-[8-хлор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил]ацетонитрила (соед. № 160).

Синтез соединения 160 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,2 г, 49%; МС (ИЭР) m/z 385,97 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,50 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,43-8,36 (д, $J=6,28$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,26-3,22 (м, 2H), 2,98-2,90 (м, 2H), 2,67-2,61 (м, 2H), 1,60-1,57 (м, 2H).

Пример 161. Синтез 8-хлор-1'-(пиримидин-4-ил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диола (соед. № 161)



Синтез 6-бром-8-хлор-1'-(пиримидин-4-ил)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-

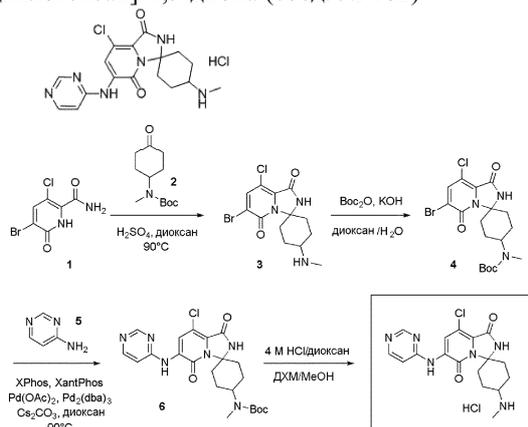
диола (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Желтое твердое вещество. Выход: 0,1 г, 61%; МС (ИЭР) m/z 410,02 $[M+1]^+$.

Синтез 8-хлор-1'-(пиримидин-4-ил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диола (соед. № 161).

Синтез соединения 161 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество. Выход: 0,06 г, 23%; МС (ИЭР) m/z 425,34 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,65 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,41 (д, $J=5,84$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=6,08$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=5,72$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=6,01$ Гц, 1H), 4,53 (шс, 2H), 3,28 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 1,68 (д, $J=12,6$ Гц, 1H).

Пример 162. Синтез гидрохлорида 8-хлор-4'-(метиламино)-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диола (соед. № 162)



Синтез 6'-бром-4'-хлор-4-(метиламино)спиро[циклогексан-1,1'-изоиндол]-3',7'(2'H,7a'H)диола (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 0,72 г, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 359,65 $[M-1]^+$.

Синтез трет-бутил N-(6-бром-8-хлор-1,5-диоксоспиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-циклогексан]-1'-ил)-N-метилкарбамата (4).

К смеси 6-бром-8-хлор-4'-(метиламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диола (3, 0,72 г, 1,99 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (10 мл) добавляют гидроксид калия (0,56 г, 9,94 ммоль), затем добавляют трет-бутилкарбонат трет-бутоксикарбонила (651 мг, 2,98 ммоль) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. При завершении реакции полученную смесь фильтруют. Осадок растворяют в 10% метаноле в дихлорметане. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил N-(6-бром-8-хлор-1,5-диоксоспиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-циклогексан]-1'-ил)-N-метилкарбамата (4) в виде белого твердого вещества. Выход: 0,9 г, 98%; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,76 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 4,00-3,97 (м, 1H), 2,98 (шс, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,98-1,81 (м, 2H), 1,73-1,60 (м, 4H), 1,41 (с, 9H).

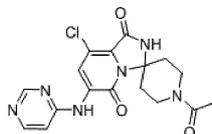
Синтез трет-бутил N-[8-хлор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-циклогексан]-1'-ил]-N-метилкарбамата (6).

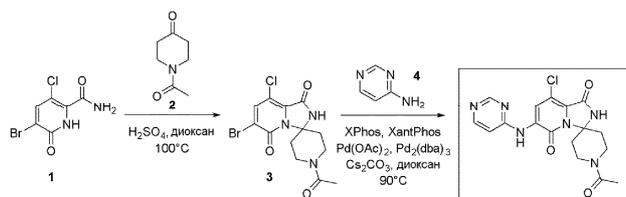
Синтез промежуточного соединения 6 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 0,11 г, 21%; МС (ИЭР) m/z 475,31 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,51 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,44 (д, $J=5,6$, 1H), 7,46 (с, 1H), 3,94-3,87 (м, 1H), 3,12-3,06 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 1,89-1,85 (м, 3H), 1,66-1,64 (м, 4H), 1,41 (с, 3H).

Синтез гидрохлорида 8-хлор-4'-(метиламино)-6-(пиримидин-4-иламино)спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диола (соед. № 162).

Синтез соединения 162 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,060 г, 69%; МС (ИЭР) m/z 375,26 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,07 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,46 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,16-3,13 (м, 1H), 3,04-2,98 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,13-2,10 (м, 2H), 1,72-1,66 (м, 4H).

Пример 163. Синтез 1'-ацетил-8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диола (соед. № 163)





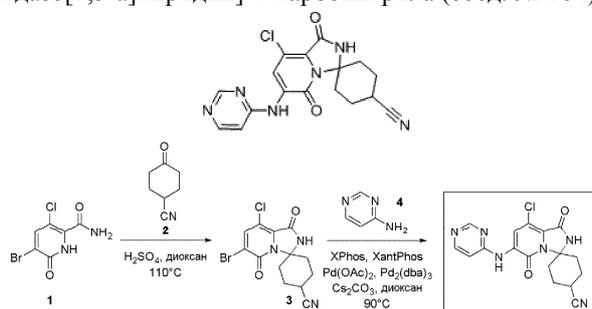
Синтез 1'-ацетил-6-бром-8-хлор-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,60 г, 81%; МС (ИЭР) m/z 375,41 $[M+1]^+$.

Синтез 1'-ацетил-8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 163).

Синтез соединения 163 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,35 г, 43%; МС (ИЭР) m/z 389 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,43 (д, $J=5,84$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=5,92$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J=12,64$ Гц, 1H), 3,96 (д, $J=2,95$ Гц, 1H), 3,10-3,07 (м, 1H), 3,06-3,03 (м, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,68-1,59 (м, 2H).

Пример 164. Синтез 8'-хлор-1',5'-диоксо-6'-(пиримидин-4-иламино)-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-4-карбонитрила (соед. № 164)



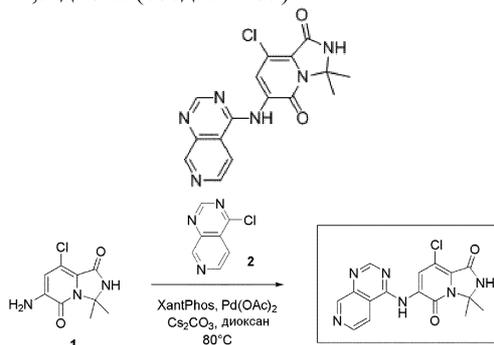
Синтез 6'-бром-8'-хлор-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-4-карбонитрила (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,75 г, 53%; МС (ИЭР) m/z 354,08 $[M-1]^-$.

Синтез 8'-хлор-1',5'-диоксо-6'-(пиримидин-4-иламино)-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-4-карбонитрила (соед. № 164).

Синтез соединения 164 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,21 г, 29%; МС (ИЭР) m/z 371,18 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,36 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,84-8,78 (м, 2H), 8,44-8,39 (м, 1H), 7,44-7,43 (м, 1H), 3,00-2,94 (м, 2H), 2,82-2,76 (м, 1H), 2,15-2,12 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 3H), 1,67-1,64 (м, 2H).

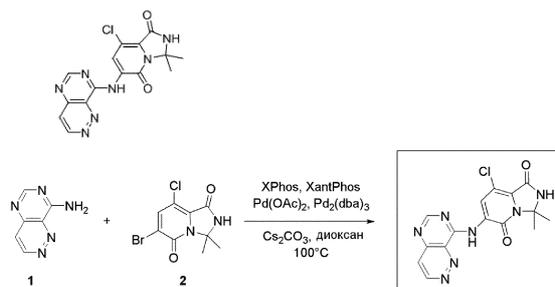
Пример 165. Синтез 8-хлор-3,3-диметил-6-(пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 165)



Синтез 8-хлор-3,3-диметил-6-(пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 165).

Синтез соединения 165 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 25 мг, 8%; МС (ИЭР) m/z 357,34 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,05 (шс, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,61 (м, 2H), 8,18 (д, $J=5,24$ Гц, 1H), 1,82 (с, 6H).

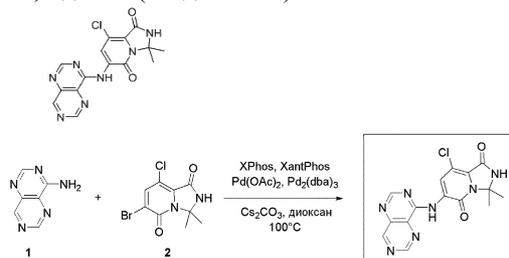
Пример 166. Синтез 8-хлор-3,3-диметил-6-(пиримидо[5,4-*c*]пиридазин-8-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 166)



Синтез 8-хлор-3,3-диметил-6-(пиримидо[5,4-с]пиримидин-8-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 166).

Синтез соединения 166 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

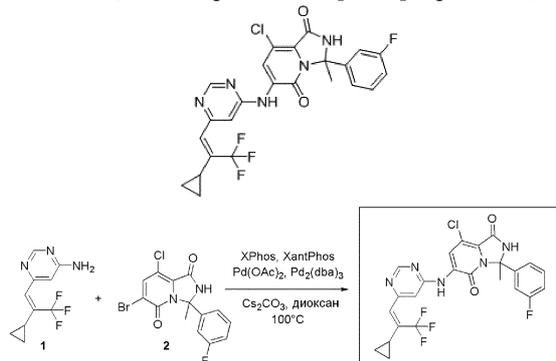
Пример 167. Синтез 8-хлор-3,3-диметил-6-(пиримидо[5,4-д]пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 167)



Синтез 8-хлор-3,3-диметил-6-(пиримидо[5,4-д]пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 167).

Синтез соединения 167 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

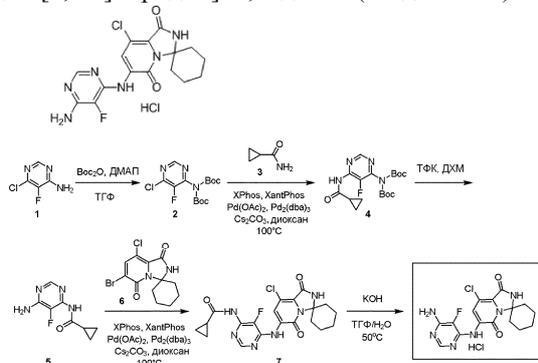
Пример 168. Синтез (Z)-8-хлор-6-((6-(2-циклопропил-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-фторфенил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 168)



Синтез (Z)-8-хлор-6-((6-(2-циклопропил-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-фторфенил)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 168).

Синтез соединения 168 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Пример 169. Синтез гидрохлорида 6'-((6-амино-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 169)



Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(6-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)карбамата (2).

Синтез промежуточного соединения 2 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода J. Беловатое твердое вещество; выход: 2,3 г, 97%; МС (ИЭР) m/z 348 [M+1]⁺.

Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-(циклопропанкарбониламино)-5-фторпиримидин-

4-ил]карбамата (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 0,9 г, 38%; МС (ИЭР) m/z 397,29 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,6 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 2,41 (шс, 1H), 1,46 (с, 18H), 1,30 (м, 4H).

Синтез N-(6-амино-5-фторпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (5).

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-(циклопропанкарбониламино)-5-фторпиримидин-4-ил]карбамата (4, 0,89 г, 2,25 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (20 мл, 2,25 ммоль) при 0°C и перемешивают реакционную массу при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции трифторуксусную кислоту отгоняют, и неочищенное соединение подщелачивают жидким аммиаком. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат с получением N-(6-амино-5-фторпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (5) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 0,4 г, 90%; МС (ИЭР) m/z 197,06 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,37 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 7,04 (с, 1H), 2,06 (м, 1H), 0,82-0,78 (м, 4H).

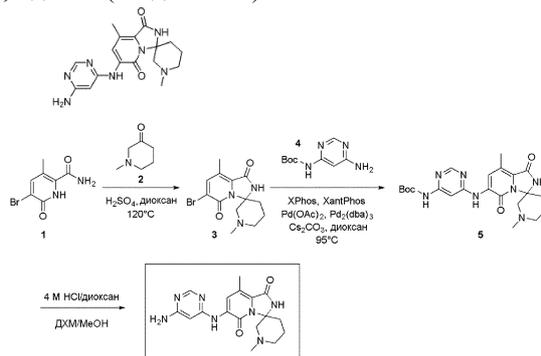
Синтез N-[6-[(8-хлор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-6-ил)амино]-5-фторпиримидин-4-ил]циклопропанкарбоксамид (7).

Синтез промежуточного соединения 7 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,22 г, 40%; МС (ИЭР) m/z 447 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 8,59-8,53 (м, 1H), 8,50-8,42 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 1,98-1,98 (м, 1H), 1,77-1,53 (м, 8H), 0,82-0,84 (м, 4H).

Синтез гидрохлорида 6'-((6-амино-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дионо (соед. № 169).

Синтез соединения 169 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Беловатое твердое вещество; выход: 110 мг, 65%; МС (ИЭР) m/z 378,9 $[M+1]^+$; 1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,34 (шс, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 2,94 (т, J=2,32, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,67-1,51 (м, 5H), 1,27-1,23 (м, 1H).

Пример 170. Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-1',8-диметилспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-дионо (соед. № 170)



Синтез 6-бром-1',8-диметил-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-дионо (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Белое твердое вещество; выход: 0,7 г, 25%; МС (ИЭР) m/z 32 6,19 $[M+1]^+$.

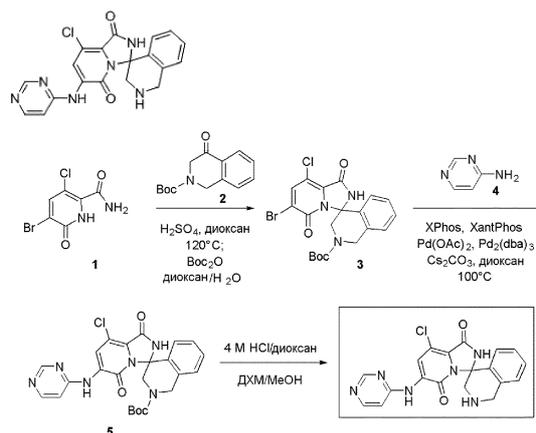
Синтез трет-бутил (6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,25 г, 64%; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,52-8,46 (м, 2H), 7,84 (м, 1H), 3,00-2,98 (м, 2H), 2,81-2,79 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,03-1,90 (м, 3H), 1,70 (м, 1H), 1,48-1,4 (с, 9H).

Синтез 6-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-1',8-диметилспиро[2H-имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-дионо (соед. № 170).

Синтез соединения 170 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,1 г, 34%; МС (ИЭР) m/z 356,47 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,82 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,52 (с, 2H), 6,14 (с, 1H), 3,32-3,30 (м, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,80 (с, 1H), 2,50 (с, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,91 (с, 2H), 1,76-1,69 (м, 1H), 1,48-1,45 (м, 1H).

Пример 171. Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2',3'-дигидро-1'H,2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-1,5-дионо (соед. № 171)



Синтез трет-бутил 6-бром-8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-1'Н,2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-2'(3'Н)-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Е.

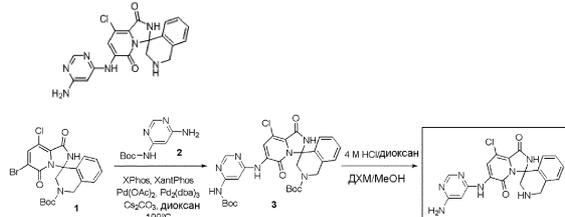
Синтез трет-бутил 8-хлор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-1,5-дигидро-1'Н,2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-2'(3'Н)-карбоксилата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2',3'-дигидро-1'Н,2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-1,5-диона (соед. № 171).

Синтез соединения 171 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F.

Пример 172. Синтез 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-2',3'-дигидро-1'Н,2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-1,5-диона (соед. № 172)



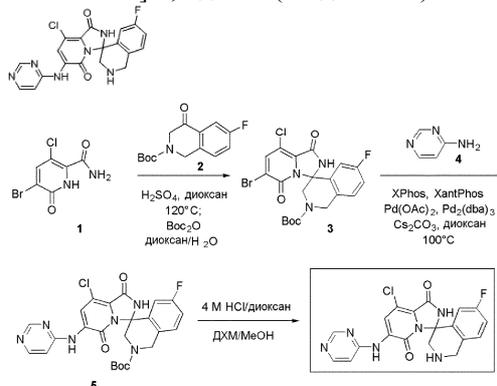
Синтез трет-бутил 6-((6-((tert-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-1'Н,2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-2'(3'Н)-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-2',3'-дигидро-1'Н,2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-1,5-диона (соед. № 172).

Синтез соединения 172 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F.

Пример 173. Синтез 8-хлор-6'-фтор-6-(пиримидин-4-иламино)-2',3'-дигидро-1'Н,2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-1,5-диона (соед. № 173)



Синтез трет-бутил 6-бром-8-хлор-6'-фтор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-1'Н,2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-2'(3'Н)-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Е.

Синтез трет-бутил 8-хлор-6'-фтор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-1,5-дигидро-1'Н,2Н-

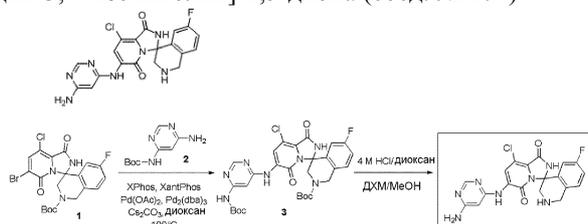
спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-2'(3'Н)-карбоксилат (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 8-хлор-6'-фтор-6-(пиримидин-4-иламино)-2',3'-дигидро-1'Н,2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-1,5-диона (соед. № 173).

Синтез соединения 173 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F.

Пример 174. Синтез 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-6'-фтор-2',3'-дигидро-1'Н,2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-1,5-диона (соед. № 174)



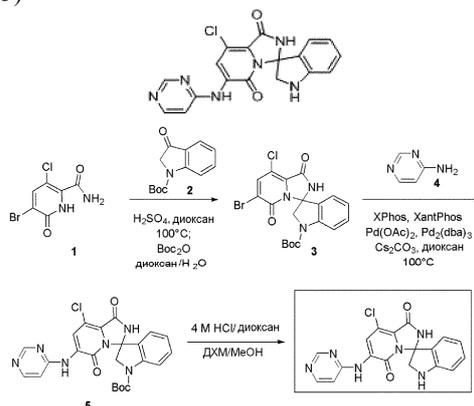
Синтез трет-бутил 6-((6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-6'-фтор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-1'Н,2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-2'(3'Н)-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-6'-фтор-2',3'-дигидро-1'Н,2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-изохинолин]-1,5-диона (соед. № 174).

Синтез соединения 174 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F.

Пример 175. Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-индолин]-1,5-диона (соед. № 175)



Синтез трет-бутил 6-бром-8-хлор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-индолин]-1'-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Е.

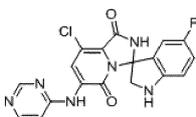
Синтез трет-бутил 8-хлор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-индолин]-1'-карбоксилата (5).

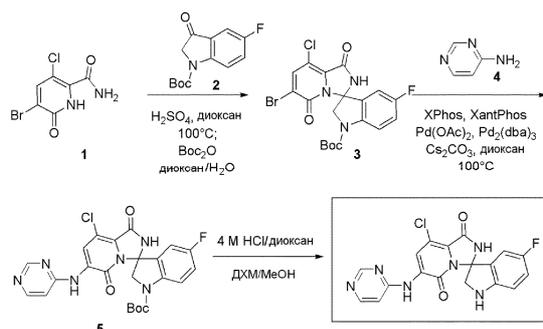
Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 8-хлор-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-индолин]-1,5-диона (соед. № 175).

Синтез соединения 175 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F.

Пример 176. Синтез 8-хлор-5'-фтор-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-индолин]-1,5-диона (соед. № 176)





Синтез трет-бутил 6-бром-8-хлор-5'-фтор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-индолин]-1'-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Е.

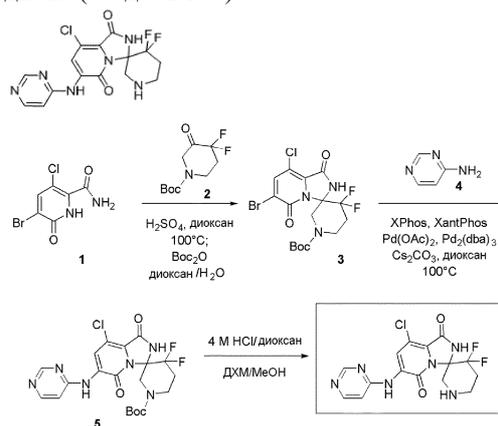
Синтез трет-бутил 8-хлор-5'-фтор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-индолин]-1'-карбоксилата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 8-хлор-5'-фтор-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-индолин]-1,5-диона (соед. № 176).

Синтез соединения 176 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F.

Пример 177. Синтез 8-хлор-4',4'-дифтор-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 177)



Синтез трет-бутил 6-бром-8-хлор-4',4'-дифтор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Е.

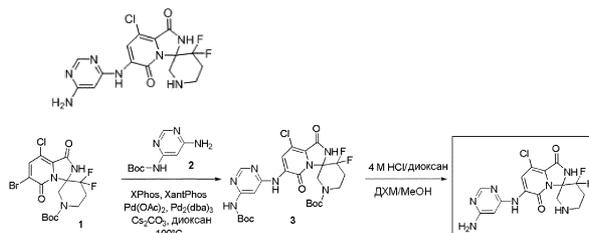
Синтез трет-бутил 8-хлор-4',4'-дифтор-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1'-карбоксилата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 8-хлор-4',4'-дифтор-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 177).

Синтез соединения 177 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F.

Пример 178. Синтез 6-((6-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-4',4'-дифтор-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 178)



Синтез трет-бутил 6-((6-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-4',4'-дифтор-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3).

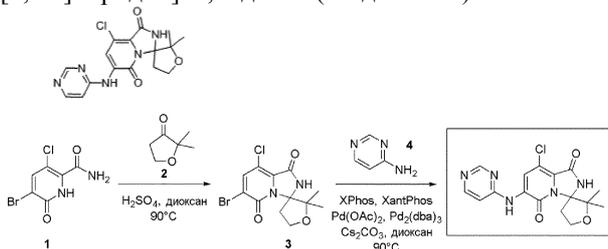
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего прото-

кола метода Н.

Синтез 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-хлор-4',4'-дифтор-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 178).

Синтез соединения 178 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F.

Пример 179. Синтез 8'-хлор-2,2-диметил-6'-(пиримидин-4-иламино)-4,5-дигидро-2Н,2'Н-спиро[фуран-3,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 179)



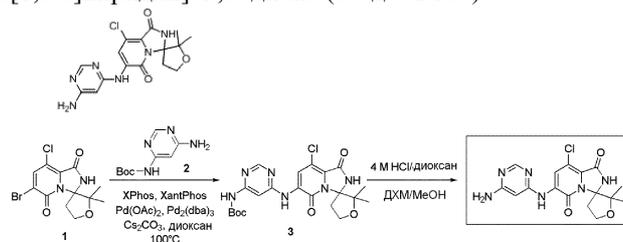
Синтез 6'-бром-8'-хлор-2,2-диметил-4,5-дигидро-2Н,2'Н-спиро[фуран-3,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А.

Синтез 8'-хлор-2,2-диметил-6'-(пиримидин-4-иламино)-4,5-дигидро-2Н,2'Н-спиро[фуран-3,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 179).

Синтез соединения 179 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Пример 180. Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2,2-диметил-4,5-дигидро-2Н,2'Н-спиро[фуран-3,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 180)



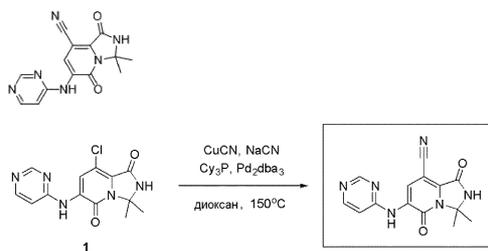
Синтез трет-бутил (6-((8'-хлор-2,2-диметил-1',5'-диоксо-1',4,5,5'-тетрагидро-2Н,2'Н-спиро[фуран-3,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2,2-диметил-4,5-дигидро-2Н,2'Н-спиро[фуран-3,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 180).

Синтез соединения 180 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F.

Пример 181. Синтез 3,3-диметил-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-8-карбонитрила (соед. № 181)

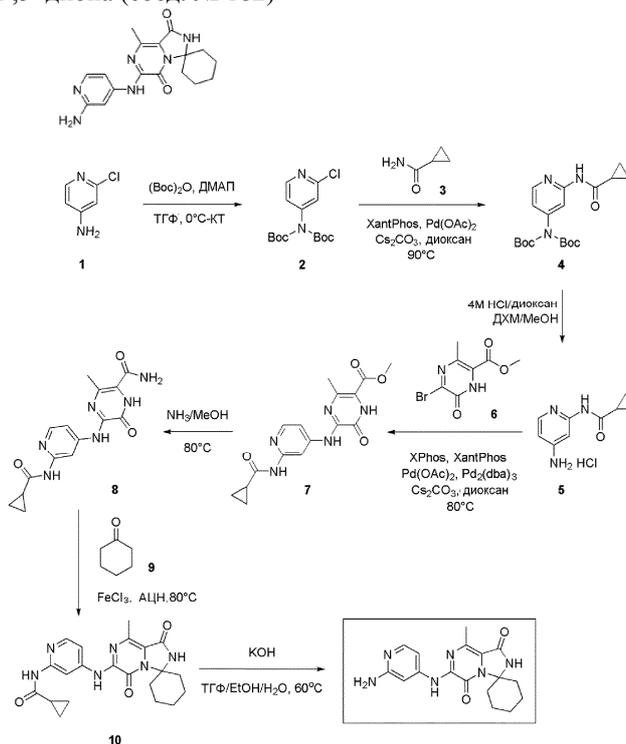


Синтез 3,3-диметил-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-8-карбонитрила (соед. № 181)

В пробирку добавляют 8-хлор-3,3-диметил-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-дион (1, 1000 мг, 3,27 ммоль), цианид меди(I) (293 мг, 3,27 ммоль) и цианид натрия (160 мг, 3,27 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре под аргоном. Реакционную смесь продувают аргоном в течение 5-10 мин, затем добавляют трициклогексилфосфин (92 мг, 0,33 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (299 мг, 0,33 ммоль) под аргоном. Пробирку затем герметично закрывают и нагревают при 150°C в течение 48 ч. После завершения реакцию гасят насыщенным раствором перманганата калия и экстрагируют неочищенное соединение 10% метанолом в дихлорметане. Органический слой концентрируют досуха, и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш) с применением 2% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрируют досуха в вакууме с получением 3,3-диметил-1,5-диоксо-6-(пиримидин-4-иламино)-2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-8-карбонитрила (соед. № 181) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 0,2 г,

20%; МС (ИЭР) m/z 297,36 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,20 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,44 (д, $J=5,84$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=5,36$ Гц, 1H), 1,82 (с, 6H).

Пример 182. Синтез 6'-((2-аминопиридин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пирозин]-1',5'-диона (соед. № 182)



Синтез N,N-ди-трет-бутоксикарбонил-2-хлорпиридин-4-амина (2).

Синтез промежуточного соединения 2 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода J. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 5,3 г, 70%; МС (ИЭР) m/z 329,21 $[M+1]^+$.

Синтез N,N-ди-трет-бутоксикарбонил (2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-амина (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 2,5 г, 51%; МС (ИЭР) m/z 378,61 $[M+1]^+$.

Синтез гидрохлорида N-(4-аминопиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Беловатое твердое вещество; выход: 1,6 г, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 178,45 $[M+1]^+$.

Синтез метил 5-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропирозин-2-карбоксилата (7).

Синтез промежуточного соединения 7 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода H. Желтое твердое вещество; выход: 1,5 г, 48%; МС (ИЭР) m/z 344,05 $[M+1]^+$.

Синтез 5-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропирозин-2-карбоксамид (8).

Синтез промежуточного соединения 8 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода K. Выход: 600 мг, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 329,06 $[M+1]^+$.

Синтез N-(4-((8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пирозин]-6'-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид (10).

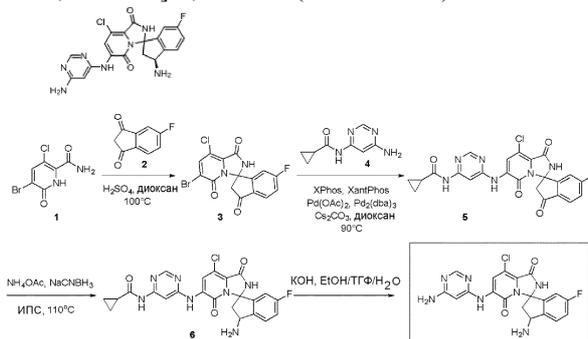
5-((2-(Циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропирозин-2-карбоксамид (8, 600 мг, 1,83 ммоль) и циклогексанон (538 мг, 5,48 ммоль) загружают в ацетонитрил в 20-мл микроволновой пробирке. Добавляют хлорид железа(III) (889 мг, 1,83 ммоль), и нагревают реакционную смесь при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель удаляют в вакууме и очищают соединение хроматографией на колонке с силикагелем (200-400 меш), элюируя 5% метанолом в дихлорметане. Подходящие фракции из колонки концентрируют при пониженном давлении с получением N-(4-((8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пирозин]-6'-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид (10, 100 мг, неочищенный) в виде светло-коричневого неочищенного твердого вещества, которое используют сразу на следующей стадии. МС (ИЭР) m/z 409,43 $[M+1]^+$.

Синтез 6'-((2-аминопиридин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пирозин]-1',5'-диона (соед. № 182).

Синтез соединения 182 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Беловатое твердое вещество; выход: 2 мг; МС (ИЭР) m/z 341,21 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,59 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 2,82-2,76 (м,

2H), 2,50 (с, 3H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 3H), 1,55-1,52 (м, 2H), 1,23-1,19 (м, 1H).

Пример 183. Синтез 3'-амино-6-((6-аминопириимидин-4-ил)амино)-8-хлор-6'-фтор-2',3'-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-инден]-1,5-диона (соед. № 183)



Синтез 6-бром-8-хлор-6'-фтор-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-инден]-1,3',5(2H)-триона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А.

Синтез N-(6-((8-хлор-6'-фтор-1,3',5-триоксо-1,2',3',5-тетрагидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-инден]-6-ил)амино)пириимидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

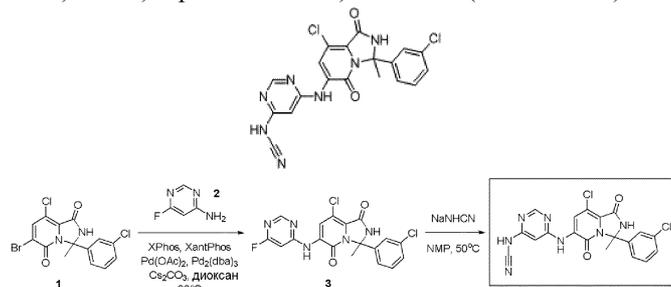
Синтез N-(6-((3'-амино-8-хлор-6'-фтор-1,5-диоксо-1,2',3',5-тетрагидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-инден]-6-ил)амино)пириимидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (6).

К раствору N-(6-((3'-амино-8-хлор-6'-фтор-1,5-диоксо-1,2',3',5-тетрагидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-инден]-6-ил)амино)пириимидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (6, 1 г, 2,02 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) добавляют ацетат аммония (0,47 г, 6,06 ммоль) и цианоборгидрид натрия (1,02 г, 16,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 110°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с получением N-(6-((3'-амино-8-хлор-6'-фтор-1,5-диоксо-1,2',3',5-тетрагидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-инден]-6-ил)амино)пириимидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (6).

Синтез 3'-амино-6-((6-аминопириимидин-4-ил)амино)-8-хлор-6'-фтор-2',3'-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-инден]-1,5-диона (соед. № 183).

Синтез соединения 183 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I.

Пример 184. Синтез N-(6-((8-хлор-3-(3-хлорфенил)-3-метил-1,5-диоксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пириимидин-4-ил)цианамид (соед. № 184)



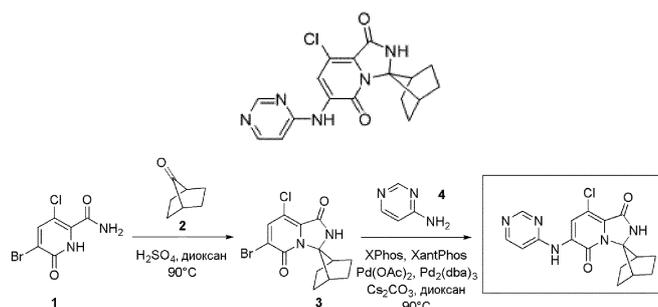
Синтез 8-хлор-3-(3-хлорфенил)-6-((6-фторпириимидин-4-ил)амино)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез N-(6-((8-хлор-3-(3-хлорфенил)-3-метил-1,5-диоксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пириимидин-4-ил)цианамид (соед. № 184).

К раствору 8-хлор-3-(3-хлорфенил)-6-((6-фторпириимидин-4-ил)амино)-3-метил-2,3-дигидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3, 100 мг, 0,24 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (4 мл) добавляют гидрочианамид натрия (46 мг, 0,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду и подкисляют до pH 5,5 концентрированной хлористоводородной кислотой. Смесь фильтруют. Неочищенное твердое вещество очищают ЖХВД с получением N-(6-((8-хлор-3-(3-хлорфенил)-3-метил-1,5-диоксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)пириимидин-4-ил)цианамид (соед. № 184).

Пример 185. Синтез 8'-хлор-6'-(пириимидин-4-иламино)-2'H-спиро[бицикло[2,2,1]гептан-7,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1,5'-диона (соед. № 185)



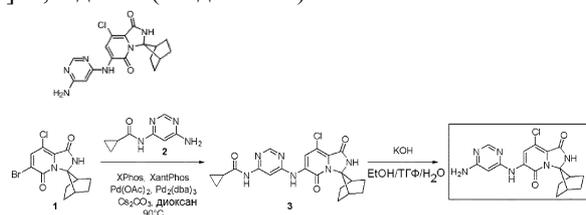
Синтез 6'-бром-8'-хлор-2'-Н-спиро[бицикло[2,2,1]гептан-7,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А.

Синтез 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'-Н-спиро[бицикло[2,2,1]гептан-7,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 185).

Синтез соединения 185 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Пример 186. Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'-Н-спиро[бицикло[2,2,1]гептан-7,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 186)



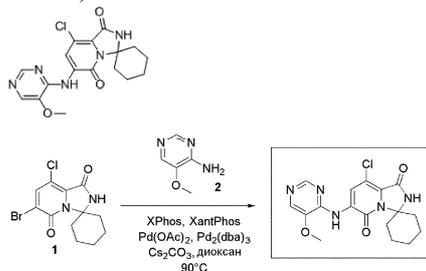
Синтез N-(6-((8'-хлор-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'-Н-спиро[бицикло[2,2,1]гептан-7,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'-Н-спиро[бицикло[2,2,1]гептан-7,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 186).

Синтез соединения 186 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I.

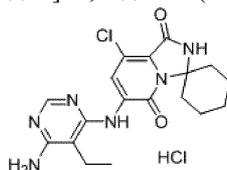
Пример 187. Синтез 8-хлор-6-[(5-метоксипиримидин-4-ил)амино]спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 187)

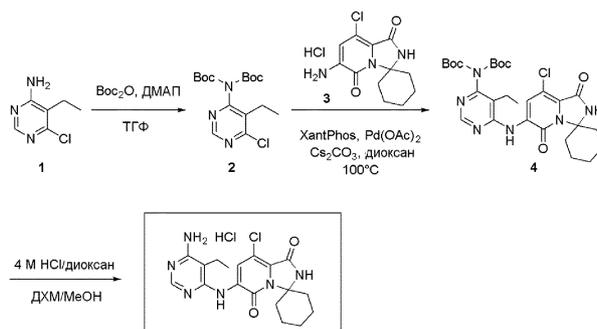


Синтез 8-хлор-6-[(5-метоксипиримидин-4-ил)амино]спиро[2Н-имидазо[1,5-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-1,5-диона (соед. № 187).

Синтез соединения 187 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Серое твердое вещество; выход: 0,052 г, 17%; МС (ИЭР) m/z 376,31 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,36 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,46-3,40 (м, 1H), 2,93-2,87 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,64-1,61 (м, 3H), 1,55-1,52 (м, 2H), 1,23 (м, 1H).

Пример 188. Синтез гидрохлорида 6'-((6-амино-5-этилпиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 188)





Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(6-хлор-5-этилпиримидин-4-ил)карбамата (2).

Синтез промежуточного соединения 2 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода J. Светло-коричневое твердое вещество. Выход: 3,5 г, 96%; МС (ИЭР) m/z 358,5 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,71 (с, 1H), 2,70 (м, 3H), 1,4 (м, 18H), 1,20 (м, 3H).

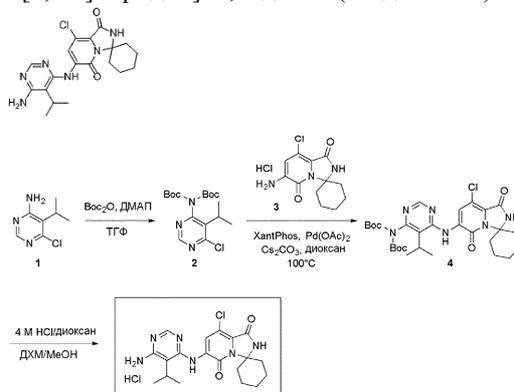
Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[(8-хлор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5'-а]пиримидин-3,1'-циклогексан]-6-ил)амино]-5-этилпиримидин-4-ил]карбамата (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество. Выход: 0,48 г, 42%; МС (ИЭР) m/z 589,45 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,40 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,59 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,14 (м, 18H), 1,25 (м, 1H), 1,22 (м, 4H).

Синтез гидрохлорида 6'-((6-амино-5-этилпиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиримидин]-1',5'-диола (соед. № 188).

Синтез соединения 188 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество. Выход: 0,32 г, 94%; МС (ИЭР) m/z 389,06 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,49 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,44-8,33 (м, 2H), 7,74 (шс, 2H), 2,93-2,90 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 3H), 1,55-1,52 (м, 2H), 1,25-1,22 (м, 1H), 1,10 (т, $J=14,8$ Гц, 3H).

Пример 189. Синтез 6'-((6-амино-5-изопропилпиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиримидин]-1',5'-диола (соед. № 189)



Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(6-хлор-5-изопропилпиримидин-4-ил)карбамата (2).

Синтез промежуточного соединения 2 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода J. Белое твердое вещество; выход: 4,5 г, 90%; МС (ИЭР) m/z 372,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,92 (с, 1H), 3,32-3,20 (м, 1H), 1,52-1,20 (м, 24H).

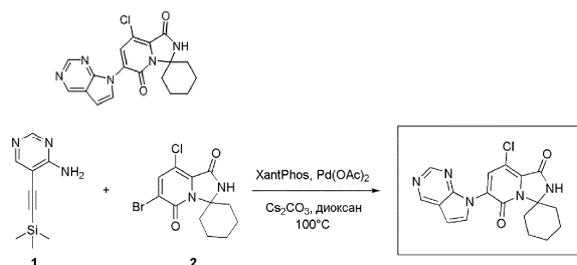
Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[(8-хлор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5'-а]пиримидин-3,1'-циклогексан]-6-ил)амино]-5-изопропилпиримидин-4-ил]карбамата (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,41 г, 30%; МС (ИЭР) m/z 603,55 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,40 (с, 1H), 8,75-8,72 (м, 2H), 8,67 (с, 1H), 3,32-3,19 (м, 1H), 2,94 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,65 (м, 3H), 1,57 (м, 2H), 1,14 (м, 24H), 1,20-1,00 (м, 1H).

Синтез гидрохлорида 6'-((6-амино-5-изопропилпиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиримидин]-1',5'-диола (соед. № 189).

Синтез соединения 189 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,30 г, 93%; МС (ИЭР) m/z 403,17 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,38 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 7,69-7,68 (шс, 2H), 3,59-3,56 (м, 2H), 2,93-2,87 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,68-1,65 (м, 3H), 1,56 (м, 2H), 1,36 (м, 6H), 1,26 (м, 1H).

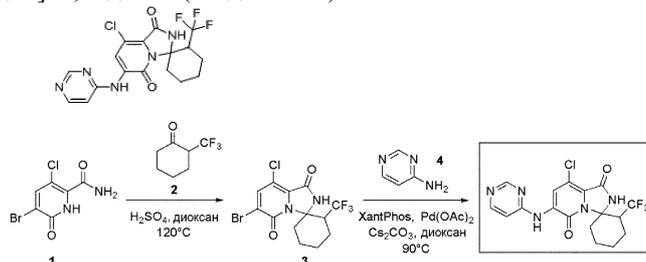
Пример 190. Синтез 8'-хлор-6'-(7H-пирроло [2, 3-d]пиримидин-7-ил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиримидин]-1',5'-диола (соед. № 190)



Синтез 8'-хлор-6'-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 190).

Синтез соединения 190 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество. Выход: 0,070 г, 7%; МС (ИЭР) m/z 370,09 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,93 (д, $J=3,56$ Гц, 2H), 6,82 (д, $J=3,56$ Гц, 2H), 2,94-2,89 (м, 2H), 1,74-1,57 (м, 7H), 1,23 (м, 1H).

Пример 191. Синтез 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2-(трифторметил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 191)



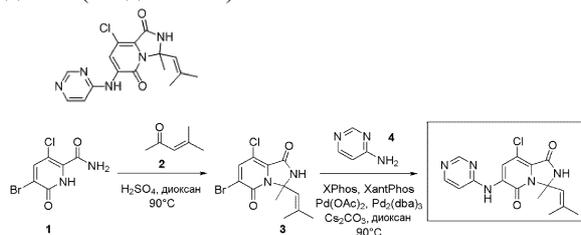
Синтез 6'-бром-8'-хлор-2-(трифторметил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,40 г, 43%; МС (ИЭР) m/z 400,59 $[M+1]^+$.

Синтез 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2-(трифторметил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 191).

Синтез соединения 191 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Белое твердое вещество; выход: 0,030 г, 8%; МС (ИЭР) m/z 346,80 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,53 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,84 (д, $J=9$, 6 Гц, 2H), 8,45 (д, $J=5,92$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,03 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,80 (м, 3H), 1,67 (м, 1H), 1,41 (с, 1H).

Пример 192. Синтез 8-хлор-3-метил-3-(2-метилпроп-1-енил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 192)



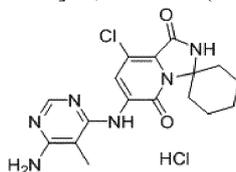
Синтез 6-бром-8-хлор-3-метил-3-(2-метилпроп-1-енил)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (3).

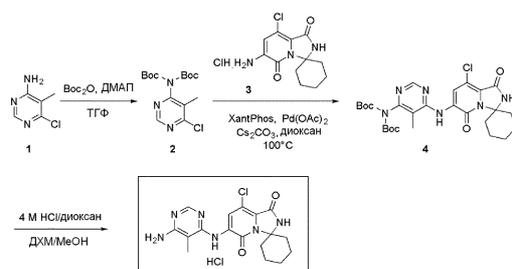
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Светло-коричневая густая жидкость. Выход: 1,5 г, 28%; МС (ИЭР) m/z 329 $[M-1]^-$.

Синтез 8-хлор-3-метил-3-(2-метилпроп-1-енил)-6-(пиримидин-4-иламино)-2H-имидазо[1,5-а]пиридин-1,5-диона (соед. № 192).

Синтез соединения 192 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Белое твердое вещество; выход: 65 мг, 31%; МС (ИЭР) m/z 360,80 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,32 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,43 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,25-3,17 (м, 2H), 2,80-2,78 (м, 2H), 2,39-2,33 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,50-1,47 (м, 2H).

Пример 193. Синтез гидрохлорида 6'-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 193)





Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(6-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)карбамата (2).

Синтез промежуточного соединения 2 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода J. Белое твердое вещество; выход: 1,1 г, 94%; МС (ИЭР) m/z 344,27 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,90 (с, 1H), 2,22 (с, 1H), 1,38 (с, 18H).

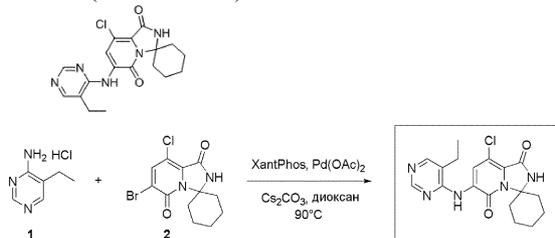
Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[(8-хлор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5'-a]пиримидин-3,1'-циклогексан]-6-ил)амино]-5-метилпиримидин-4-ил]карбамата (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,20 г, 35%; МС (ИЭР) m/z 575,32 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,41 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,46 (с, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,77-1,66 (м, 1E), 1,46 (м, 18H), 1,20 (м, 1H).

Синтез гидрохлорида 6'-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиримидин]-1',5'-диона (соед. № 193).

Синтез соединения 193 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,11 г, 80%; МС (ИЭР) m/z 375,26 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,41 (с, 1H), 8,47 (с, 2H), 8,40 (с, 1H), 7,79 (шс, 2H), 2,93-2,87 (м, 1H), 2,07 (с, 1H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,65-1,56 (м, 3H), 1,56-1,53 (м, 2H), 1,09 (м, 1H).

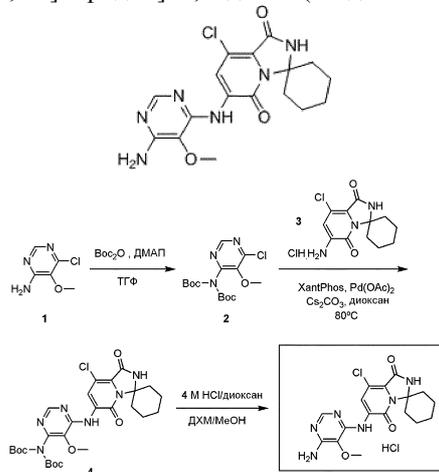
Пример 194. Синтез 8'-хлор-6'-((5-этилпиримидин-4-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиримидин]-1',5'-диона (соед. № 194)



Синтез 8'-хлор-6'-((5-этилпиримидин-4-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиримидин]-1',5'-диона (соед. № 194).

Синтез соединения 194 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,026 г, 22%; МС (ИЭР) m/z 374,21 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,37 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 2,95-2,89 (м, 2H), 2,70-2,64 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,69-1,65 (м, 3H), 1,57-1,54 (м, 2H), 1,26 (м, 4H).

Пример 195. Синтез гидрохлорида 6'-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиримидин]-1',5'-диона (соед. № 195)



Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(6-хлор-5-метоксипиримидин-4-ил)карбамата (2).

Синтез промежуточного соединения 2 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода J. Беловатое твердое вещество; выход: 0,92 г, 59%; МС (ИЭР) m/z 360,12 $[M+1]^+$; 1H ЯМР

(400 МГц; ДМСО-d₆) δ 1,44 (с, 18H), 3,92 (с, 3H), 8,64 (с, 1H).

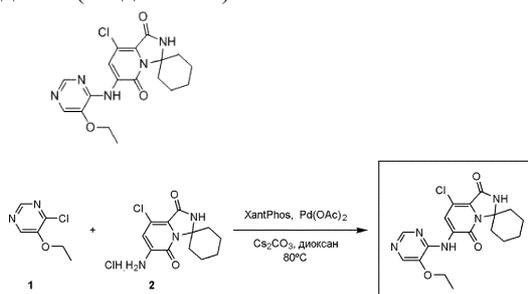
Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[(8-хлор-1,5-диоксоспиро[2H-имидазо[1,5'-а]пиридин-3,1'-циклогексан]-6-ил)амино]-5-метоксипиримидин-4-ил]карбамата (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,14 г; 23%; МС (ИЭР) m/z 591,23 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,40 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,92 (м, 2H), 1,81-1,54 (м, 7H), 1,40 (с, 18H), 1,23 (м, 1H).

Синтез гидрохлорида 6'-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 195).

Синтез соединения 195 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Беловатое твердое вещество; выход: 0,075 г, 80%; МС (ИЭР) m/z 391,12 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,35 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,33 (шс, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,91 (м, 2H), 1,76-1,52 (м, 7H), 1,26 (м, 1H).

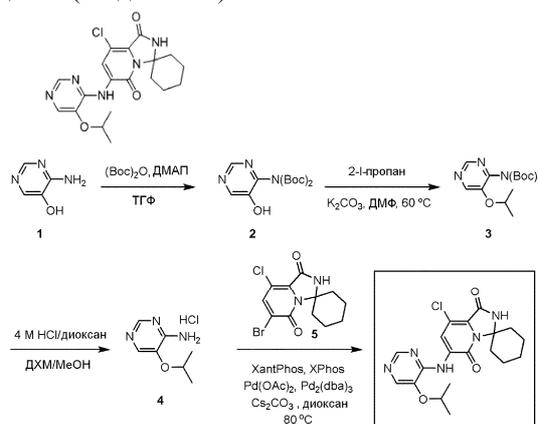
Пример 196. Синтез 8'-хлор-6'-((5-этоксипиримидин-4-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 196)



Синтез 8'-хлор-6'-((5-этоксипиримидин-4-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 196).

Синтез соединения 196 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,055 г, 20%; МС (ИЭР) m/z 390,13 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,42 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 4,30 (кв, J=6,96 Гц, 2H), 2,90 (м, 2H), 1,74-1,53 (м, 7H), 1,43 (т, J=6,96 Гц, 3H), 1,25 (м, 1H).

Пример 197. Синтез 8'-хлор-6'-((5-изопропоксипиримидин-4-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 197)



Синтез N,N-ди-Вос-4-аминопиримидин-5-ола (2).

Синтез промежуточного соединения 2 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода J. Коричневое твердое вещество; выход: 1,2 г, 86%; МС (ИЭР) m/z 312,15 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃) δ 8,96 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 1,42 (с, 18H).

Синтез N,N-ди-Вос-5-изопропоксипиримидин-4-амин (3).

К раствору N,N-ди-Вос-4-аминопиримидин-5-ола (2, 1,0 г, 3,21 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) добавляют карбонат калия (1,11 г, 8,03 ммоль), затем добавляют 2-йодпропан (1,64 г, 9,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом (50 мл) и промывают холодной водой (3×20 мл) и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением N,N-ди-Вос-5-изопропоксипиримидин-4-амин (3) в виде белого твердого вещества. Выход: 1,1 г, 97%; МС (ИЭР) m/z 354,20 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 4,89 (м, 1H), 1,37 (с, 18H), 1,27 (д, J=6,0 Гц, 6H).

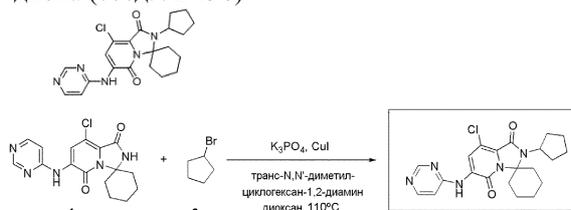
Синтез гидрохлорида 5-изопропоксипиримидин-4-амин (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Ф. Беловатое твердое вещество; выход: 0,55 г, 93%; МС (ИЭР) m/z 154,09 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,32 (шс, 1H), 9,10-8,60 (м, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,31 (шс, 1H), 8,06 (с, 1H), 4,72 (м, 1H), 1,32 (д, $J=6,0$ Гц, 6H).

Синтез 8'-хлор-6'-((5-изопропоксипиримидин-4-ил)амино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 197).

Синтез соединения 197 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,22 г, 61%; МС (ИЭР) m/z 404,14 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,4 (с, 1H), 8,71 (с, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 4,87 (м, 1H), 2,92 (м, 2H), 1,77-1,53 (м, 7H), 1,37 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 1,23 (м, 1H).

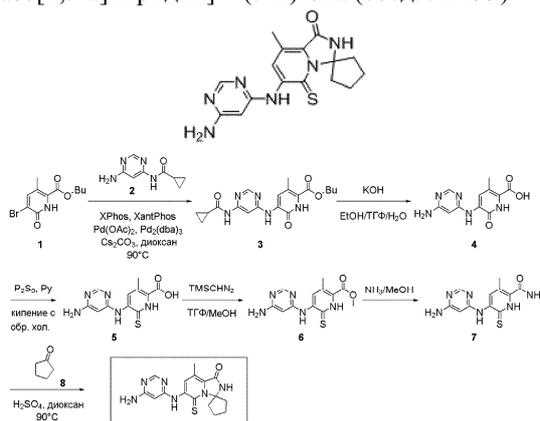
Пример 198. Синтез 8'-хлор-2'-циклопентил-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 198)



Синтез 8'-хлор-2'-циклопентил-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 198).

В пробирке 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дион (0,5 г, 1,44 ммоль), бромциклопентан (0,26 г, 1,73 ммоль) и фосфат калия (0,49 г, 3,62 ммоль) помещают в 1,4-диоксан (10 мл). Реакционную смесь продувают аргоном в течение 10 мин и добавляют йодид меди(I) (0,027 г, 0,14 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,041 г, 0,14 ммоль) и продувание продолжают в течение еще 10 мин. Реакционную смесь герметично закрывают и нагревают при 110°C в течение 24 ч. После завершения реакцию смесь разбавляют 5% метанолом в дихлорметане (300 мл) и фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют. Неочищенное соединение очищают хроматографией на колонке с применением нейтральной окиси алюминия, и соединение элюируют дихлорметаном. Растворитель удаляют при пониженном давлении с получением твердого вещества, которое сушат в высоком вакууме с получением 8'-хлор-2'-циклопентил-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 198) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 0,035 г, 6%; МС (ИЭР) m/z 414,14 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,50 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,40 (д, $J=5,84$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=5,32$ Гц, 1H), 5,33 (с, 1H), 2,93 (м, 2H), 1,92 (м, 12H), 1,62 (м, 2H), 1,37 (м, 2H).

Пример 199. Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-5'-тиоксо-2'H-спиро[циклопентан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'(5'H)-она (соед. № 199)



Синтез н-бутил 5-((6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (4).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I.

Синтез 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-метил-6-тиоксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (5).

К раствору 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновой

кислоты (4, 0,5 г, 1,91 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляют пентасульфид фосфора (1,27 г, 5,73 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с получением 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-метил-6-тиоксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (5).

Синтез метил 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-метил-6-тиоксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (6).

К раствору 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-метил-6-тиоксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (5, 0,5 г, 1,72 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и метаноле добавляют (триметилсилил) диазометан (2 М в гексане, 1,29 мл, 2,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрируют и очищают хроматографией на колонке с получением метил 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-метил-6-тиоксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (6).

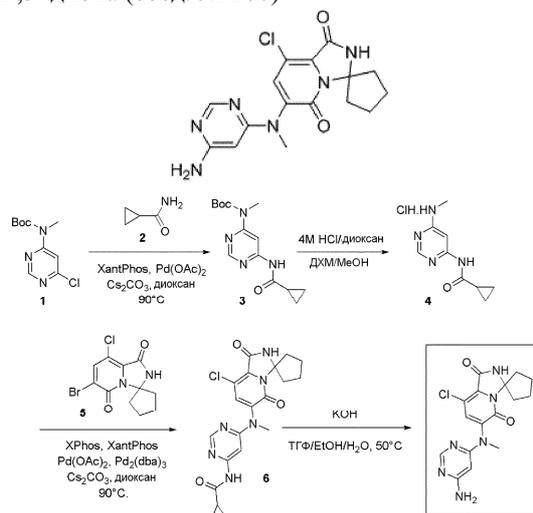
Синтез 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-метил-6-тиоксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (7).

Синтез промежуточного соединения 7 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода К.

Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-5'-тиоксо-2'H-спиро[циклопентан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1'(5'H)-она (соед. № 199).

Синтез соединения 199 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А.

Пример 200. Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)(метил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклопентан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 200)



Синтез трет-бутил (6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)(метил)карбамата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 2,5 г, 80%; МС (ИЭР) m/z 293,51 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,06 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 2,05-1,99 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 0,85-0,83 (м, 4H).

Синтез гидрохлорида N-(6-(метиламино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Белое твердое вещество; выход: 1,4 г, 90%; МС (ИЭР) m/z 193,30 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,87 (шс, 1H), 9,10 (шс, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,05 (шс, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,01 (м, 1H), 0,93-0,89 (м, 4H).

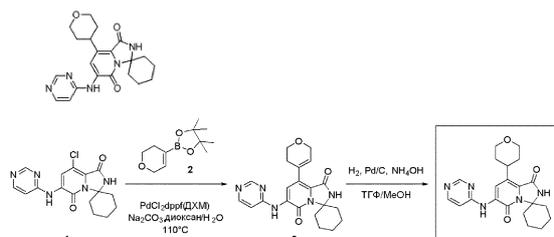
Синтез N-(6-((8'-хлор-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклопентан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (6).

Синтез промежуточного соединения 6 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 120 мг, 18%; МС (ИЭР) m/z 427,01 $[M-1]^-$.

Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)(метил)амино)-8'-хлор-2'H-спиро[циклопентан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 200).

Синтез соединения 200 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 27 мг, 32%; МС (ИЭР) m/z 361,12 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,46 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,59 (шс, 2H), 5,72 (с, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,76-2,69 (м, 2H), 1,91-1,84 (м, 2H), 1,82-1,79 (м, 2H), 1,74-1,69 (м, 2H).

Пример 201. Синтез 6'-(пиримидин-4-иламино)-8'-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 201)



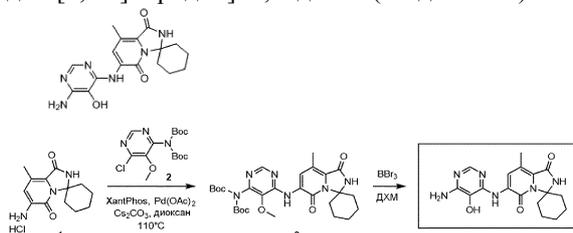
Синтез 8'-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (3).

В пробирку загружают 8'-хлор-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дион (1, 0,50 г, 1,44 ммоль) и 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2, 0,36 г, 1,73 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Добавляют карбонат натрия (0,46 г, 4,33 ммоль), затем воду (1,44 мл) и продувают смесь аргоном в течение 10 мин. Затем добавляют комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) дихлорметаном (0,11 г, 0,144 ммоль) и продувание продолжают в течение еще 5 мин. Реакционную смесь герметично закрывают и нагревают при 110°C в течение 16 ч. После завершения реакции, подтвержденного ТСХ и ЖХМС, добавляют воду (100 мл) и экстрагируют 10% метанолом в дихлорметане (3×150 мл). Органические фазы промывают насыщенным раствором соли (1×100 мл). Органические фазы затем отделяют и сушат (сульфат натрия), затем концентрируют досуха. Неочищенный продукт затем очищают флэш-хроматографией на колонке, элюируя 2-3% метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрируют досуха в вакууме с получением 8'-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (3) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 0,35 г, 61%; МС (ИЭР) m/z 394 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,24 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,43 (д, $J=6,08$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=5,72$ Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,05 (м, 2H), 2,45 (м, 2H), 1,84 (м, 6H), 1,56 (с, 2H).

Синтез 6'-(пиримидин-4-иламино)-8'-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 201).

В двухгорлую круглодонную колбу загружают 8'-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дион (3, 0,22 г, 0,57 ммоль) в метаноле (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл). Добавляют палладий на угле (0,10 г), затем гидроксид аммония (1,0 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь заполняют водородом и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 д. После завершения реакции, отслеживаемого ТСХ и ЖХМС, реакционную массу разбавляют 5% метанолом в дихлорметане (100 мл) и пропускают через слой целита и промывают 10% метанолом/дихлорметаном (3×50 мл). Растворитель удаляют в вакууме, и неочищенный продукт очищают препаративной ЖХВД с получением 6'-(пиримидин-4-иламино)-8'-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 201) в виде белого твердого вещества. Выход: 0,11 г, 49%; МС (ИЭР) m/z 396,4 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,16 (б, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,38 (д, $J=5,88$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=5,88$ Гц, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,96 (м, 2H), 3,42 (т, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,01 (м, 2H), 1,70 (м, 9H), 1,58 (м, 2H), 1,22 (м, 1H).

Пример 202. Синтез 6'-((6-амино-5-гидроксипиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 202)



Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(5-метокси-6-((8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамата (3).

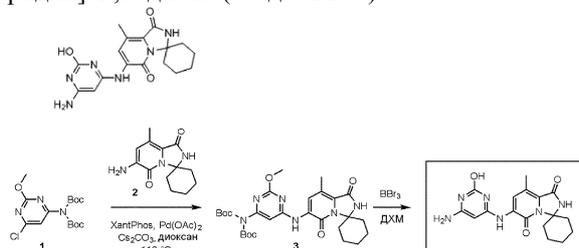
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,45 г, 64%; МС (ИЭР) m/z 571,15 $[M+1]^+$.

Синтез 6'-((6-амино-5-гидроксипиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 202).

В колбу загружают трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(5-метокси-6-((8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамат (3, 0,40 г, 0,70 ммоль) и добавляют дихлорметан (20 мл), и смесь охлаждают до -20°C. Затем к смеси по каплям добавляют трибромид бора (0,87 г, 3,50 ммоль). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После завершения воду добавляют к реакционной смеси и гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 8. Желтое твердое вещество выпадает в осадок, его

фильтруют и промывают водой (20 мл), затем диэтиловым эфиром и, наконец, сушат в высоком вакууме с получением 6'-((6-амино-5-гидроксипиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 202) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,085 г, 34%; МС (ИЭР) m/z 357,16 $[M+1]^+$; 1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,06 (с, 1H), 9,15 (шс, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,40 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 6,65 (шс, 2H), 3,00-2,94 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,73-1,62 (м, 5H), 1,46-1,43 (м, 2H), 1,24-1,21 (м, 1H).

Пример 203. Синтез 6'-((6-амино-2-гидроксипиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 203)



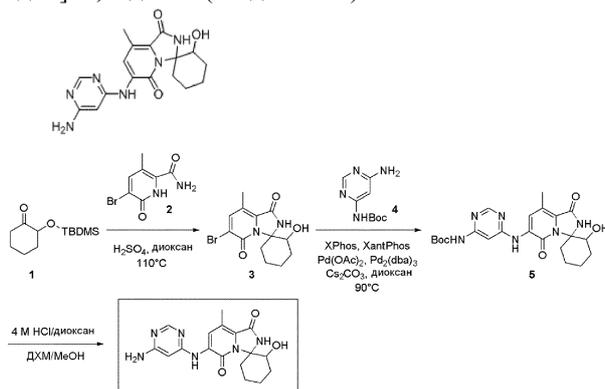
Синтез 6'-((6-(ди-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,77 г, 51%; МС (ИЭР) m/z 571,21 $[M+1]^+$.

Синтез 6'-((6-амино-2-гидроксипиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 203).

К перемешиваемому раствору 6'-((6-(ди-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (3, 0,77 г, 1,35 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при $-20^\circ C$ добавляют трибромид бора (1 мл). Смесь перемешивают в течение еще 20 мин при той же температуре и затем перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре, когда ТСХ показывает полное превращение исходного материала. Смесь гасят добавлением метанола (2 мл), и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают промыванием метанолом (5 мл), дихлорметаном (5 мл) и пентаном (25 мл) с получением 6'-((6-амино-2-гидроксипиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 203) в виде бледно-желтого твердого вещества. Выход: 0,28 г, 58%; МС (ИЭР) m/z 357,16 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,03 (шс, 2H), 8,58 (шс, 1H), 8,47 (шс, 1H), 6,46 (шс, 2H), 5,39 (шс, 1H), 3,05-2,92 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,80-1,54 (м, 6H), 1,48-1,50 (м, 2H), 1,28-1,16 (м, 1H).

Пример 204. Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-2-гидрокси-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 204)



Синтез 6'-бром-2-гидрокси-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Бледно-желтое твердое вещество; выход: 1,3 г, 62%; МС (ИЭР) m/z 326,97 $[M+1]^+$.

Синтез трет-бутил (6-((2-гидрокси-8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамата (5).

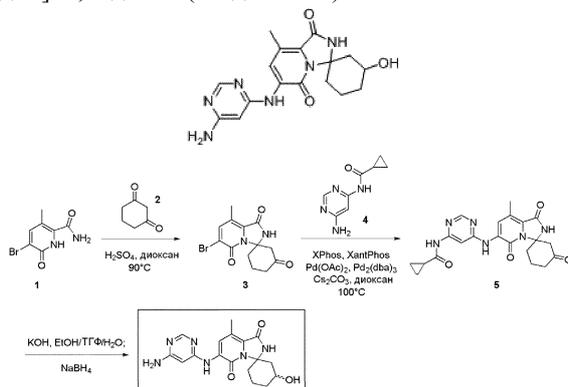
Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Бледно-желтое твердое вещество; выход: 1,1 г, 79%; МС (ИЭР) m/z 457,34 $[M+1]^+$.

Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-2-гидрокси-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 204).

Синтез соединения 204 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,21 г, 25%; МС (ИЭР) m/z 357,16 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-

d_6) δ 9,55 (с, 1H), 8,60 (шс, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,19 (шс, 1H), 6,62 (шс, 2H), 6,17 (с, 1H), 5,00-4,95 (м, 1H), 4,70-4,62 (м, 1H), 3,10-3,00 (м, 1H), 1,82-1,48 (м, 6H), 1,38-1,28 (м, 1H).

Пример 205. Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-гидрокси-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 205)



Синтез 6'-бром-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',3,5'-триона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 1,6 г, 22%; МС (ИЭР) m/z 329,9 $[M+1]^+$.

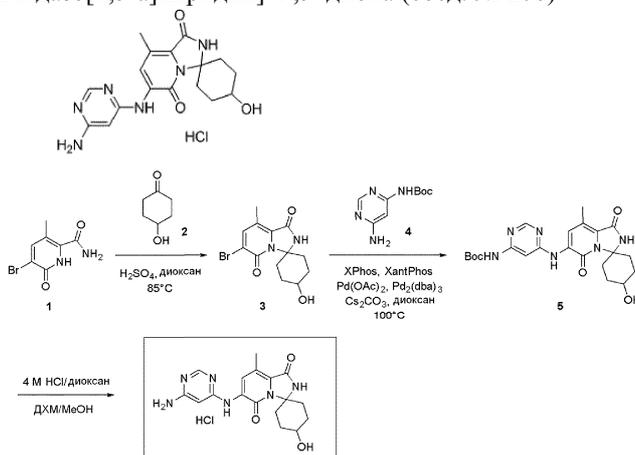
Синтез N-(6-((8'-метил-1',3,5'-триоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 0,40 г, 51%; МС (ИЭР) m/z 457,31 $[M+1]^+$.

Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-гидрокси-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 205).

В колбу, содержащую тетрагидрофуран и этанол (1:1, 20 мл) загружают N-(6-((8'-метил-1',3,5'-триоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (5, 0,4 г, 0,9 ммоль) и 3 М раствор гидроксида калия (8,0 мл) добавляют в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения гидролиза к реакционной смеси добавляют боргидрид натрия (0,18 г, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивают в течение 2 ч, затем ТСХ показывает полный расход исходного материала. Растворители удаляют при пониженном давлении, и неочищенный продукт растворяют в 10% метаноле в дихлорметане и нейтрализуют 10% лимонной кислотой. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением твердого вещества. Твердое вещество фильтруют и промывают метанолом (5 мл) и пентаном (20 мл) и сушат в высоком вакууме с получением 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-4-гидрокси-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 205) в виде желтого твердого вещества в виде смеси диастереомеров. Выход: 0,045 г, 13%; МС (ИЭР) m/z 357,19 $[M+1]^+$; 1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,89 и 8,48 (2 с, 1H каждый, изомер А и В), 8,59 и 8,57 (2 с, 1H каждый, изомер А и В), 8,42 (шс, 1H), 8,16 (шс, 1H), 6,52 (шс, 2H), 6,16 (шс, 1H), 5,16 и 4,85 (2 с, 1H каждый, изомер А и В), 4,22 и 3,73 (2 м, 1H каждый, изомер А и В), 2,99 и 2,88 (2 м, 2H каждый, изомер А и В), 2,42 (с, 3H), 1,98-1,11 (м, 6H).

Пример 206. Синтез гидрохлорида 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-4-гидрокси-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 206)



Синтез 6'-бром-4-гидрокси-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона

(3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 1,0 г, 35%; МС (ИЭР) m/z 326,91 $[M+1]^+$.

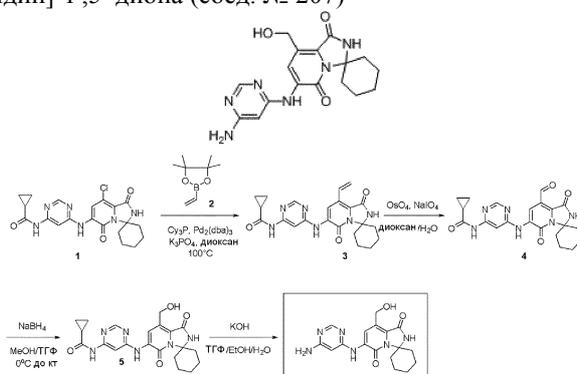
Синтез трет-бутил (6-((4-гидрокси-8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 0,45 г, 81%; МС (ИЭР) m/z 457,31 $[M+1]^+$.

Синтез гидрохлорида 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-4-гидрокси-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 206).

Синтез соединения 206 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество в виде смеси диастереомеров; выход: 0,049 г, 12%; МС (ИЭР) m/z 357,09 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,04 и 9,97 (2 с, 1Н каждый, изомер А и В), 8,58 и 8,56 (2 с, 1Н каждый, изомер А и В), 8,38 и 8,35 (2 с, 1Н каждый, изомер А и В), 8,16 (с, 1Н), 6,51 (шс, 2Н), 6,15 и 6,14 (2 с, 1Н каждый, изомер А и В), 4,78 и 4,46 (2 шс, 1Н каждый, изомер А и В), 3,86 и 3,53 (2 м, 1Н каждый, изомер А и В), 3,41 и 3,09 (2 м, 2Н каждый, изомер А и В), 2,42 (с, 3Н), 1,85-1,56 (м, 4Н), 1,43 и 1,17 (2 м, 2Н каждый, изомер А и В).

Пример 207. Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-(гидроксиметил)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 207)



Синтез N-(6-((1',5'-диоксо-8'-винил-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода G. Коричневое твердое вещество; выход: 1,5 г, 51%; МС (ИЭР) m/z 421,22 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,88 (с, 1Н), 10,25 (с, 1Н), 9,20 (с, 1Н), 8,99 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 7,92-7,84 (м, 2Н), 5,70 (д, $J=17,6$ Гц, 1Н), 5,34 (д, $J=11,6$ Гц, 1Н), 3,32 (м, 1Н), 2,99-2,93 (м, 2Н), 2,05-1,98 (м, 2Н), 1,72-1,66 (м, 5Н), 1,43-1,40 (м, 2Н), 1,34-1,16 (м, 1Н), 0,85 (м, 4Н).

Синтез N-(6-((8'-формил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (4).

К перемешиваемому раствору N-(6-((1',5'-диоксо-8'-винил-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (3, 2,0 г, 4,75 ммоль) и периодата натрия (3,05 г, 14,26 ммоль) в диоксане и воде (2:1, 30 мл) по каплям добавляют раствор тетроксид осмия в бутаноле (0,60 г, 2,38 ммоль) при 0°C. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После того как ТСХ показала завершение реакции, растворитель выпаривают при пониженном давлении и добавляют воду (100 мл). Смесь экстрагируют 10% метанол в дихлорметане (2×50 мл). Органические фазы затем отделяют и сушат (сульфат магния) и концентрируют досуха в вакууме с получением N-(6-((8'-формил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (4) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 1,2 г, 60%; МС (ИЭР) m/z 423,26 $[M+1]^+$.

Синтез N-(6-((8'-(гидроксиметил)-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (5).

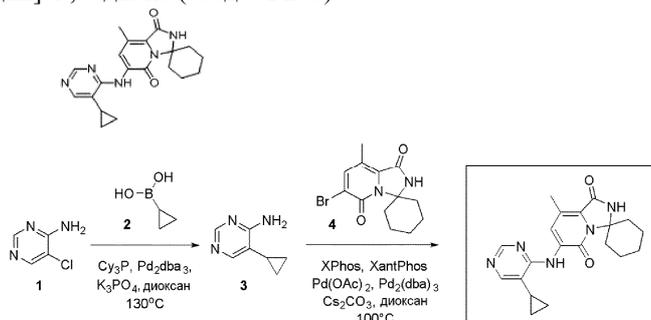
К перемешиваемому раствору N-(6-((8'-формил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (1,2 г, 2,85 ммоль) в метаноле/тетрагидрофуране (1:2, 30 мл) порциями добавляют боргидрид натрия при 0°C. Реакционную массу перемешивают при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляют водой (100 мл), и смесь экстрагируют 10% метанолом в дихлорметане (2×50 мл). Органические фазы затем отделяют и сушат (сульфат магния) и концентрируют досуха в вакууме с получением N-(6-((8'-(гидроксиметил)-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (5) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 0,7 г, 62%; МС (ИЭР) m/z 423,43 $[M-1]^-$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,86 (с, 1Н), 10,24-10,18 (м, 1Н), 8,71-8,62 (м, 1Н), 8,56-8,52 (м, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 6,13-5,33 (м, 1Н), 4,47-4,33 (м, 3Н), 3,16-2,84 (м, 4Н), 2,01-1,86 (м, 2Н), 1,72-1,66 (м, 5Н), 1,43-1,40

(м, 2H), 1,34-1,16 (м, 1H).

Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-(гидроксиметил)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 207).

Синтез соединения 207 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Коричневое твердое вещество; выход: 0,18 г, 29%; МС (ИЭР) m/z 357,35 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,23 (с, 1H), 9,23 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,25 (шс, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,18 (шс, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,01 (м, 2H), 1,73-1,62 (м, 5H), 1,46-1,44 (м, 2H), 1,23 (м, 1H).

Пример 208. Синтез 6'-((5-циклопропилпиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 208)



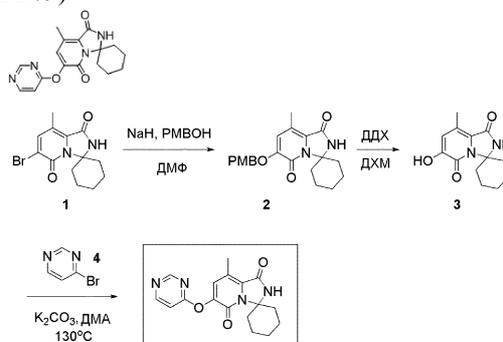
Синтез 5-циклопропилпиримидин-4-амина (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода G. Коричневое твердое вещество; выход: 0,41 г, 78%; МС (ИЭР) m/z 136,08 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,02 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,75 (шс, 2H), 1,57-1,53 (м, 1H), 0,86-0,82 (м, 2H), 0,56-0,53 (м, 2H).

Синтез 6'-((5-циклопропилпиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 208).

Синтез соединения 208 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода H. Беловатое твердое вещество; выход: 0,14 г, 24%; МС (ИЭР) m/z 366,20 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,16 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 3,01-2,96 (м, 2H), 2,5 (с, 3H), 1,84-1,59 (м, 6H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,30-1,27 (м, 1H), 1,05-1,01 (м, 2H), 0,73-0,69 (м, 2H).

Пример 209. Синтез 8'-метил-6'-(пиримидин-4-илокси)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 209)



Синтез 6'-((4-метоксибензил)окси)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (2).

К раствору 6'-бром-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (2 г, 6,43 ммоль) в диметилформамиде (30 мл) добавляют гидрид натрия (0,46 г, 19,29 ммоль) и 4-метоксибензиловый спирт (3,19 мл, 25,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с получением 6'-((4-метоксибензил)окси)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1, 3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (2).

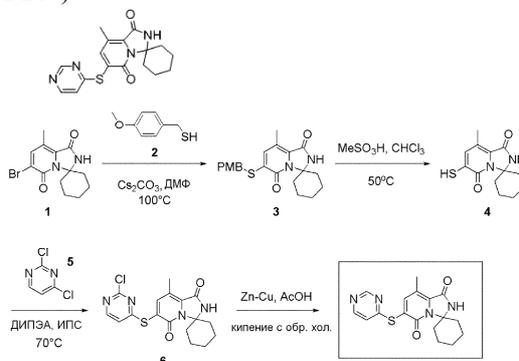
Синтез 6'-гидрокси-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (3).

К раствору 6'-((4-метоксибензил)окси)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (2, 1,5 г, 4,07 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют 2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохинон (1,38 г, 6,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют и очищают хроматографией на колонке с получением 6'-гидрокси-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (3).

Синтез 8'-метил-6'-(пиримидин-4-илокси)-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. № 209).

К раствору 6'-гидрокси-8'-метил-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3, 1 г, 4,03 ммоль) в диметилацетамиде (20 мл) добавляют карбонат калия (1,67 г, 12,09 ммоль) и 4-бромпиридин (4, 0,77 г, 4,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 130°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с получением 8'-метил-6'-(пиридин-4-илокси)-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 209).

Пример 210. Синтез 8'-метил-6'-(пиридин-4-илтио)-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 210)



Синтез 6'-((4-метоксибензил)тио)-8'-метил-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

К раствору 6'-бром-8'-метил-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (1, 2 г, 6,43 ммоль) в диметилформамиде (30 мл) добавляют карбонат цезия (6,28 г, 19,29 ммоль) и (4-метоксифенил)метантиол (2, 1,19 г, 7,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с получением 6'-((4-метоксибензил)тио)-8'-метил-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

Синтез 6'-меркапто-8'-метил-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (4).

К раствору 6'-((4-метоксибензил)тио)-8'-метил-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3, 3,3 г, 8,58 ммоль) в хлороформе (40 мл) добавляют метансульфоновую кислоту (3 мл, 46,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с получением 6'-меркапто-8'-метил-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (4).

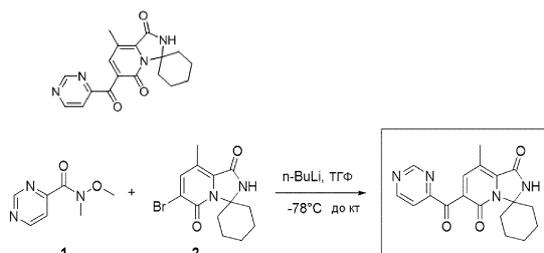
Синтез 6'-((2-хлорпиридин-4-ил)тио)-8'-метил-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (6).

К раствору 6'-меркапто-8'-метил-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (4, 0,50 г, 1,89 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) добавляют N,N-диизопропилэтиламин (0,99 мл, 5,67 ммоль) и 2,4-дихлорпиридин (5, 0,34 г, 2,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с получением 6'-((2-хлорпиридин-4-ил)тио)-8'-метил-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (6).

Синтез 8'-метил-6'-(пиридин-4-илтио)-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 210).

К раствору 6'-((2-хлорпиридин-4-ил)тио)-8'-метил-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (6, 0,3 г, 0,80 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) добавляют цинк-медную пару (0,5 г). Реакционную смесь перемешивают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с получением 8'-метил-6'-(пиридин-4-илтио)-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 210).

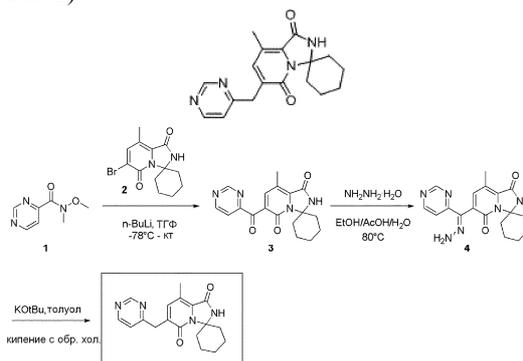
Пример 211. Синтез 8'-метил-6'-(пиридин-4-карбонил)-2'-Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 211)



Синтез 8'-метил-6'-(пириимидин-4-карбонил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 211).

К раствору 6'-бром-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (2, 0,3 г, 0,96 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляют н-бутиллитий (0,58 г, 2,89 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. К смеси добавляют N-метокси-N-метилпириимидин-4-карбоксамид (1, 0,25 г, 1,44 ммоль) при -78°C и затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь гасят водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагируют дихлорметаном (2×50 мл). Органический слой отделяют и промывают насыщенным раствором соли (25 мл) и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный очищают хроматографией на колонке с силикагелем (220-400 меш) с применением 0,5% метанол в дихлорметане в качестве элюента. Фракции концентрируют с получением 8'-метил-6'-(пириимидин-4-карбонил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,001 г, 3,0%; МС (ИЭР) m/z 339,13 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,58 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,07 (д, $J=5,08$ Гц, 1H), 9,97 (с, 1H), 7,83 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,85-2,75 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,68-1,62 (м, 2H), 1,60-1,53 (м, 3H), 1,46-1,43 (м, 2H), 1,10-1,09 (м, 1H).

Пример 212. Синтез 8'-метил-6'-(пириимидин-4-илметил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 212)



Синтез 8'-метил-6'-(пириимидин-4-карбонил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

К раствору 6'-бром-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1, 3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (2, 2 г, 6,43 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при -78°C добавляют н-бутиллитий (1,6 М в гексане, 12,06 мл, 19,29 ммоль) по каплям, затем N-метокси-N-метилпириимидин-4-карбоксамид (1, 1,29 г, 7,72 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 4 ч. Реакционную смесь гасят медленным добавлением воды. Смесь нагревают до комнатной температуры и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с получением 8'-метил-6'-(пириимидин-4-карбонил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

Синтез 6'-(гидразино(пириимидин-4-ил)метил)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (4).

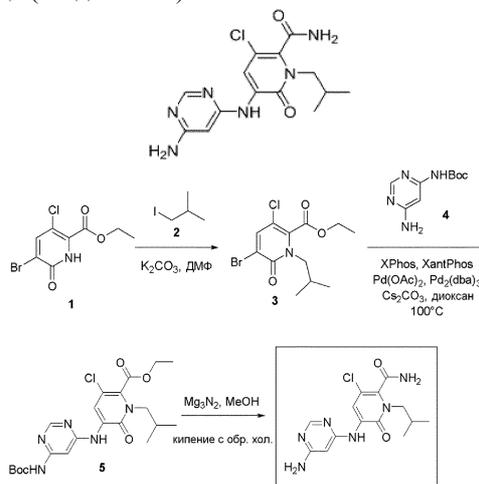
К раствору 8'-метил-6'-(пириимидин-4-карбонил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3, 0,7 г, 2,07 ммоль) в этаноле (4 мл), уксусной кислоте (4 мл) и воде (4 мл) добавляют гидрат гидразина (0,13 г, 4,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют. Неочищенный продукт повторно суспендируют в дихлорметане и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с получением 6'-(гидразино(пириимидин-4-ил)метил)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (4).

Синтез 8'-метил-6'-(пириимидин-4-илметил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 212).

К раствору 6'-(гидразино(пириимидин-4-ил)метил)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (4, 100 мг, 0,28 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляют трет-бутоксид калия (94 мг,

0,84 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют дихлорметаном и промывают 1 М раствором хлорида аммония. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают ЖХВД с получением 8'-метил-6'-(пиримидин-4-илметил)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 212).

Пример 213. Синтез 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-1-изобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (соед. № 213)



Синтез этил 5-бром-3-хлор-1-изобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (3).

К раствору этил 5-бром-3-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (1, 1,0 г, 3,56 ммоль) и 1-йод-2-метилпропана (2, 1,31 г, 7,13 ммоль) в диметилформамиде (12 мл) в пробирке добавляют карбонат калия (261 мг, 1,89 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию массу разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (220-400 меш) с применением 50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением этил 5-бром-3-хлор-1-изобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (3) в виде светлого желтого твердого вещества. Выход: 0,70 г, 58%; МС (ИЭР) m/z 336,3 $[M+1]^+$.

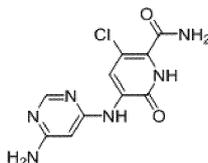
Синтез этил 5-((6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-1-изобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (5).

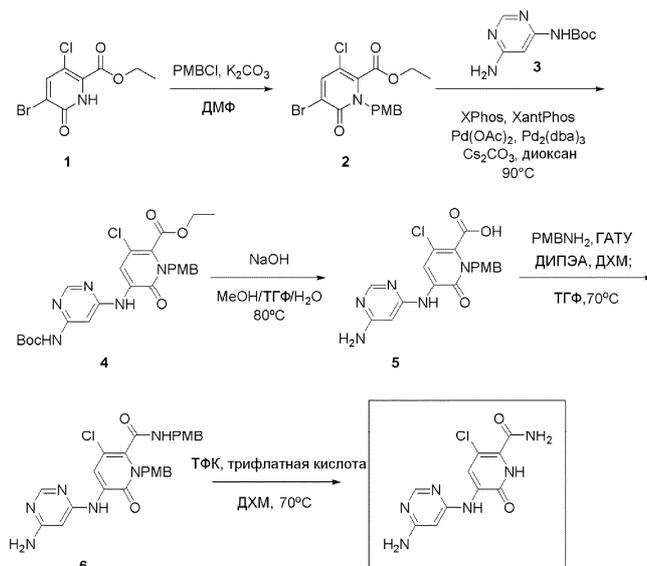
Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 0,36 г, 40%; МС (ИЭР) m/z 466,2 $[M+1]^+$.

Синтез 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-1-изобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (соед. № 213).

К раствору этил 5-((6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-1-изобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (5, 300 мг, 0,64 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляют нитрид магния (3,25 г, 3,21 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляют при пониженном давлении, и полученный остаток перемешивают в 2 N хлористоводородной кислоте в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтруют, и полученное твердое вещество сушат при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают препаративной хроматографией с получением 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-1-изобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (соед. № 213) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 70 мг, 32%; МС (ИЭР) m/z 336,99 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,46 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,59-7,54 (м, 3H), 6,05 (с, 1H), 4,17-4,16 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,08-2,01 (м, 1H), 0,95-0,93 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 214. Синтез 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (соед. № 214)





Синтез этил 5-бром-3-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксилата (2).

Раствор этил 5-бром-3-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксилата (3,0 г, 10,7 ммоль), хлорида 4-метоксибензила (4,19, 26,74 ммоль) и карбоната калия (4,43 г, 32,09 ммоль) в диметилформамиде (40 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разбавляют холодной водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Органический слой снова промывают насыщенным раствором соли, отделяют, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток наконец очищают флэш-хроматографией на колонке с получением этил 5-бром-3-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксилата (2) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 1,2 г, 28%; МС (ИЭР) m/z 399,99 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,11 (д, $J=8,64$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,27 (кв, $J=7,12$ Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 1,13 (т, $J=7,12$ Гц, 3H).

Синтез этил 5-((6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксилата (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Коричневое твердое вещество; выход: 0,70 г, 44%; МС (ИЭР) m/z 530,17 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,04 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,11 (д, $J=8$, 2 Гц, 2H), 6,89 (д, $J=8,44$ Гц, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,23 (кв, $J=6$, 92 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,13 (т, $J=7,04$ Гц, 3H).

Синтез 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоновой кислоты (5).

Гидроксид натрия (0,26 г, 6,6 ммоль) добавляют к суспензии этил 5-((6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксилата (0,70 г, 1,32 ммоль) в метаноле/тетрагидрофуране/воде (2:1:1, 30 мл). Смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. После завершения растворитель выпаривают досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляют 1 N хлористоводородной кислотой. Полученный осадок собирают фильтрацией, сушат, промывают пентаном и сушат далее с получением 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоновой кислоты (5) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 0,45 г, 85%; МС (ИЭР) m/z 402,09 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,62 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,67 (шс, 2H), 7,19 (д, $J=8,16$ Гц, 2H), 6,87 (д, $J=8,12$ Гц, 2H), 6,39 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,71 (с, 3H).

Синтез 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-N,1-бис-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксамида (6).

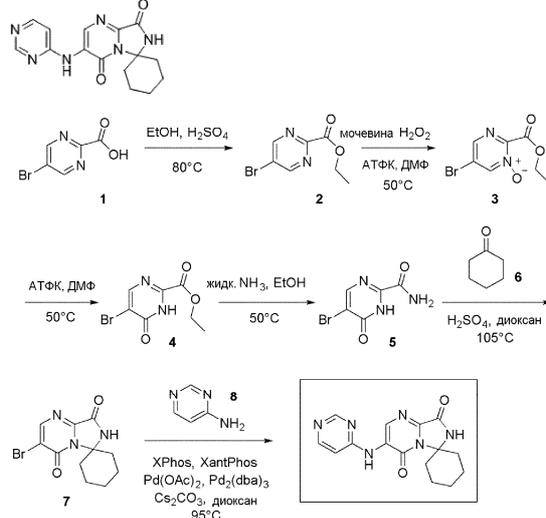
К раствору 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоновой кислоты (5, 0,40 г, 0,99 ммоль) и 4-метоксибензиламина (0,16 г, 1,19 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) добавляют N,N-диизопропилэтиламин (0,39 г, 2,99 ммоль) и ГАТУ (0,57 г, 1,99 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 40 ч. Развитие реакции отслеживают по ЖХМС. К реакционной смеси добавляют тетрагидрофуран (20 мл), и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. После завершения реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют 10% метанолом в дихлорметане (2×30 мл). Объединенный органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на колонке, элюируя 1% метанолом в дихлорметане. Наилучшие фракции концентрируют с получением 5-

((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-N, 1-бис-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксамид (6) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,44 г, 84%; МС (ИЭР) m/z 521,16 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,35 (м, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,19-7,16 (м, 4H), 6,87-6,80 (м, 4H), 6,53 (с, 2H), 6,17 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,73 (с, 6H).

Синтез 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксамид (соед. № 214).

К раствору 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-N,1-бис-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксамид (6, 0,40 г, 0,77 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (20 мл) и трифторметансульфовую кислоту (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрируют и подщелачивают водным аммиаком при 0°C. Полученный осадок собирают фильтрацией, промывают водой и сушат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт перемешивают с метанолом, фильтруют, промывают пентаном и сушат с получением 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-3-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксамид (соед. № 214) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,035 г, 16%; МС (ИЭР) m/z 281,05 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,02 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 6,18 (с, 1H).

Пример 215. Синтез 3'-(пиримидин-4-иламино)-4'H-спиро[циклогексан-1,6'-имидазо[1,5-a]пиримидин]-4',8' (7'H)дион (соед. № 215)



Синтез этил 5-бромпиримидин-2-карбоксилата (2).

К раствору 5-бромпиримидин-2-карбоновой кислоты (1, 4,0 г, 19,8 ммоль) в этаноле (70 мл) при комнатной температуре добавляют серную кислоту (0,5 мл). Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 16 ч. ТСХ показывает полный расход исходного материала. Концентрируют реакцию смесь при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают раствором бикарбоната натрия (50 мл) и затем промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением этил 5-бромпиримидин-2-карбоксилата (2) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 3,5 г, 77%; МС (ИЭР) m/z 230,91 $[M+1]^+$.

Синтез 1-оксида 5-бром-2-(этоксикарбонил)пиримидина (3).

К охлажденному до 0°C раствору 1-этил 5-бромпиримидин-2-карбоксилата (2, 1,5 г, 6,5 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляют трифторуксусный ангидрид (13,69 г, 65 ммоль) и гидроперит (6,1 г, 65 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показывает полный расход исходного материала, реакцию смесь разбавляют водой (10 мл) и нейтрализуют твердым бикарбонатом натрия. Раствор экстрагируют дихлорметаном (2×40 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 1-оксида 5-бром-2-(этоксикарбонил)пиримидина (3) в виде желтой жидкости, которую применяют без дальнейшей очистки. Выход: 0,64 г, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 247,13 $[M+1]^+$.

Синтез этил 5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксилата (4).

К охлажденному до 0°C раствору 1-оксида 5-бром-2-(этоксикарбонил)пиримидина (3, 0,62 г, 2,5 ммоль) в диметилформамиде (6 мл) добавляют трифторуксусный ангидрид (3,1 г, 15 ммоль) по каплям. Реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 18 ч. ТСХ показывает полный расход исходного материала, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растирают с метанолом (2 мл) и фильтруют. Твердое вещество промывают диэтиловым эфиром и сушат при пониженном давлении с получением этил 5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксилата (4) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 0,21 г, 34%; МС (ИЭР) m/z 245,09 $[M-1]^+$.

Синтез 5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксамида (5).

К раствору этил 5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксилата (4, 0,2 г, 0,81 ммоль) в этаноле (4 мл) добавляют по каплям жидкий аммиак (4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 16 ч. ТСХ показывает полный расход исходного материала. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток обрабатывают метанолом (1 мл) и фильтруют. Твердое вещество промывают диэтиловым эфиром и сушат при пониженном давлении с получением 5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-карбоксамида (5) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 0,14 г, 76%; МС (ИЭР) m/z 218,87 $[M+1]^+$.

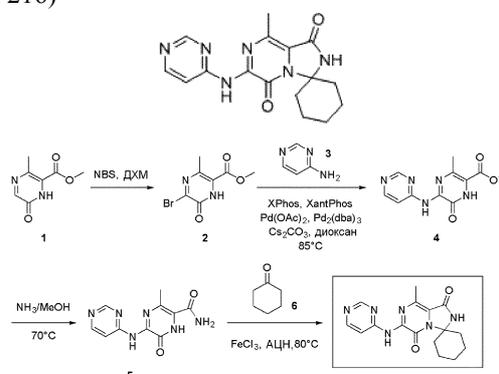
Синтез 3'-бром-4'H-спиро[циклогексан-1,6'-имидазо[1,5-а]пиримидин]-4',8'(7'H)диона (7).

Синтез промежуточного соединения 7 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 0,085 г, 50%; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,96 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 6,94-7,20 (м, 2H), 3,36 (с, 1H), 2,65-2,71 (м, 2H), 1,61-1,73 (м, 2H), 1,19-1,22 (м, 1H).

Синтез 3'-(пиримидин-4-иламино)-4'H-спиро[циклогексан-1,6'-имидазо[1,5-а]пиримидин]-4',8'(7'H)диона (соед. № 215).

Синтез соединения 215 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,014 г, 17%; МС (ИЭР) m/z 313,14 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,77 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 2,85-2,72 (м, 2H), 1,85-1,54 (м, 7H), 1,30-1,20 (м, 1H).

Пример 216. Синтез 8'-метил-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиразин]-1',5'-диона (соед. № 216)



Синтез метил 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-карбоксилата (2).

Метил 3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-карбоксилат (2,0 г, 11,89 ммоль) растворяют в дихлорметане (30 мл) и добавляют N-бромсукцинимид (2,12 г, 11,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. При завершении реакцию смесь промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Твердое вещество промывают простым эфиром с получением метил 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-карбоксилата (2) в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 1,25 г, 42%; МС (ИЭР) m/z 247,04 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,92 (шс, 1H), 3,87 (с, 4H), 2,50 (с, 3H).

Синтез метил 3'-метил-6-оксо-5-(пиримидин-4-иламино)-1,6-дигидропиразин-2-карбоксилата (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 500 мг, 48%; МС (ИЭР) m/z 262,22 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,16 (шс, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,69-8,68 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,49-8,47 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,50 (с, 3H).

Синтез 3-метил-6-оксо-5-(пиримидин-4-иламино)-1,6-дигидропиразин-2-карбоксамида (5).

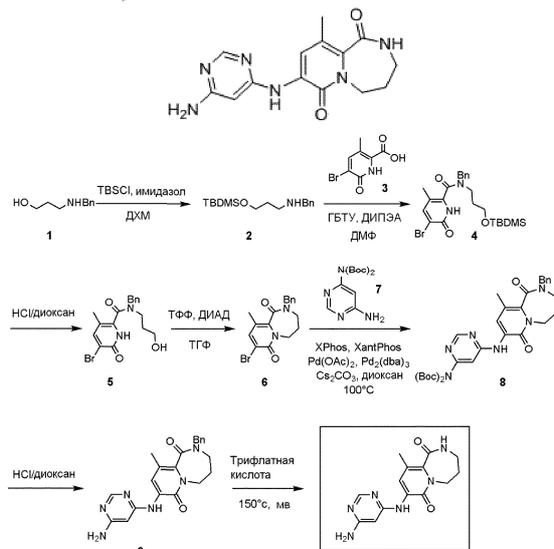
Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода К. Коричневое твердое вещество. Выход: 350 мг, 74%; МС (ИЭР) m/z 247,01 $[M+1]^+$.

Синтез 8'-метил-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиразин]-1',5'-диона (соед. № 216).

К раствору 3-метил-6-оксо-5-(пиримидин-4-иламино)-1,6-дигидропиразин-2-карбоксамида (5, 100 мг, 0,41 ммоль) и циклогексанона (199 мг, 2,03 ммоль) в ацетонитриле в 20 мл пробирке для микроволновой печи добавляют хлорид железа(III) (197 мг, 1,21 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель удаляют в вакууме и неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (200-400 меш), элюируя 5% метанолом в дихлорметане. Подходящие фракции из колонки концентрируют при пониженном давлении с получением 8'-метил-6'-(пиримидин-4-иламино)-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиразин]-1',5'-диона (соед. № 216) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 8,5 мг, 6%; МС (ИЭР) m/z 327,13 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,17 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,72 (д, $J=4,0$ Гц 1H), 8,47 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 2,85-2,74 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,80-1,50 (м, 7H), 1,30-1,20 (м, 1H).

Пример 217. Синтез 8-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-

a)[1,4]дiazепин-1,7-диона (соед. № 217)



Синтез N-бензил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-амина (2).

К перемешиваемому раствору 3-(бензиламино)пропан-1-ола (1, 2,0 г, 12,1 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют имидазол (2,47 г, 36,0 ммоль) и хлорид трет-бутилдиметилсилила (1,1 г, 13 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляют воду и слой отделяют. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением N-бензил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-амина (2) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 3,2 г, 94%; МС (ИЭР) m/z 280,29 [M-1]⁻.

Синтез N-бензил-5-бром-N-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамиды (4).

К перемешиваемому раствору N-бензил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-амина (2, 3,0 г, 12,9 ммоль) в диметилформамиде (50 мл) добавляют 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновую кислоту (3, 3,6 г, 12,9 ммоль), ГБТУ (6,4 г, 16,9 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,2 г, 16,9 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь гасят водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом (250 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением N-бензил-5-бром-N-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамиды (4) в виде желтой жидкости. Выход: 3,0 г, 47%; МС (ИЭР) m/z 495,24 [M-1]⁻.

Синтез N-бензил-5-бром-N-(3-гидроксипропил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамиды (5).

К перемешиваемому раствору N-бензил-5-бром-N-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамиды (4, 3,0 г, 6,0 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляют хлористоводородную кислоту в диоксане (20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляют. Остаток разбавляют водным бикарбонатом натрия и экстрагируют 5% метанолом/дихлорметаном (3×200 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением N-бензил-5-бром-N-(3-гидроксипропил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамиды (5) в виде коричневой жидкости. Выход: 2,2 г, 95%; МС (ИЭР) m/z 381,22 [M-1]⁻.

Синтез 2-бензил-8-бром-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,7-диона (6).

К перемешиваемому раствору N-бензил-5-бром-N-(3-гидроксипропил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамиды (5, 1,5 г, 3,9 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляют трифенилфосфин (1,5 г, 5,9 ммоль) и диизопропил азодикарбоксилат (1,2 г, 5,9 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией, элюируя 40% этилацетатом в гексане. Подходящие фракции концентрируют при пониженном давлении с получением 2-бензил-8-бром-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,7-диона (6) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,9 г, 64%; МС (ИЭР) m/z 361,18 [M+1]⁺.

Синтез 8-((6-(ди(трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-бензил-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,7-диона (8).

Синтез промежуточного соединения 8 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,9 г, 69%; МС (ИЭР) m/z 591,66 [M+1]⁺.

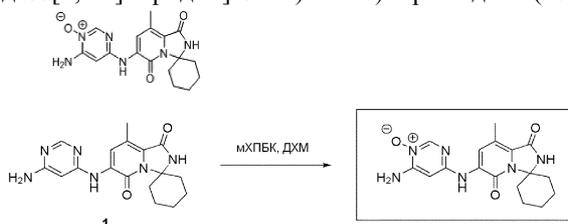
Синтез 8-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-2-бензил-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,7-диона (9).

Синтез промежуточного соединения 9 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода D. Желтое твердое вещество. Выход: 0,59 г, 99%; МС (ИЭР) m/z 391,32 $[M+1]^+$.

Синтез 8-((6'-аминопиримидин-4-ил)амино)-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-1,7-диона (соед. № 217).

В пробирку загружают 8-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-2-бензил-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-1,7-дион (9, 0,3 г, 76,9 ммоль) и добавляют трифторуксусную кислоту (7,0 мл). Реакционную смесь нагревают микроволнами при 150°C в течение 20 мин. ТСХ показывает завершение реакции, и смесь охлаждают до температуры окружающей среды. Ее подщелачивают водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 5% метанолом/дихлорметаном (3×200 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 8-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-10-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-1,7-диона (соед. № 217) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 0,06 г, 26%; МС (ИЭР) m/z 301,15 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,36-8,20 (м, 2H), 8,15 (с, 1H), 6,52 (шс, 2H), 6,13 (с, 1H), 5,05 (шс, 1H), 3,26-3,04 (м, 2H), 2,95-2,80 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,87 (шс, 2H).

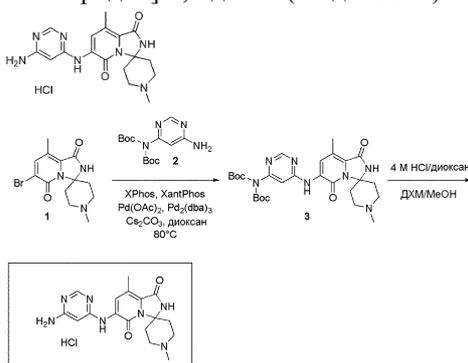
Пример 218. Синтез 1-оксида 6-амино-4-((8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидина (соед. № 218)



Синтез 1-оксида 6-амино-4-((8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидина (соед. № 218).

К раствору 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (1, 0,1 г, 0,29 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляют 3-хлорпербензойную кислоту (0,10 г, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разбавляют насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Желтое твердое вещество выпадает в осадок и его фильтруют и сушат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают препаративной очисткой с получением 1-оксида 6-амино-4-((8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидина (соед. № 218) в виде желтого твердого вещества. Выход: 50 мг, 50%; МС (ИЭР) m/z 357,18 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,02 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,48 (шс, 1H), 6,65 (с, 1H), 3,02-2,96 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,75-1,58 (м, 5H), 1,45-1,42 (м, 2H), 1,22-1,19 (м, 1H).

Пример 219. Синтез гидрохлорида 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2'H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 219)



Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2'H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамата (3).

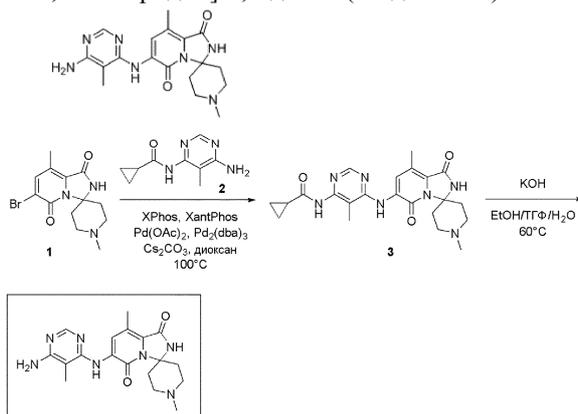
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 320 мг, 38%; МС (ИЭР) m/z 556,67 $[M+1]^+$.

Синтез гидрохлорида 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2'H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 219).

Синтез соединения 219 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Светло-желтое твердое вещество. Выход: 274 мг, 97%; МС (ИЭР) m/z 356,18 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,64 (шс, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,91 (шс, 2H), 6,45 (с, 1H), 3,62-3,42 (м, 6H), 2,82 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,81-1,78 (м, 2H).

Пример 220. Синтез 6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2'H-

спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 220)



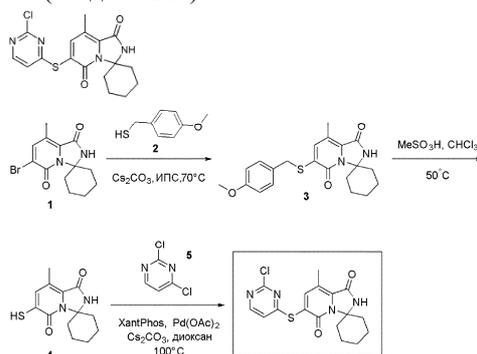
Синтез N-(6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоамида (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество. Выход: 450 мг, 67%; МС (ИЭР) m/z 438,36 $[M+1]^+$.

Синтез 6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 220).

Синтез соединения 220 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Беловатое твердое вещество. Выход: 150 мг, 39%; МС (ИЭР) m/z 370,20 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,07 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,48 (с, 2H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,78-2,75 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,40-2,32 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,40-1,36 (м, 2H).

Пример 221. Синтез 6'-((2-хлорпиримидин-4-ил)тио)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 221)



Синтез 6'-((4-метоксибензил)тио)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

6'-Бром-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дион (1, 2,0 г, 6,42 ммоль) растворяют в 2-пропанол (20 мл). К этой смеси добавляют карбонат цезия (6,28 г, 19,28 ммоль), затем (4-метоксифенил)метантиол (1,18 г, 7,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 16 ч. После завершения растворитель выпаривают при пониженном давлении, и неочищенный продукт промывают водой (50 мл), затем диэтиловым эфиром и затем сушат при пониженном давлении с получением 6'-((4-метоксибензил)тио)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3) в виде серого твердого вещества. Выход: 2,15 г, 87%; МС (ИЭР) m/z 385,5 $[M+1]^+$.

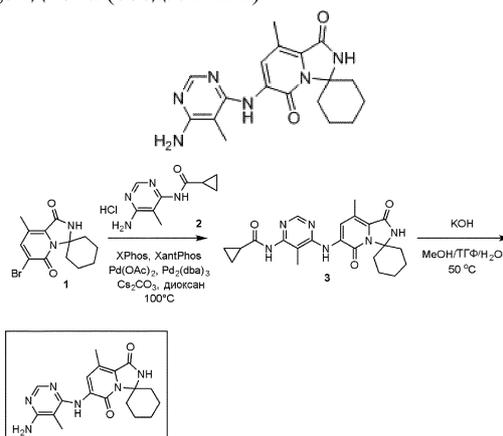
Синтез 6'-меркапто-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (4).

6'-((4-Метоксибензил)тио)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дион (3, 3,3 г, 8,59 ммоль) растворяют в хлороформе (20 мл) и добавляют метансульфоновую кислоту (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч. После завершения растворитель выпаривают при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт промывают водой (50 мл), затем этилацетатом, и затем сушат при пониженном давлении с получением 6'-меркапто-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дион в виде серого твердого вещества. Выход: 1,3 г, 59%; МС (ИЭР) m/z 265,6 $[M+1]^+$.

Синтез 6'-((2-хлорпиримидин-4-ил)тио)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 221).

Синтез соединения 221 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Белое твердое вещество; выход: 0,4 г, 56%; МС (ИЭР) m/z 377,27 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,52 (с, 1H), 8,45 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,32 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,92-2,84 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,74-1,71 (м, 2H), 1,65-1,52 (м, 3H), 1,47-1,44 (м, 2H), 1,18-1,15 (м, 1H).

Пример 222. Синтез 6'-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дио́на (соед. № 222)



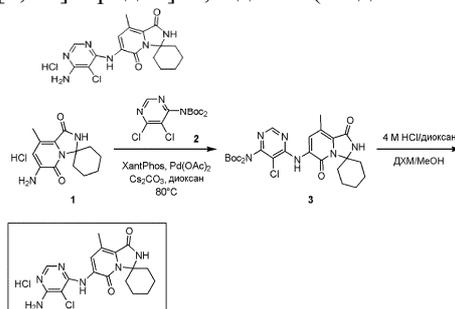
Синтез N-(5-метил-6'-((8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество; выход: 0,17 г, 31%; МС (ИЭР) m/z 423,21 [M+1]⁺.

Синтез 6'-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дио́на (соед. № 222).

Синтез соединения 222 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Белое твердое вещество; выход: 0,10 г, 70%; МС (ИЭР) m/z 355,18 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,05 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,48 (с, 2H), 2,98 (т, J=9,2 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,73-1,58 (м, 5H), 1,48-1,42 (м, 2H), 1,30-1,23 (м, 1H).

Пример 223. Синтез гидрохлорида 6'-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дио́на (соед. № 223)



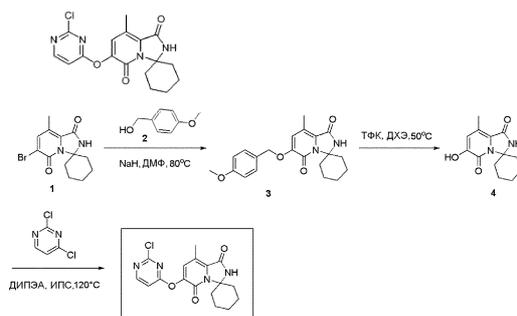
Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(5-хлор-6'-((8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 0,32 г, 39%; МС (ИЭР) m/z 575,23 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,26 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 2,96 (м, 2H), 2,5 (с, 3H), 1,76-1,58 (м, 5H), 1,49 (м, 2H), 1,39 (с, 18H), 1,25 (м, 1H).

Синтез гидрохлорида 6'-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дио́на (соед. № 223).

Синтез соединения 223 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество. Выход: 0,20 г, 88%; МС (ИЭР) m/z 375,13 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,15 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,23 (шс, 2H), 2,97 (т, J=9,6 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,76-1,58 (м, 5H), 1,48-1,42 (м, 2H), 1,30-1,21 (м, 1H).

Пример 224. Синтез 6'-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дио́на (соед. № 224)



Синтез 6'-((4-метоксибензил)окси)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3).

К раствору 6'-бром-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (1, 2,5 г, 8,03 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) порциями добавляют гидрид натрия (1,15 г, 48,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляют (4-метоксифенил)метанол (3,34 г, 24,11 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. После завершения растворитель выпаривают при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт промывают водой (50 мл), затем диэтиловым эфиром и сушат при пониженном давлении с получением 6'-((4-метоксибензил)окси)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (3) в виде желтого твердого вещества. Выход: 1,4 г, 48%; МС (ИЭР) m/z 369,15 $[M+1]^+$.

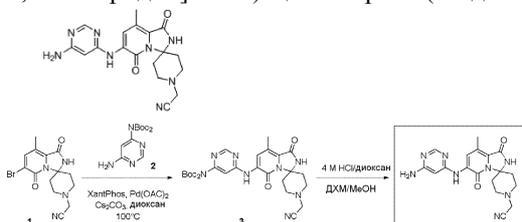
Синтез 6'-гидрокси-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (4).

6'-((4-Метоксибензил)окси)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дион (3, 3,3 г, 8,59 ммоль) растворяют в 1,2-дихлорэтане (25 мл) и добавляют трифторуксусную кислоту (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. После завершения растворитель выпаривают при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт промывают водой (50 мл), затем н-пентаном и сушат при пониженном давлении с получением 6'-гидрокси-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (4) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,85 г, 90%; МС (ИЭР) m/z 249,07 $[M+1]^+$.

Синтез 6'-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 224).

6'-Гидрокси-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дион (4, 0,5 г, 2,01 ммоль) растворяют в 2-пропаноле (20 мл) и N,N-диизопропилэтиламине (780 мг, 6,05 ммоль) и добавляют 2,4-дихлорпиримидин (0,30 г, 2,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 36 ч. После завершения растворитель выпаривают при пониженном давлении и добавляют воду (100 мл). Выпавшее в осадок желтое твердое вещество фильтруют и сушат при пониженном давлении. Этот неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (220-400 меш) с применением 2-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента с получением 6'-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 224). Выход: 0,33 г, 46%; МС (ИЭР) m/z 361,12 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,37 (с, 1H), 8,65 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,55 (с, 2H), 2,88-2,72 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,72-1,70 (м, 2H), 1,64-1,58 (м, 3H), 1,45-1,42 (м, 2H), 1,17-1,13 (м, 1H).

Пример 225. Синтез 2-(6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 225)



Синтез ди-трет-бутил (6-((1'-(цианометил)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)-12-азанкарбоксилата (3).

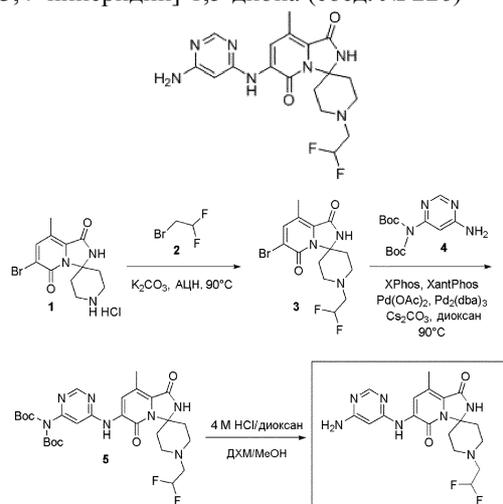
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество; выход: 0,25 г, 60%; МС (ИЭР) m/z 581,49 $[M+1]^+$.

Синтез 2-(6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 225).

Синтез соединения 225 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Белое твердое вещество; выход: 37 мг, 38%; МС (ИЭР) m/z 381,19 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,40 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,54 (шс, 2H), 6,34 (с, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,30-3,23 (м, 2H), 2,89-2,87 (м, 2H), 2,66-2,64 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,50-1,47 (м, 2H).

Пример 226. Синтез 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-1'-(2,2-дифторэтил)-8-метил-2Н-

спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 226)



Синтез 6-бром-1'-(2,2-дифторэтил)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (3).

К раствору гидрохлорида 6-бром-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (1, 300 мг, 0,96 ммоль) в ацетонитриле добавляют 2-бром-1,1-дифторэтан (348 мг, 2,40 ммоль) и карбонат калия (397 мг, 2,88 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 90°C в течение 18 ч. При завершении реакции растворитель удаляют, и неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (200-400 меш), элюируя 5-7% метанолом в дихлорметане. Подходящие фракции из колонки концентрируют при пониженном давлении с получением 6-бром-1'-(2,2-дифторэтил)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (3) в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 180 мг, 37%; МС (ИЭР) m/z 378,22 $[M+1]^+$.

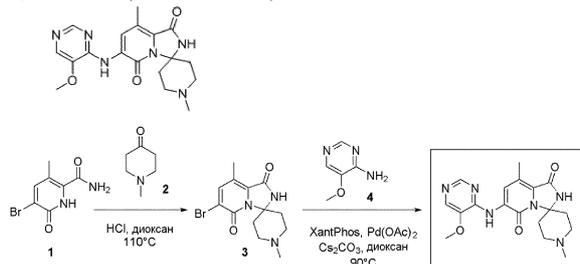
Синтез трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-6-((1'-(2,2-дифторэтил)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)карбамата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 200 мг, 69%; МС (ИЭР) m/z 606,18.

Синтез 6-((6'-аминопиримидин-4-ил)амино)-1'-(2,2-дифторэтил)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 226).

Синтез соединения 226 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Белое твердое вещество; выход: 14 мг, 8%; МС (ИЭР) m/z 406,20 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,08 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 6,51 (с, 2Н), 6,30-6,00 (м, 2Н), 3,25-3,22 (м, 2Н), 2,94-2,91 (м, 2Н), 2,87-2,79 (м, 2Н), 2,69-2,63 (м, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 1,39-1,36 (м, 2Н).

Пример 227. Синтез 6-((5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 227)



Синтез 6-бром-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (3).

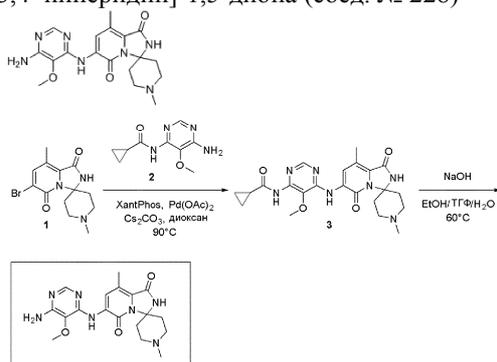
К перемешиваемому раствору 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (1, 3 г, 12,98 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляют 1-метилпиперидин-4-он (2,2 г, 19,47 ммоль) при комнатной температуре. К смеси добавляют 4 М хлороводород в диоксане (6,5 мл, 2,59 ммоль) по каплям. Реакционную смесь нагревают до 110°C в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляют при пониженном давлении, и полученное твердое вещество промывают теплой водой, затем пентаном и простым эфиром с получением 6-бром-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (3) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 2,5 г, 59%; МС (ИЭР) m/z 326 $[M+1]^+$.

Синтез 6-((5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 221).

Синтез соединения 227 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 103 мг, 18%; МС (ИЭР) m/z 371,16 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,16 (шс, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,48 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 4,00 (с, 3Н), 3,25-3,21 (м,

2Н), 2,84-2,81 (м, 2Н), 2,45 (с, 3Н), 2,48-2,42 (м, 2Н), 2,28 (с, 3Н), 1,44-1,41 (м, 2Н).

Пример 228. Синтез 6-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 228)



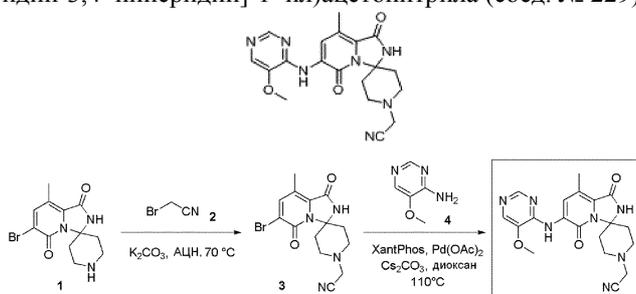
Синтез N-(6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)-5-метоксипиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 103 мг, 31%; МС (ИЭР) m/z 454,15 [M+1]⁺.

Синтез 6-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 228).

В колбу, содержащую тетрагидрофуран, этанол и воду (1:1:1,5 мл каждого), загружают 6-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-дион (3, 0,2 г, 0,441 ммоль) и гидроксид натрия (88 мг, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакцию массу экстрагируют 10% 2-пропанолом в хлороформе (5×50 мл). Объединенный органический слой концентрируют, и полученное твердое вещество промывают метанолом и сушат в вакууме с получением 6-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 228) в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 88 мг, 52%; МС (ИЭР) m/z 386,19 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,11 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 8,00 (с, 2Н), 6,67 (с, 2Н), 3,69 (с, 3Н), 3,30-3,20 (м, 2Н), 2,90 (шс, 2Н), 2,50-2,46 (м, 2Н), 2,45 (с, 3Н), 2,33 (с, 3Н), 1,47-1,45 (м, 2Н).

Пример 229. Синтез 2-(6-((5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 229)



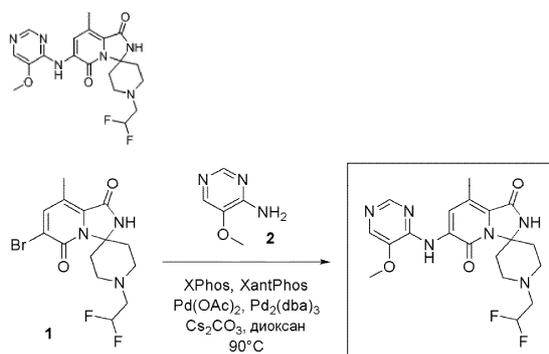
Синтез 2-(6-бром-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (3).

В колбу загружают 6-бром-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-дион (1, 0,50 г, 1,6 ммоль) и ацетонитрил (15 мл). Реакционную массу охлаждают до 0°C и добавляют карбонат калия (664 мг, 4,8 ммоль), затем добавляют 2-бромацетонитрил (288,18 мг, 2,40 ммоль). Реакционную массу перемешивают при 70°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разбавляют насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Осадок фильтруют и сушат при пониженном давлении с получением 2-(6-бром-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (3) в виде белого твердого вещества. Выход: 0,32 г, 58%; МС (ИЭР) m/z 351,26 [M+1]⁺.

Синтез 2-(6-((5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 229).

Синтез соединения 229 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Желтое твердое вещество. Выход: 0,068 г, 20%; МС (ИЭР) m/z 396,5 [M+1]⁺; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ с d₁-ТФК) δ 8,94 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 4,47 (с, 2Н), 4,07 (с, 3Н), 3,71-3,68 (м, 2Н), 3,47-3,39 (м, 4Н), 2,47 (с, 3Н), 1,92-1,89 (м, 2Н).

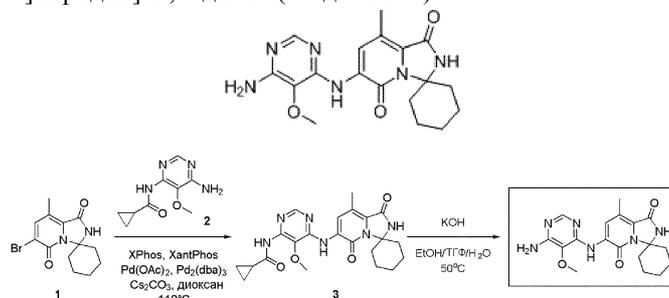
Пример 230. Синтез 1'-(2,2-дифторэтил)-6-((5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 230)



Синтез 1'-((2,2-дифторэтил)-6-((5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 230).

Синтез соединения 230 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 65 мг, 45%; МС (ИЭР) m/z 421,13 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,22 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 6,30-6,00 (м, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,31-3,17 (м, 2H), 2,95-2,92 (м, 2H), 2,87-2,78 (м, 2H), 2,68-2,62 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,43-1,40 (м, 2H).

Пример 231. Синтез 6'-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 231)



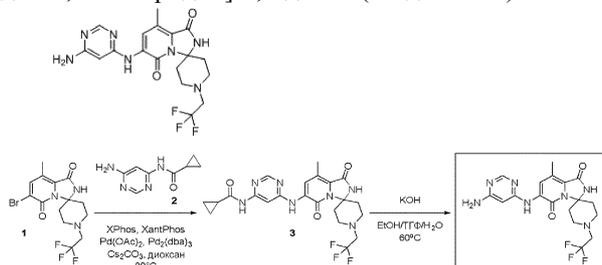
Синтез N-(5-метокси-6-((8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,3 г, 71%; МС (ИЭР) m/z 439,14 $[M+1]^+$.

Синтез 6'-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (соед. № 231).

Синтез соединения 231 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Желтое твердое вещество; выход: 0,085 г, 27%; МС (ИЭР) m/z 371,16 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,06 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,67 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,02-2,95 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,78-1,58 (м, 5H), 1,47-1,43 (м, 2H), 1,29-1,20 (м, 1H).

Пример 232. Синтез 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1'-((2,2,2-трифторэтил)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 232)



Синтез N-(6-((8-метил-1,5-диоксо-1'-((2,2,2-трифторэтил)-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (3).

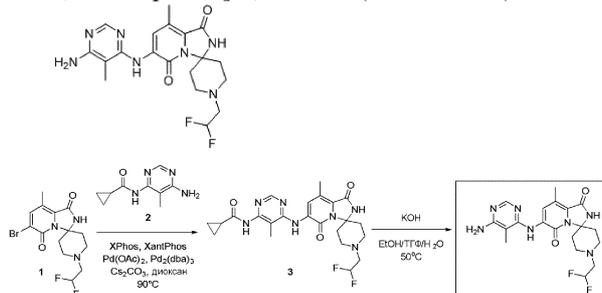
Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Желтое твердое вещество. Выход: 300 мг, 60%; МС (ИЭР) m/z 492,10 $[M+1]^+$.

Синтез 6-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1'-((2,2,2-трифторэтил)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 232).

Синтез соединения 232 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Белое твердое вещество; выход: 60 мг, 23%; МС (ИЭР) m/z 424,19 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,14 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 6,60 (с, 2H), 6,18 (с, 1H), 3,27-3,22 (м, 4H), 2,95-2,90 (м, 2H), 2,85-2,76 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,41-1,36 (м, 2H).

Пример 233. Синтез 6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-1'-((2,2-дифторэтил)-8-метил-2Н-

спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 233)



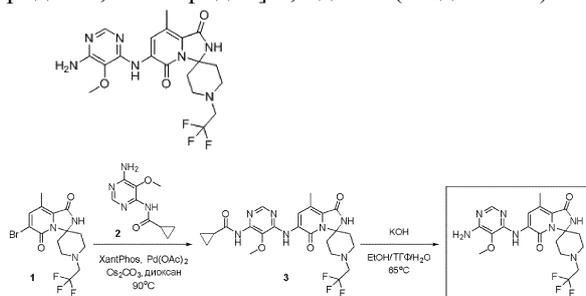
Синтез N-(6-((1'-(2,2-дифторэтил)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,35 г, 65%; МС (ИЭР) m/z 488,27 $[M+1]^+$.

Синтез 6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-1'-(2,2-дифторэтил)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 233).

Синтез соединения 233 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Беловатое твердое вещество; выход: 80 мг, 26%; МС (ИЭР) m/z 420,20 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,13 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,48 (с, 2H), 6,30-6,00 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 2H), 2,94-2,91 (м, 2H), 2,86-2,77 (м, 2H), 2,67-2,61 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,41-1,38 (м, 2H).

Пример 234. Синтез 6-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1'-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 234)



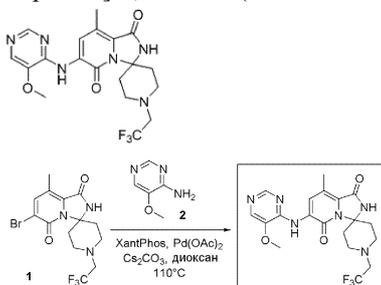
Синтез N-(5-метокси-6-((8-метил-1,5-диоксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 400 мг, 76%; МС (ИЭР) m/z 522,19 $[M+1]^+$.

Синтез 6-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1'-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 234)

Синтез соединения 234 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Светло-желтое твердое вещество; выход: 100 мг, 29%; МС (ИЭР) m/z 354,12 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,19 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,67 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,27-3,21 (м, 4H), 2,97-2,90 (м, 2H), 2,83-2,77 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,42-1,38 (м, 2H).

Пример 235. Синтез 6-((5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1'-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 235)

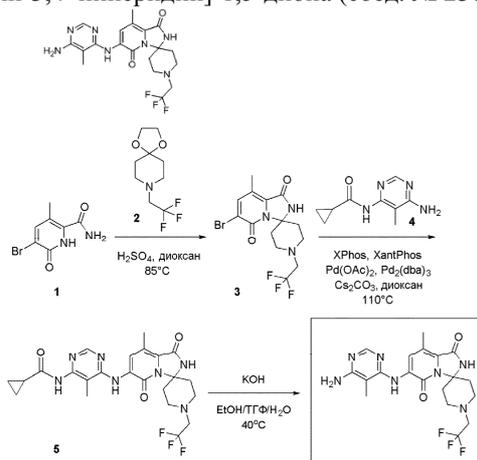


Синтез 6-((5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1'-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 235).

Синтез соединения 235 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Беловатое твердое вещество; выход: 0,13 г, 39%; МС (ИЭР) m/z 439,21 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,29 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,32-3,22 (м, 4H), 2,96-2,90 (м, 2H), 2,85-2,79 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,42-1,39 (м, 2H).

Пример 236. Синтез 6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1'-(2,2,2-трифторэтил)-

2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-дио́на (соед. № 236)



Синтез 6-бром-8-метил-1'-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-дио́на (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Выход: 5,0 г, 58%; МС (ИЭР) m/z 394,08 $[M+1]^+$.

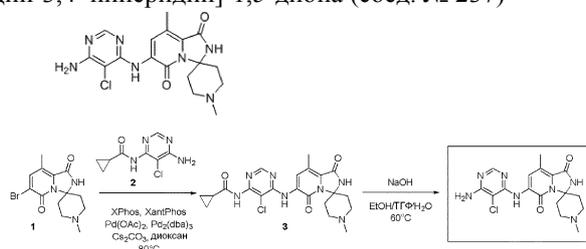
Синтез N-(5-метил-6-((8-метил-1,5-диоксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Коричневое твердое вещество; выход: 0,32 г, 62%; МС (ИЭР) m/z 506,23 $[M+1]^+$.

Синтез 6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1'-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-дио́на (соед. № 236).

Синтез соединения 236 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Выход: 70 мг, 27%; МС (ИЭР) m/z 438,16 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 с d_1 -ТФК) δ 10,17 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,48 (с, 2H), 3,32-3,20 (м, 4H), 2,95-2,93 (м, 2H), 2,85-2,75 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,41-1,38 (м, 2H).

Пример 237. Синтез 6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-дио́на (соед. № 237)



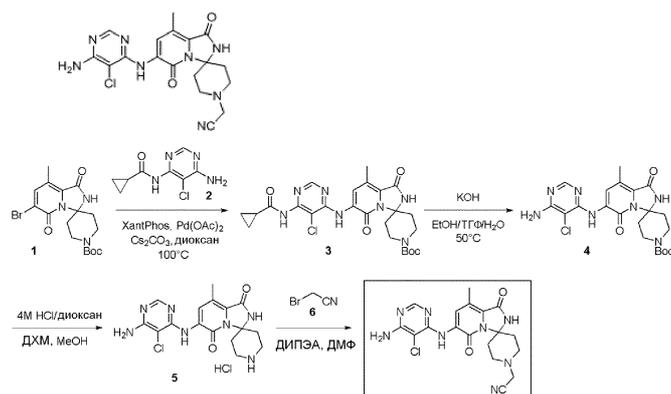
Синтез N-(5-хлор-6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 210 мг, 50%; МС (ИЭР) m/z 458,12 $[M+1]^+$.

Синтез 6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-дио́на (соед. № 237).

В колбу, содержащую тетрагидрофуран, этанол и воду (1:1:1,5 мл каждого) загружают 6-((6-амино-5-метокси-пиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-дион (3, 0,17 г, 0,371 ммоль) и гидроксид натрия (75 мг, 1,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч. После завершения реакцию массу экстрагируют 10% метанолом в дихлорметане. Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия концентрируют в вакууме, полученное твердое вещество промывают простым эфиром и сушат в вакууме с получением 6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-дио́на в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 88 мг, 31%; МС (ИЭР) m/z 390,14 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,16 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,10 (шс, 2H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,90-2,82 (шс, 2H), 2,49-2,40 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,46-1,40 (м, 2H).

Пример 238. Синтез 2-(6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 238)



Синтез трет-бутил 6-((5-хлор-6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,35 г, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 544,27 $[M+1]^+$.

Синтез трет-бутил 6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Желтое твердое вещество; выход: 300 мг, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 476,23 $[M+1]^+$.

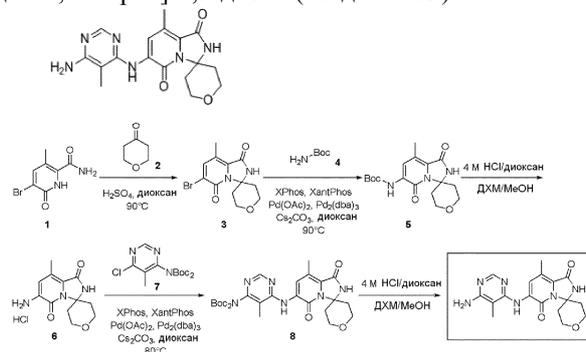
Синтез гидрохлорида 6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,075 г, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 376,23 $[M+1]^+$.

Синтез 2-(6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 238).

Гидрохлорид 6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (5, 75 мг, 0,2 0 ммоль) растворяют в диметилформамиде (5 мл). К этой смеси добавляют N,N-диизопропилэтиламин (77 мг, 0,60 ммоль) и бромацетонитрил (36 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляют насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Желтый осадок фильтруют и сушат при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают препаративной очисткой с получением 2-(6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 238) в виде белого твердого вещества. Выход: 14 мг, 17%; МС (ИЭР) m/z 414,85 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 с d_1 -ТФК) δ 8,49 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,76-3,71 (м, 2H), 3,58-3,41 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 1,90-1,87 (м, 2H).

Пример 239. Синтез 6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2',3',5',6'-тетрагидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиран]-1,5-диона (соед. № 239)



Синтез 6-бром-8-метил-2',3',5',6'-тетрагидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиран]-1,5-диона (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода А. Беловатое твердое вещество; выход: 1,4 г, 69%; МС (ИЭР) m/z 313 $[M+1]^+$.

Синтез трет-бутил (8-метил-1,5-диоксо-1,2',3',5',6'-гексагидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиран]-6-ил)карбамата (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 1,2 г, неочищенный; МС (ИЭР) m/z 350 $[M+1]^+$.

Синтез гидрохлорида 6-амино-8-метил-2',3',5',6'-тетрагидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-

пиран]-1,5-диона (6).

Синтез промежуточного соединения 6 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Ф. Беловатое твердое вещество; выход: 0,45 г, 42%; МС (ИЭР) m/z 285 $[M+1]^+$.

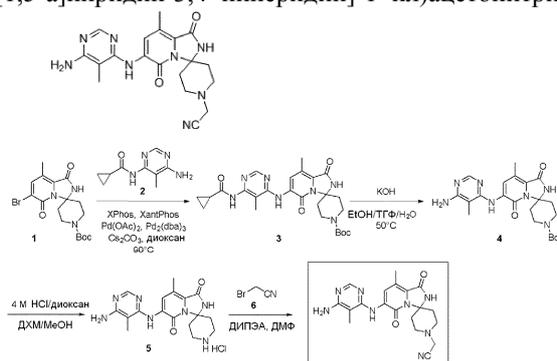
Синтез 6-((6-(ди (трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2',3',5',6'-тетрагидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиран]-1,5-диона (8).

Синтез промежуточного соединения 8 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 0,26 г, 4 4%; МС (ИЭР) m/z 557 $[M+1]^+$.

Синтез 6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2',3',5',6'-тетрагидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиран]-1,5-диона (соед. № 239).

Синтез соединения 239 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Ф. Беловатое твердое вещество; выход: 0,12 г, 72%; МС (ИЭР) m/z 357 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,47 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 8,41 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 7,73 (шс, 2Н), 3,96-3,90 (м, 2Н), 3,69 (т, $J=12,44$ Гц, 2Н), 3,25-3,15 (м, 2Н), 2,46 (м, 3Н), 2,07 (с, 3Н), 1,46-1,41 (м, 2Н).

Пример 240. Синтез 2-(6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 240)



Синтез трет-бутил 6-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,75 г, 83%; МС (ИЭР) m/z 524,41 $[M+1]^+$.

Синтез трет-бутил 6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Желтое твердое вещество. Выход: 650 мг, 33%; МС (ИЭР) m/z 456,33 $[M+1]^+$.

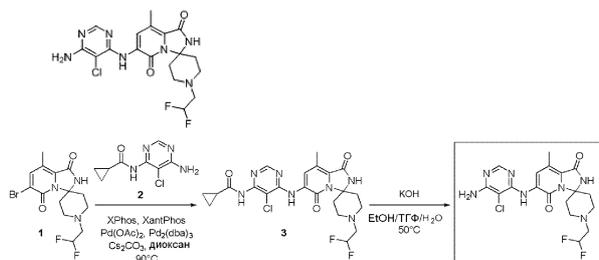
Синтез гидрохлорида 6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Ф. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 0,41 г, 80%; МС (ИЭР) m/z 356,12 $[M+1]^+$.

Синтез 2-(6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 240).

Гидрохлорид 6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (5, 0,2 г, 0,56 ммоль) растворяют в диметилформамиде (10 мл). Тогда добавляют N,N -диизопропилэтиламин (0,22 г, 1,68 ммоль), затем бромацетонитрил (0,10 г, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь разбавляют 50 мл этилацетатом. Смесь промывают насыщенным раствором хлорида аммония и насыщенным раствором соли, растворитель удаляют при пониженном давлении, и полученный остаток далее промывают метиловым эфиром и пентаном, сушат в вакууме с получением 2-(6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 240) в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 95 мг, 43%; МС (ИЭР) m/z 395,18 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,26 (с, 1Н), 8,48 (с, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 6,47 (с, 2Н), 3,74 (с, 2Н), 3,33-3,30 (м, 2Н), 2,92-2,85 (м, 2Н), 2,70-2,58 (м, 2Н), 2,44 (с, 3Н), 1,98 (с, 3Н), 1,53-1,46 (м, 2Н).

Пример 241. Синтез 6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-1'-(2,2-дифторэтил)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 241)



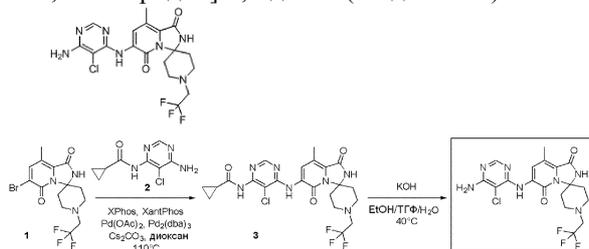
Синтез N-(5-хлор-6-((1'-(2,2-дифторэтил)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,38 г, 70%; МС (ИЭР) m/z 508,18 $[M+1]^+$.

Синтез 6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-1'-(2,2-дифторэтил)-8-метил-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 241).

Синтез соединения 241 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Белое твердое вещество; выход: 25 мг, 8%; МС (ИЭР) m/z 410,14 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,26 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,21 (шс, 2H), 6,46 (т, $J=56,0$ Гц, 1H), 3,35-2,98 (м, 8H), 2,46 (с, 3H), 1,71-1,52 (м, 2H).

Пример 242. Синтез 6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1'-(2,2,2-трифторэтил)-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 242)



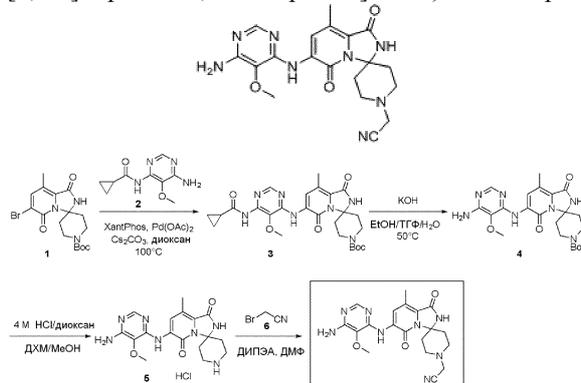
Синтез N-(5-хлор-6-((8-метил-1,5-диоксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н. Беловатое твердое вещество; выход: 0,40 г; МС (ИЭР) m/z 524,1 $[M-1]^-$.

Синтез 6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1'-(2,2,2-трифторэтил)-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 242).

Синтез соединения 242 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Выход: 60 мг, 17%; МС (ИЭР) m/z 458,11 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,26 (шс, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,10 (шс, 2H), 3,40-3,22 (м, 4H), 2,96-2,93 (м, 2H), 2,84-2,78 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,42-1,39 (м, 2H).

Пример 243. Синтез 2-(6-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 243)



Синтез трет-бутил 6-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,55 г; МС (ИЭР) m/z 540,31 $[M+1]^+$.

Синтез трет-бутил 6-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (4).

Синтез промежуточного соединения 4 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Желтое твердое вещество; выход: 250 мг; МС (ИЭР) m/z 472,28 $[M+1]^+$.

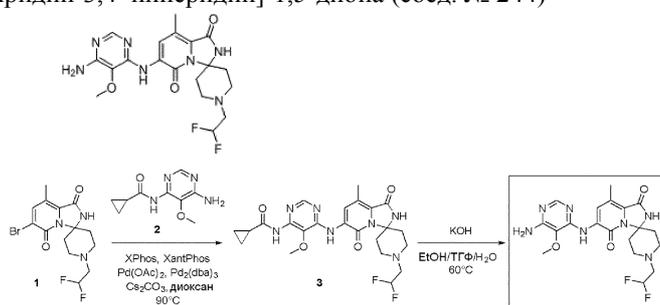
Синтез гидрохлорида 6-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (5).

Синтез промежуточного соединения 5 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода F. Желтое твердое вещество; выход: 0,18 г; МС (ИЭР) m/z 372,22 $[M+1]^+$.

Синтез 2-(6-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 243).

Гидрохлорид 6-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (5, 0,18 г, 0,44 ммоль) растворяют в диметилформамиде (5 мл). К этой смеси добавляют N,N-диизопропилэтиламин (0,23 г, 1,76 ммоль), затем бромацетонитрил (79 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляют насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Желтый осадок фильтруют и сушат при пониженном давлении. Затем соединение очищают препаративной очисткой с получением 2-(6-((6-амино-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)ацетонитрила (соед. № 243) в виде белого твердого вещества. Выход: 40 мг, 22%; МС (ИЭР) m/z 411,20 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 с d_1 -ТФК) δ 8,37 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,74-3,71 (м, 2H), 3,56-3,40 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 1,90-1,87 (м, 2H).

Пример 244. Синтез 1'-(2,2-дифторэтил)-6-((5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 244)



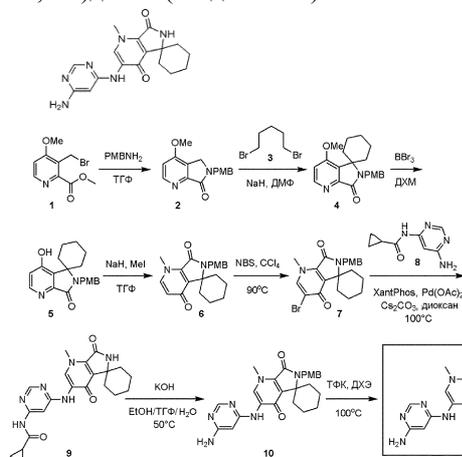
Синтез N-(6-((1'-(2,2-дифторэтил)-8-метил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино)-5-метоксипиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода H. Светло-желтое твердое вещество; выход: 0,30 г, 26%; МС (ИЭР) m/z 504,14 $[M+1]^+$.

Синтез 1'-(2,2-дифторэтил)-6-((5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,4'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 244).

Синтез соединения 244 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 27 мг, 10%; МС (ИЭР) m/z $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 с d_1 -ТФК) δ 8,42 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,56 (т, $J=56$ Гц, 1H), 3,84-3,64 (м, 7H), 3,60-3,40 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 1,92-1,86 (м, 2H).

Пример 245. Синтез 3'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-1'-метилспиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-b]пиридин]-4',7'(1'H,6'H)диона (соед. № 245)



Синтез 4-метокси-6-(4-метоксибензил)-5,6-дигидро-7Н-пирроло[3,4-b]пиридин-7-она (2).

Обрабатывают раствор метил 3-(бромметил)-4-метоксипиколината (1,0 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране 4-метоксибензиламином (2,0 ммоль, 2 экв.) и перемешивают реакционную смесь в течение 16 ч. После завершения разбавляют смесь этилацетатом и водой и разделяют слои. Промывают органический слой 1 М хлористоводородной кислотой и водой. Концентрируют органический слой с получением неочищенного продукта. Очищают неочищенный продукт хроматографией на колонке с силикагелем с по-

лучением 4-метокси-6-(4-метоксибензил)-5,6-дигидро-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-7-она (2).

Синтез 4'-метокси-6'-(4-метоксибензил)спиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-7'(6'Н)-она (4).

К раствору 4-метокси-6-(4-метоксибензил)-5,6-дигидро-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-7-она (2, 1,0 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляют гидрид натрия (2,5 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C. Перемешивают смесь в течение 20 мин и затем добавляют 1,5-дибромпентан (3, 1,5 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивают в течение 8 ч. После завершения гасят смесь водой при 0°C и добавляют этилацетат. Отделяют слой и удаляют растворитель с получением неочищенного продукта. Очищают неочищенный продукт хроматографией на колонке с силикагелем с получением 4'-метокси-6'-(4-метоксибензил)спиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-7'(6'Н)-она (4).

Синтез 4'-гидрокси-6'-(4-метоксибензил)спиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-7'(6'Н)-она (5).

Обрабатывают раствор 4'-метокси-6'-(4-метоксибензил)спиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-7'(6'Н)-она (4, 1,0 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (25 мл) трибромидом бора (2,0 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Перемешивают смесь в течение 2 ч при комнатной температуре и гасят водой при 0°C. Экстрагируют смесь этилацетатом и удаляют растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очищают неочищенный продукт хроматографией на колонке с силикагелем с получением 4'-гидрокси-6'-(4-метоксибензил)спиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-7'(6'Н)-она (5).

Синтез 6'-(4-метоксибензил)-1'-метилспиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-4',7'(1'Н, 6'Н)диона (6).

К раствору 4'-гидрокси-6'-(4-метоксибензил)спиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-7'(6'Н)-она (1,0 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляют гидрид натрия (2,5 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C и перемешивают в течение 20 мин. В полученную смесь добавляют йодметан (2,5 ммоль, 2,5 экв.) и перемешивают в течение 16 ч. После завершения к реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Удаляют растворитель пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на колонке с получением 6'-(4-метоксибензил)-1'-метилспиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-4',7'(1'Н, 6'Н)диона (6).

Синтез 3'-бром-6'-(4-метоксибензил)-1'-метилспиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-4',7'(1'Н, 6'Н)диона (7).

К раствору 6'-(4-метоксибензил)-1'-метилспиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-4',7'(1'Н, 6'Н)диона (1,0 ммоль, 1 экв.) в четыреххлористом углероде (25 мл) добавляют *N*-бромсукцинимид и нагревают смесь при 90°C в течение 16 ч. После завершения смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Удаляют растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очищают неочищенный продукт хроматографией на колонке с получением 3'-бром-6'-(4-метоксибензил)-1'-метилспиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-4',7'(1'Н, 6'Н)диона (7).

Синтез *N*-(6-((1'-метил-4',7'-диоксо-1',4',6',7'-тетрагидроспиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-3'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (9).

Синтез промежуточного соединения 9 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В.

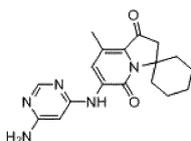
Синтез 3'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-6'-(4-метоксибензил)-1'-метилспиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-4',7'(1'Н, 6'Н)диона (10).

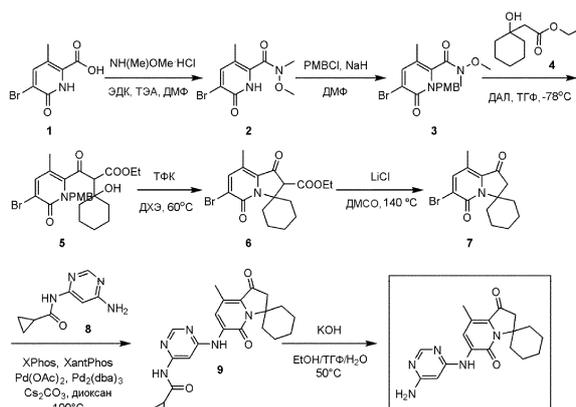
Синтез промежуточного соединения 10 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I.

Синтез 3'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-1'-метилспиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-4',7'(1'Н, 6'Н)диона (соед. № 245).

Обрабатывают раствор 3'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-6'-(4-метоксибензил)-1'-метилспиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-4',7'(1'Н, 6'Н)диона (1,0 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтане (15 мл) трифторуксусной кислотой (20 ммоль, 20 экв.) и нагревают смесь до 100°C в течение 5 ч. После завершения охлаждают смесь и удаляют растворитель. Растирают смесь с простым эфиром с получением твердого вещества. Твердое вещество снова растирают с метанолом с получением 3'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-1'-метилспиро[циклогексан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-4',7'(1'Н, 6'Н)диона (соед. № 245).

Пример 246. Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-индолизин]-1',5'-дион (соед. № 246)





Синтез 5-бром-N-метокси-N,3-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (2).

К раствору 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (1, 1,0 ммоль, 1 экв.) в диметилформамиде (25 мл) добавляют N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (2 ммоль, 2 экв.), триэтиламин (3,0 ммоль, 3 экв.) и гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (1,5 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивают реакционную смесь в течение 6 ч. После завершения добавляют воду к смеси и экстрагируют этилацетатом. Промывают слой этилацетата водой и насыщенным раствором соли, удаляют растворитель при пониженном давлении с получением 5-бром-N-метокси-N,3-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (2).

Синтез 5-бром-N-метокси-1-(4-метоксибензил)-N,3-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (3).

Добавляют гидрид натрия (2,5 ммоль, 2,5 экв.) к охлажденному раствору 5-бром-N-метокси-N,3-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (2, 1,0 ммоль, 1 экв.) в диметилформамиде (25 мл) и перемешивают реакционную смесь в течение 20 мин. Добавляют хлорид 4-метоксибензила (1,2 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивают реакционную смесь в течение 16 ч. После завершения, гасят реакционную смесь водой и экстрагируют этилацетатом. Удаляют растворитель и очищают неочищенный продукт хроматографией на колонке с получением 5-бром-N-метокси-1-(4-метоксибензил)-N,3-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (3).

Синтез этил 3-(5-бром-1-(4-метоксибензил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-2-(1-гидроксициклогексил)-3-оксопропаноата (5).

К раствору этил 2-(1-гидроксициклогексил)ацетата (4, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляют диизопропиламид лития (2,5 ммоль, 2,5 экв.) при -78°C и перемешивают реакционную смесь в течение 20 мин. Добавляют раствор 5-бром-N-метокси-1-(4-метоксибензил)-N,3-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (3, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C в течение 10 мин и продолжают перемешивание в течение еще 3 ч. После завершения добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют реакционную массу этилацетатом. Выпаривают растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который пропускают через слой силикагеля с получением этил 3-(5-бром-1-(4-метоксибензил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-2-(1-гидроксициклогексил)-3-оксопропаноата (5).

Синтез этил 6'-бром-8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-индолизин]-2'-карбоксилата (6).

К раствору этил 3-(5-бром-1-(4-метоксибензил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-2-(1-гидроксициклогексил)-3-оксопропаноата (5, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в 1,2-дихлорэтане (15 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (10 ммоль, 10 экв.) и нагревают реакционную смесь при 60°C в течение 16 ч. После завершения удаляют растворитель и гасят реакционную смесь аммиаком и экстрагируют дихлорметаном. Удаляют растворитель при пониженном давлении и очищают неочищенный продукт с применением хроматографии на колонке с силикагелем с получением этил 6'-бром-8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-индолизин]-2'-карбоксилата (6).

Синтез 6'-бром-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-индолизин]-1',5'-диона (7).

К раствору этил 6'-бром-8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-индолизин]-2'-карбоксилата (6, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в диметилсульфоксиде (15 мл) добавляют хлорид лития (5,0 ммоль, 5 экв.), и нагревают реакционную смесь при 140°C в течение 16 ч. После завершения охлаждают реакционную смесь, добавляют воду и экстрагируют дихлорметаном. Удаляют растворитель при пониженном давлении и очищают неочищенный продукт хроматографией на колонке с силикагелем с получением 6'-бром-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-индолизин]-1',5'-диона (7).

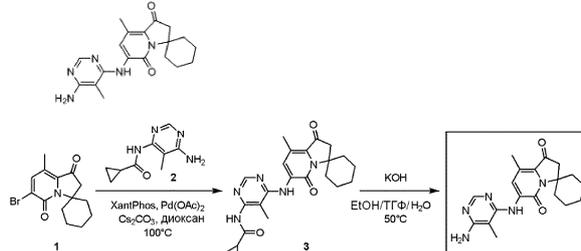
Синтез N-(6-((8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-индолизин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (9).

Синтез промежуточного соединения 9 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода Н.

Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-индолизин]-1',5'-диола (соед. № 246).

Синтез соединения 246 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I.

Пример 247. Синтез 6'-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-индолизин]-1',5'-диола (соед. № 247)



Синтез N-(5-метил-6'-((8'-метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-индолизин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (3).

Синтез промежуточного соединения 3 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода В.

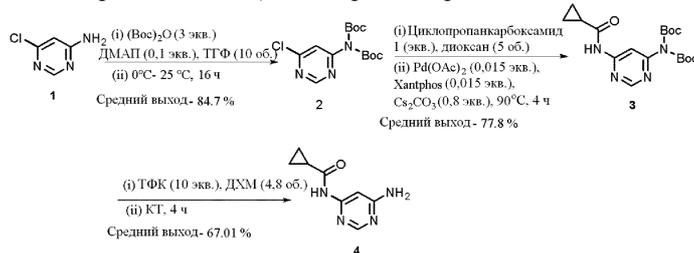
Синтез 6'-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-индолизин]-1',5'-диола (соед. № 247).

Синтез соединения 247 проводят, как описано выше, с применением общего протокола метода I.

Пример 248. Крупномасштабный синтез промежуточных соединений и соединений формулы (I).

Соединения в соответствии с данным изобретением являются потенциальными терапевтическими средствами для лечения расстройств, связанных с Мпк, таких как воспалительные заболевания и рак. Для получения коммерческих количеств соединений в соответствии с данным изобретением в данном изобретении проиллюстрирован протокол крупномасштабного синтеза для типового соединения формулы (I), а также способы производства и получения характеристик гидрохлорида (НСI-соли) такого соединения.

Получение N-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид



А. Получение ди-трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)карбамата (2).

К перемешиваемому раствору 6-хлорпиримидин-4-амина (4900 г, 1 экв., 37,08 моль) в тетрагидрофуране (10 об., 50 л) при 0°C добавляют N,N-диметиламинопиримидин (463 г, 0,1 экв., 3,70 моль). Затем к полученной реакционной смеси медленно добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (24,8 л, 3 экв., 113,9 моль) в течение более 1 ч (наблюдается выделение газа). Реакционная смесь становится коричневой при перемешивании при комнатной температуре в течение 16 ч. Развитие реакции отслеживают ТСХ и ЖХМС. ЖХМС показывает полное исчезновение ИМ, а также пиков, соответствующих продукту, 73,89% при ВУ-2,55 ((M+1) - 330,3); побочный продукт трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)карбамата, 4,09% при ВУ-1,98 ((M+1) - 330,3).

После завершения реакции реакционную смесь выливают в смесь лед/вода (30 л) и затем перемешивают в течение 30 мин, затем проводят экстрагирование растворителем водной фазы с применением этилацетата (10 л). Органическую и водную фазы отделяют, и полученный водный слой дважды экстрагируют водой (2×10 л), затем насыщенным раствором соли (1×10 л) и сушат над безводным сульфатом натрия. Сухой органический слой концентрируют при пониженном давлении при 50°C с получением неочищенного продукта, который суспендируют с гексаном (10 л) в течение 1 ч, фильтруют и сушат при пониженном давлении при 50°C с получением кирпично-красного твердого вещества. Выход: 10,3 кг, (82,6%). МС (ИЭР) m/z 329,78 [M+1]⁺; чистота по ЖХМС: 99,37%; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,86 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 1,48 (с, 18H).

В. Получение ди-трет-бутил (6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)карбамата (3).

К перемешиваемому раствору ди-трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)карбамата (5000 г, 1 экв., 15,20 моль) в диоксане (5 об., 25 л) при комнатной температуре добавляют циклопропанкарбоксамид (1291 г, 1 экв., 15,20 моль), затем добавляют карбонат цезия (3950 г, 0,8 экв., 12,15 моль). После продувания реакционной смеси (темно-коричневый раствор) аргоном в течение 30 мин добавляют хантphos (120 г, 0,015 экв., 0,23 моль) и ацетат палладия(II) (51 г, 0,015 экв., 0,23 моль). Продувание реакционной

массы аргоном продолжают в течение еще 15 мин, и реакционную смесь затем нагревают до 90°C и хранят при этой температуре в течение 4 ч, в это время цвет реакционной массы изменяется на оранжевый. Развитие реакции отслеживают ТСХ и ЖХМС. ЖХМС показывает полное исчезновение ИМ и пика, соответствующего продукту при ВУ-2,32 мин., 86,92%, ((M+1) - 379,15). Кроме того, ЖХМС показывает пики, соответствующие трет-бутил (6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)карбамату 3,83%; при ВУ-1,94 ((M+1) - 279,08) и некоторым неизвестным побочным продуктам (5,18% при ВУ-2,43 (M+1) - 605,2, 1,48% при ВУ-2,83 (M+1) - 589,2).

После завершения реакции, подтвержденной ТСХ и ЖХМС, реакционную смесь охлаждают до 50°C и фильтруют через слой целита. Слой целита промывают EtOAc (3×10 л) для полной экстракции продукта. Объединенные органические слои промывают водой (2×10 л), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (6,2 кг). Диэтиловый эфир (6,0 л) добавляют к неочищенному продукту и смесь перемешивают в течение 30 мин с получением свободнотекучего твердого вещества. Твердое вещество фильтруют, промывают простым эфиром (2×1 л) и затем сушат с получением ди-трет-бутил (6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ил)карбамата в виде оранжевого твердого вещества. Это соединение применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 4,5 кг, (78,2%); МС (ИЭР) m/z 378,43 [M+1]⁺; чистота по ЖХМС: 95,10%; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,30 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,46 (с, 18H), 0,85 (м, 4H).

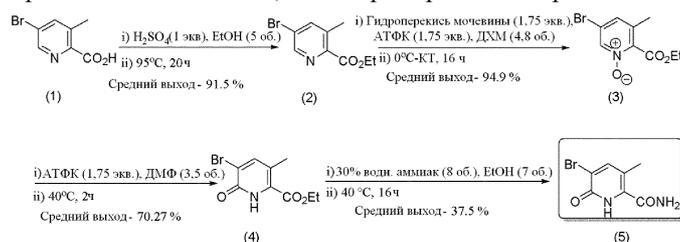
С. Получение N-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (4).

Трифторуксусную кислоту (16 л, 10 экв., 212 моль) медленно добавляют в течение более 1 ч к перемешиваемому раствору ди-трет-бутил (6-(циклопропанкарбоксамидо)пиримидин-4-ила) ((3); 8050 г, 1 экв., 21,20 моль) в дихлорметане (5 об., 40 л). Выделение газа наблюдается во время добавления трифторуксусной кислоты, и реакционная смесь становится темно-коричневой при непрерывном перемешивании в течение 4 ч при комнатной температуре. Развитие реакции отслеживают ТСХ.

После завершения реакции реакционную массу концентрируют досуха при пониженном давлении (ТФК должна быть отогнана настолько это возможно до добавления аммиака) и к остатку добавляют дихлорметан (25 л). Смесь охлаждают до 0°C и медленно добавляют NH₄OH (25% водн. раствор, 6 л) (pH 10) в течение более 30 мин при непрерывном перемешивании реакционной смеси. Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение еще 30 мин и полученное твердое вещество фильтруют и промывают водой (2×10 л), затем промывают метанолом (2×2 л) и дихлорметаном (15 л). Промытое твердое вещество сушат в высоком вакууме в течение ночи с получением N-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид в виде кремовато-желтого твердого вещества. Выход: 2,32 кг (61,02%); МС (ИЭР) m/z 178,19 [M+1]⁺; СЭЖХ: 99,80%; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,54 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,72 (шс, 2H), 1,97 (м, 1H), 0,79 (м, 4H).

Конечный продукт из всех партий объединяют, суспендируют с дихромэтаном (10 л) в течение 20 мин, фильтруют и сушат в вакууме в течение 6 ч с получением одной партии N-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (3665,3).

Получение этил 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид



А. Получение этил 5-бром-3-метилпиколината (2).

К перемешиваемому раствору 5-бром-3-метилпиколиновой кислоты (10000 г, 1 экв., 46,29 моль) в этаноле (50 л) при 0°C добавляют серную кислоту (2,52 л, 1 экв., 46,29 моль) в течение более 1 ч. После добавления серной кислоты смесь нагревают при 95°C в течение 20 ч. Развитие реакции отслеживают с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 20 ч ЖХМС показывает 12,61% непрореагировавшего ИМ при ВУ-0,67 ((M-1)-215,92) и 86,95% продукта при ВУ-2,04 ((M+1) - 244,2). Реакционную массу нагревают в течение еще 6 ч, и ЖХМС анализ после дополнительного нагревания показывает 10,07% непрореагировавшего ИМ, при ВУ-0,7 и 89,93% продукта при ВУ-2,08 ((M+1) - 244,2). Реакцию останавливают концентрированной реакционной смесью при пониженном давлении для удаления максимально возможного количества растворителя. К остатку добавляют дихлорметан (ДХМ) (25 л), и реакционную смесь выливают в ледяную воду (20 л). Органический (ДХМ) слой отделяют от водного слоя и последний дважды экстрагируют ДХМ (10 л). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 л), сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением коричневого масла. Это коричневое масло применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 10,1 кг, (89,4%); МС (ИЭР) m/z 244,2 [M+1]⁺; чистота ЖХМС: 99,11%; ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d₆) δ: 8,61 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 4,29 (кв, 2H), 2,44 (с, 1H), 1,28 (т, 3H).

В. Получение 1-оксида 5-бром-2-(этоксикарбонил)-3-метилпиридина (3).

К перемешиваемому раствору этил 5-бром-3-метилпиридина (9,49 кг, 1 экв., 38,88 моль) в дихлорметане (47,5 л) при 0°C добавляют гидроперит (6,3 кг, 1,75 экв., 68,04 моль), затем добавляют трифторуксусный ангидрид (9,7 л, 1,75 экв., 68,04 моль) при 0°C в течение 3 ч. Эта реакция является очень экзотермической (0-30°C). После добавления реакционную смесь осторожно нагревают до комнатной температуры (КТ) и перемешивают при КТ в течение 16 ч. Развитие реакции отслеживают с применением ТСХ и ЖХМС анализов. Через 16 ч ЖХМС показывает 0,74% непрореагировавшего ИМ при ВУ-2,04 ((M+1) - 244,02); 91,61% продукта при ВУ-1,38 ((M+1) - 260,01) и некоторые неизвестные побочные продукты (4,67% при ВУ-1,28 (M+1) - 188,1, 2,98% при ВУ-1,90 (M+1) - 217,11).

Неочищенную реакционную смесь выливают в смесь лед/вода (30 л), и органическую и водную фазу разделяют. Водный слой экстрагируют дихлорметаном (10 л), отделяют от водного слоя и объединяют с первым органическим слоем. Объединенные органические слои затем промывают водным раствором бикарбоната натрия (50 л), затем водой (20 л), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением 1-оксида 5-бром-2-(этоксикарбонил)-3-метилпиридина в виде красновато-желтого масла. Это соединение применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 9 кг, (89%); МС (ИЭР) m/z 260,09 [M+1]⁺; чистота ЖХМС: 99,34%; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,56 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 4,32 (кв, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,27 (т, 3H).

С. Получение этил 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (4).

К перемешиваемому раствору 1-оксида 5-бром-2-(этоксикарбонил)-3-метилпиридина (9 кг, 1 экв., 34,62 моль) в N,N-диметилформамиде (35 л) при КТ добавляют трифторуксусный ангидрид (8,65 л, 1,75 экв., 60,58 моль) в течение 3 ч. Температуру реакционной смеси сохраняют на уровне 35-40°C во время добавления трифторуксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивают при 40°C (внутренняя) в течение 2 ч, и развитие реакции отслеживают с применением ТСХ и ЖХМС анализа. ЖХМС анализ показывает 6,26% непрореагировавшего ИМ при ВУ-1,37 ((M+1) - 260,01), 31,33% продукта при ВУ-1,58 ((M+1) - 259,97), 25,88% ДМФ при ВУ-0,31 и некоторое количество неизвестных побочных продуктов (8,06% при ВУ-1,06 (M+1) - 259,97, 22,42% при ВУ-2,29 (M+1) - 323,86).

После ЖХМС анализа реакционную массу перемешивают в течение еще 1 ч, затем выливают в ледяную воду (100 л) с получением белого твердого вещества, которое фильтруют и промывают водой (20 л). Неочищенное твердое соединение затем промывают n-гексаном (20 л) и сушат в высоком вакууме с получением этил 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата в виде беловатого твердого вещества. Выход: 6 кг (66,6%); МС (ИЭР) m/z 260,09 [M+1]⁺; СЭЖХ: 66,49% (96,85% по ЖХВД); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,53 (шс, 1H), 7,99 (с, 1H), 4,23 (кв, 2H), 2,27 (шс, 3H), 1,28 (т, 3H).

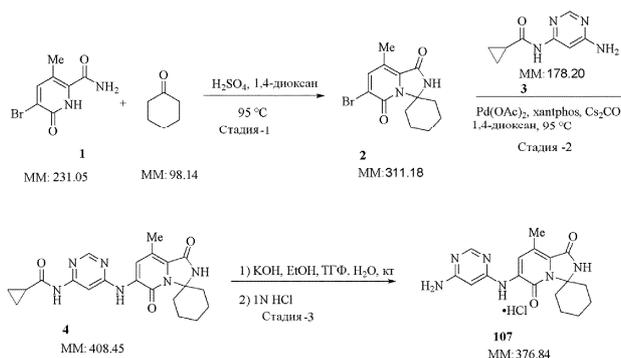
Д. Получение этил 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (5).

К перемешиваемому раствору этил 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (1 кг, 1 экв., 3,84 моль) в этаноле (5 л) добавляют 30% водн. аммиак (7 л). Круглодонную колбу затем закрывают и запечатывают во избежание утечки аммиака из реакционной массы. Реакционную смесь затем перемешивают при 40°C в течение 16 ч, и развитие реакции отслеживают с применением ТСХ и ЖХМС анализов. ЖХМС анализ реакционной смеси показал исчезновение ИМ, 64,82% продукта при ВУ-1,09 ((M+1) - 231,17) и некоторое количество неизвестных побочных продуктов 18,2% при ВУ-0,83 ((M+1) - 232,11), 4,74% при ВУ-1,76 ((M+1) - 262,19).

После ЖХМС реакционную массу концентрируют при пониженном давлении для удаления этанола и воды с получением неочищенного твердого продукта. Неочищенный продукт (влажный), полученный из нескольких синтетических партий, объединяют и суспендируют с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 л) в течение 2 ч, фильтруют и затем промывают водой (2×10 л). Полученное белое твердое вещество промывают дихлорметаном (20 л) и затем суспендируют с 20% метанолом в дихлорметане (30 л) в течение 1 ч. Суспензию фильтруют, промывают дихлорметаном (15 л) и сушат в вакууме в течение 6 ч при 60°C с получением 2,69 кг 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (5) в виде беловатого твердого вещества. Выход: 2,69 кг (50,94%); МС (ИЭР) m/z 231 [M+1]⁺; СЭЖХ: 99,80%; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,85 (шс, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,75 (с, 1H), 2,14 (с, 1H).

В отдельном эксперименте 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид, 2,2 кг, получают объединением твердого вещества из нескольких синтетических партий, суспендируют в дихлорметане (5,0 л) в течение 30 мин, фильтруют и сушат в вакууме с получением 4554,1 г 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид.

Синтез гидрохлорида 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (соед. 107)



А. Способ очистки 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида (1).

Твердый бикарбонат натрия (3,3 кг) и воду (40,0 л, ДИ) загружают в 45-л баллон для кислот и перемешивают до растворения твердого вещества. 5-Бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (1; 1,5 кг) помещают в 50-л реактор и добавляют раствор насыщенного бикарбоната натрия, поддерживая температуру этой реакционной смеси на уровне 18°C. ЖХВД анализ реакционной смеси через 16 ч показал, что 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (1) имеет чистоту 92,8%. Твердый 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид фильтруют через нутч-фильтр (18" полипропиленовая туго натянутая переплетенная ткань). Реактор и фильтровальную лепешку промывают водой (3,0 л), и твердое вещество кондиционируют при температуре окружающей среды до тех пор, пока не перестанет вытекать жидкость. Твердый продукт переносят на лотки для сушки и сушат в вакууме при 45-50°C. Высушенный продукт весит 1,16 кг (выход - 77%) и имеет чистоту 92,8%. Анализ КФ показал 2,6% остаточной воды.

В. Синтез 6'-бром-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диона (2).

5-Бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (1), (1,16 кг, 1,0 экв.); 1,4-диоксан (13,8 л) и циклогексанон (1,96 кг) добавляют в 50-л реактор и перемешивают при 75-125 об/мин. Серную кислоту (0,13 л) добавляют в реактор с применением дозирующего насоса. Температура реакционной смеси составляет 19,5°C в начале добавления серной кислоты и повышается до 21,8°C после завершения добавления серной кислоты. Температуру реакционной смеси (температуру партии) повышают до 95°C. После перемешивания в течение 3 ч ЖХВД анализ реакционной смеси показывает завершение реакции. Температуру партии затем доводят до 20-30°C, и растворитель отгоняют в вакууме (28,5"/рт. ст., температура кожуха 80°C) до не менее 75% от исходного объема реакционной смеси.

После отгонки температуру партии доводят до 25°C и смесь выдерживают при этой температуре в течение 13 ч. Реакционную смесь (партию) фильтруют через нутч-фильтр (18"), и маточный раствор добавляют обратно в реактор в качестве промывки и затем добавляют к фильтровальной лепешке. Затем в реактор добавляют воду (12 л, ДИ) в качестве промывки и затем переносят в фильтровальную лепешку. Фильтровальную лепешку кондиционируют до тех пор, пока не перестанет стекать жидкость. Полученный твердый продукт переносят на лотки для сушки и сушат в вакууме при 45-50°C. Высушенный продукт весит 1,28 кг (82% выход) и имеет чистоту >99%. Анализ КФ показал 1,4% остаточной воды. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,37 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 2,82-2,92 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,75-1,65 (м, 5H), 1,43 (д, J=24 Гц, 2H), 1,25-1,15 (м, 1H).

С. Синтез N-(6-((8'-метил-1',5'-дioxo-1',5'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (4).

В 50-л реактор добавляют 6'-бром-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-дион (2) (1,23 кг); 1,4-диоксан (15,4 л), N-(6-аминопиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (3) (0,65 кг) и карбонат цезия (1,03 кг), и реакционную смесь перемешивают при продувании аргоном в течение 20 мин при температуре окружающей среды. Затем в реактор добавляют ацетат палладия(II) (18,0 г) и xantphos (46,0 г), и продувание аргоном продолжают в течение еще 20 мин. Барботажную трубку затем удаляют, и температуру партии доводят до 95°C. Реакционную смесь (партию) перемешивают в течение 18 ч, после чего анализ ЖХВД показывает завершение реакции. После завершения реакции температуру партии доводят до 20°C. В реактор добавляют воду (24,6 л, ДИ), и партию перемешивают в течение 1 ч, затем фильтруют через нутч-фильтр (18"). Маточный раствор применяют для промывания реактора, и затем его добавляют к фильтровальной лепешке. Затем ацетон (6,15 л) добавляют в качестве промывки в реактор и переносят его на фильтровальную лепешку. Фильтровальную лепешку кондиционируют до тех пор, пока жидкость не перестанет течь из фильтра. Затем лепешку загружают обратно в реактор, суспендируют с применением метанола (12,0 л) и перемешивают при 125 об/мин. Температуру партии доводят до 20°C и перемешивание продолжают в течение 10 мин. Партию снова фильтруют через нутч-фильтр (18") и кондиционируют до тех пор, пока жидкость не перестанет течь из фильтра. Полученный твердый продукт переносят на лотки для сушки и сушат в вакууме при 45°C. Высушенный продукт весит 1,42 кг, (98% выход) и имеет чистоту 97,5%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,85 (шс, 1H),

10,07 (шс, 1Н), 9,09 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 3,95-3,05 (м, 2Н), 2,45 (с, 3Н), 1,95-2,05 (м, 1Н), 1,80-1,60 (м, 5Н), 1,44 (д, J=24 Гц, 2Н), 1,25-1,15 (м, 1Н), 0,89-0,80 (м, 4Н).

D. Синтез 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (107).

N-(6-((8'-Метил-1',5'-диоксо-1',5'-дигидро-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-6'-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид (соед. 4) (1,42 кг); тетрагидрофуран (5,7 л) и EtOH (5,7 л) добавляют в 50-л реактор и перемешивают при 100 об/мин. Температуру партии доводят до 20°C. В 45-л баллон для кислоты добавляют воду (5,7 л, ДИ) и КОН (1,17 кг), и содержимое баллона для кислоты перемешивают до получения раствора. Затем раствор КОН добавляют в 50-л реактор, затем добавляют этилендиамин (2,83 л). Температура партии повышается до 33°C при добавлении этилендиамина, и ее повторно доводят до 20°C. После перемешивания в течение 16 ч ЖХВД анализ показал 18,6% оставшегося непрореагировавшего соединения (4). Поэтому в реактор добавляют раствор КОН (1,17 кг) и воды (5,7 л), и перемешивание продолжают при 20°C в течение еще 16 ч. После перемешивания ЖХВД анализ показывает 1,3% непрореагировавшего соединения (4). рН партии доводят до 2 добавлением концентрированной HCl (11,8 кг) в течение 2,5 ч, и твердое вещество начинает образовываться, когда партия (реакционная смесь) имеет рН 12,7. Температуру партии доводят до 20°C и смесь перемешивают в течение 10 мин, после чего партию, содержащую твердое вещество, фильтруют через нутч-фильтр (18").

Реактор затем промывают водой (14,15 л, ДИ), и водную промывку переносят на фильтр, одновременно вручную суспендируя твердое вещество в промывке. Вторую промывку осуществляют с применением воды (14,15 л, ДИ), и промывку переносят снова на фильтр, вручную суспендируя твердое вещество в промывке. Бикарбонат натрия (1,3 кг) и воду (26,0 л, ДИ) затем добавляют в промытый 50-л реактор, и фильтровальную лепешку медленно добавляют в реактор в течение около 30 мин во избежание избыточного выделения газа. Полученную суспензию перемешивают в течение 2 ч, затем фильтруют через нутч-фильтр (18"). Фильтровальную лепешку промывают водой (15,0 л) и кондиционируют в течение ночи. Фильтровальную лепешку снова суспендируют в водном растворе бикарбоната натрия, перемешивают в течение 2 ч и фильтруют через нутч-фильтр (18"). После промывания водой фильтровальную лепешку кондиционируют в течение ночи и затем переносят на лотки для сушки и сушат в вакууме при 45°C. Высушенная партия весит 1,05 кг (80% выход) и имеет чистоту 98,5%. IC анализ показал 7% хлорида. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,20 (с, 1Н), 9,68 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 7,97 (шс, 2Н), 6,42 (с, 1Н), 3,00-2,90 (м, 2Н), 2,43 (с, 3Н), 1,80-1,60 (м, 5Н), 1,5 (д, J=24 Гц, 2Н), 1,25-1,12 (м, 1Н).

E. Синтез гидрохлорида 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диола (107 HCl).

6'-((6-Аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'Н-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиридин]-1',5'-диол ((107) (0,99 кг)) добавляют в 50-л сосуд. В отдельный 45-л баллон для кислот добавляют тетрагидрофуран (8,22 л), этанол (8,22 л) и воду (8,22 л, ДИ). Этот раствор затем переносят в 50-л сосуд, содержащий соединение (107), и температуру реакционной смеси доводят до 5°C. К холодной реакционной смеси добавляют КОН (0,45 кг), и всю смесь перемешивают до получения раствора. Раствор затем переносят в 45-л баллон для кислот L и затем пропускают, в вакууме, через фильтр тонкой очистки (0,3μ Нера Сар фильтр тонкой очистки) обратно в 50-л сосуд.

Температуру раствора (партии) доводят до 5°C и рН доводят до рН 1 добавлением концентрированной HCl (37%, 1,17 л). Температуру кислой партии доводят до 20°C, затем партию перемешивают в течение 16 ч. Затраченные кристаллы (9,2 г) добавляют к партии, и перемешивание продолжают в течение 16 ч. После перемешивания партию фильтруют через нутч-фильтр (18"), и реактор промывают один раз маточным раствором. Промывку добавляют к фильтровальной лепешке, затем промывают фильтровальную лепешку раствором ТГФ, этанолом и водой (1:1:1). После кондиционирования фильтровальной лепешки в течение ночи, ее переносят на лотки для сушки и сушат в вакууме при 45°C. Высушенная партия весит 1,12 кг, 102% выход, с 4,0% воды (печь КФ). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,20 (с, 1Н), 9,68 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 7,97 (шс, 2Н), 6,42 (с, 1Н), 3,00-2,90 (м, 2Н), 2,43 (с, 3Н), 1,80-1,60 (м, 5Н), 1,5 (д, J=24 Гц, 2Н), 1,25-1,12 (м, 1Н). ПРД (Cu, °2θ (Тэта) значения): 3,5 (м), 8,5 (б), 10,5 (с), 14 (м), 17 (м), 19,5 (м), 27 (с).

Биологические исследования.

Пример 249. Биохимический ферментный анализ Mnk.

Соединения подвергают скринингу по ингибированию Mnk с применением набора для киназного анализа ADP-Glo (Promega, каталожный № V9101). Все киназные реакции проводят в буфере для реакции E (15 mM HEPES pH 7,4, 20 mM NaCl, 1 mM ЭГТК, 10 mM MgCl₂, 0,1 мг/мл БГГ и 0,02% Tween-20). Конечные реакционные смеси Mnk1 содержат 10 нМ рекомбинантной Mnk1 (Life Technologies, PR9138A), 100 мкМ Mnk субстратного пептида Ac-TATKSGSTTKNR-NH₂ (American Peptide Company), 300 мкМ АТФ и различные концентрации рассматриваемого ингибирующего соединения. Конечные реакционные смеси Mnk2 содержат 3 нМ рекомбинантной Mnk2 (Life Technologies, PV5607), 50 мкМ Mnk субстратного пептида Ac-TATKSGSTTKNR-NH₂ (American Peptide Company), 10 мкМ АТФ и различные концентрации рассматриваемого ингибирующего соединения. Конечная концентрация ДМСО в каждой

реакционной смеси 1%.

Киназные реакции проводят в 96-луночных полуплощадных белых плоскодонных полистирольных планшетах в конечном объеме 25 мкл. Mnk1/2 ферменты предварительно инкубируют с соединением и пептидным субстратом в течение 5 мин, затем добавляют АТФ. После добавления АТФ киназные реакционные смеси инкубируют при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционные смеси затем останавливают добавлением 25 мкл ADP-Glo Reagent и инкубированием в течение еще 40 мин. Конечный люминесцентный сигнал, применяемый для считывания киназной активности, получают добавлением 45 мкл реагента для определения киназы (набор ADP-Glo kit, Promega) и инкубированием в течение 40 мин. Люминесцентный сигнал определяют с применением многозначного счетчика (Perkin Elmer), и концентрацию соединения, необходимого для достижения ингибирования ферментной активностью на 50% (IC_{50}), рассчитывают с применением сигналов из серий 8-кратного разведения соединения.

Результаты этих анализов представлены в табл. 1 ниже. С этой целью значения IC_{50} менее 0,01 мкМ помечены как "+++", от 0,01 до 0,1 мкМ помечены как "++" и более 0,1 до 10,0 мкМ помечены как "+", НД означает "не доступно".

Таблица 1

Биохимический ферментный анализ Mnk (IC₅₀)

Соед. №	IC ₅₀		Соед. №	IC ₅₀	
	Mnk1	Mnk2		Mnk1	Mnk2
1	НД	+	25	НД	+
2	++	++	26	++	+
3	НД	+	27	++	++
4	НД	+	28	++	++
5	НД	+	29	+++	+++
6	+++	++	30	+++	+++
7	++	+++	31	++	++
8	++	++	32	НД	+
9	++	++	33	++	++
10	+++	+++	34	++	++
11	++	++	35	+++	+++
12	++	++	36	+++	+++
13	++	++	37	++	++
14	++	+++	38	+++	+++
15	НД	+	39	+++	+++
16	+++	++	40	НД	+
17	НД	+	41	+	++
18	+++	++	42	+++	+++
19	НД	+	43	+++	+++
20	++	+++	44	+++	+++
21	+++	+++	45	+++	+++
22	+++	+++	46	+++	+++
23	+++	+++	47	+++	+++
24	+++	+++	48	+++	+++

033920

49	+++	+++	75	++	++
50	+++	+++	76	+++	+++
51	+++	+++	77	+++	+++
52	+++	+++	78	+++	+++
53	++	++	79	++	+++
54	++	+++	80	+++	+++
55	+++	+++	81	+	+
56	+++	+++	82	++	++
57	+++	+++	83	+++	+++
58	+++	+++	84	+++	+++
59	+	++	85	+++	+++
60	+++	+++	86	+++	+++
61	+++	+++	87	+++	+++
62	+++	+++	88	+++	+++
63	+++	+++	89	+++	+++
64	++	++	90	+++	+++
65	+++	+++	91	+++	+++
66	+++	+++	92	+++	+++
67	++	+++	93	+++	+++
68	+	+	94	+++	+++
69	+++	+++	95	+++	+++
70	+++	+++	96	+++	+++
71	+	+	97	+++	+++
72	+++	+++	98	+++	+++
73	+++	+++	99	+++	+++
74	+++	+++	100	+++	+++
101	+++	+++	127	+++	+++
102	+++	+++	128	+++	+++
103	+++	+++	129	+++	+++
104	+++	+++	130	+++	++
105	+++	+++	131	++	+++

106	+++	+++	132	НД	НД
107	+++	+++	133	НД	+++
108	+++	+++	134	НД	НД
109	+++	+++	135	НД	НД
110	+++	+++	136	НД	НД
111	+++	+++	137	НД	НД
112	+++	+++	138	НД	+
113	+++	+++	139	НД	НД
114	+++	+++	140	НД	НД
115	+++	+++	141	НД	НД
116	+++	+++	142	+++	+++
117	+++	+++	143	+++	+++
118	НД	+++	144	НД	НД
119	НД	+++	145	+++	+++
120	НД	+++	146	+++	+++
121	НД	+++	147	НД	НД
122	НД	+++	148	НД	НД
123	НД	+++	149	НД	НД
124	НД	+++	150	НД	НД
125	НД	+++	151	НД	+
126	+++	+++	152	НД	НД
153	НД	+	179	НД	НД
154	НД	НД	180	НД	НД
155	НД	+++	181	++	++
156	НД	++	182	НД	НД
157	НД	+++	183	НД	НД
158	НД	++	184	НД	НД
159	НД	НД	185	НД	НД
160	НД	+++	186	НД	НД
161	НД	+	187	+++	+++
162	НД	++	188	НД	+++

163	НД	++	189	НД	+++
164	НД	+++	190	НД	+
165	++	++	191	НД	+++
166	НД	НД	192	НД	+++
167	НД	НД	193	НД	+++
168	НД	НД	194	НД	+++
169	НД	+++	195	НД	+++
170	+++	+++	196	НД	+++
171	НД	НД	197	НД	+++
172	НД	НД	198	НД	+
173	НД	НД	199	НД	НД
174	НД	НД	200	НД	+
175	НД	НД	201	НД	+
176	НД	НД	202	НД	++
177	НД	НД	203	НД	+
178	НД	НД	204	НД	++
205	НД	НД	227	НД	НД
206	НД	+++	228	НД	НД
207	НД	+++	229	НД	НД
208	НД	+++	230	НД	+++
209	НД	НД	231	НД	+++
210	НД	НД	232	НД	+++
211	НД	+	233	НД	+++
212	НД	НД	234	НД	+++
213	НД	++	235	НД	+++
214	НД	++	236	НД	+++
215	НД	++	237	НД	НД
216	НД	++	238	НД	НД
217	НД	+	239	НД	НД
218	НД	+	240	НД	НД
219	НД	+++	241	НД	НД
220	НД	+++	242	НД	НД
221	НД	не активно	243	НД	НД
222	НД	+++	244	НД	НД
223	НД	+++	245	НД	НД
224	НД	не активно	246	НД	НД
225	НД	+++	247	НД	НД
226	НД	+++			

Пример 250. Анализ подачи сигнала клетками peIF4E.

Фосфорилированные eIF4E анализируют с применением набора для анализа CisBio peIF4E HTRF® (CisBio, каталожный № 64EF4PEG). Клетки помещают в 96-луночный, обработанный средой для культивирования ткани, планшет в подходящей среде для роста (90 мкл). Соединения (10×) разводят с применением 3-кратных серийных разведений в среде для культивирования клеток и добавляют к клеткам.

Планшеты инкубируют в течение 2 ч при 37°C. Надосадочную жидкость клеточной культуры осторожно удаляют либо отсасыванием надосадочной жидкости, либо стряхиванием планшета. Сразу же добавляют 50 мкл обогатенного лизисного буфера (1×) и инкубируют в течение по крайней мере 30 мин при комнатной температуре при встряхивании. После гомогенизации пипетированием вверх и вниз 16 мкл клеточного лизата переносят из 96-луночного планшета для культивирования клеток в 384-луночный малообъемный белый планшет. 4 мкл предварительно смешанных растворов антител (об./об.) получают в буфере для определения и добавляют. Планшет накрывают приспособлением для заклеивания планшетов и инкубируют в течение ночи при комнатной температуре. Эмиссию флуоресценции при двух разных длинах волн считывают (665 и 620 нм) на Wallac Victor2. Соотношения эмиссии превращают в процент ингибирования и импортируют в программу GraphPad Prism. Концентрацию соединения, необходимую для достижения ингибирования ферментной активности на 50% (IC_{50}), рассчитывают с применением концентраций, варьирующихся от 20 мкМ до 0,1 нМ (12-точечная кривая). Значения IC_{50} определяют с применением модели нелинейной регрессии, доступной в GraphPad Prism 5.

Результаты этих анализов представлены в табл. 2. С этой целью значения IC_{50} менее 0,05 мкМ помечены как "+++", от 0,05 до 1,0 мкМ помечены как "++" и более 1,0 до 100 мкМ помечены как "+", НД означает "не доступно".

Таблица 2
Анализ подачи сигнала клетками reIF4E (IC_{50})

Соед. №	IC_{50}	Соед. №	IC_{50}	Соед. №	IC_{50}
1	НД	26	НД	51	+++
2	+	27	++	52	+++
3	НД	28	НД	53	++
4	НД	29	+++	54	++
5	НД	30	+++	55	+++
6	++	31	++	56	+++
7	++	32	НД	57	++
8	+	33	++	58	+++
9	++	34	+	59	+
10	+++	35	+++	60	+++
11	+	36	+++	61	+++
12	++	37	++	62	+++
13	+	38	+++	63	+++
14	++	39	+++	64	++
15	НД	40	НД	65	+++
16	++	41	+	66	+++
17	НД	42	+++	67	++
18	++	43	+++	68	НД
19	НД	44	+++	69	++
20	++	45	+++	70	+++
21	+++	46	+++	71	++
22	+++	47	++	72	+
23	+++	48	+++	73	+++

033920

24	+++	49	+++	74	++
25	НД	50	+++	75	+
76	+++	102	++	128	+++
77	+++	103	+++	129	++
78	+++	104	++	130	+
79	+	105	+++	131	+
80	+++	106	++	132	НД
81	+	107	+++	133	++
82	+	108	+++	134	НД
83	+++	109	+++	135	НД
84	+++	110	+++	136	НД
85	+++	111	+++	137	НД
86	+++	112	++	138	+
87	+++	113	+	139	НД
88	+++	114	+++	140	НД
89	+++	115	+++	141	НД
90	++	116	++	142	++
91	+++	117	+++	143	+++
92	++	118	+	144	НД
93	+++	119	+++	145	+++
94	+++	120	+++	146	+
95	+++	121	+++	147	НД
96	+++	122	+++	148	НД
97	+++	123	+++	149	НД
98	+++	124	++	150	НД
99	+++	125	+	151	+
100	+++	126	+	152	НД
101	++	127	+++	153	НД
154	НД	180	НД	206	НД
155	+	181	+	207	НД
156	++	182	НД	208	++

157	++	183	нД	209	нД
158	++	184	нД	210	нД
159	нД	185	нД	211	нД
160	++	186	нД	212	нД
161	+	187	+++	213	+
162	+	188	+++	214	+
163	+	189	++	215	+
164	++	190	нД	216	+
165	+	191	++	217	+
166	нД	192	++	218	нД
167	нД	193	+++	219	++
168	нД	194	+++	220	++
169	+++	195	+++	221	нД
170	++	196	+++	222	+++
171	нД	197	+++	223	+++
172	нД	198	нД	224	нД
173	нД	199	нД	225	+
174	нД	200	+	226	+
175	нД	201	нД	227	+
176	нД	202	нД	228	++
177	нД	203	нД	229	+
178	нД	204	нД	230	+
179	нД	205	нД	231	+++
232	++	238	++	244	++
233	++	239	+++	245	нД
234	+++	240	++	246	нД
235	+	241	+++	247	нД
236	++	242	++		
237	+++	243	++		

Пример 251. Фармакокинетические исследования.

Группам мышей Balb/c или крыс Sprague-Dawley ($n \geq 3$ на группу дозирования) вводят отдельные дозы тестируемого соединения. Соединения составляют либо в виде растворов в 10% N-метилпирролидоне, 90% полиэтиленгликоле 400 либо в виде суспензий в 0,5% метилцеллюлозе в воде для введения через пероральный зонд при номинальном уровне дозы 10 мг/кг. Соединения составлены в 10% диметилизосорбиде, 15% этаноле, 35% пропиленгликоле и 40% физиологическом растворе (или 40% D5W) для внутривенного введения в номинальной дозе 1 мг/кг. Для животных с внутривенным дозированием образцы крови собирают через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения. Для животных с пероральным дозированием образцы крови собирают через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после дозирования. Образцы крови собирают у мышей либо периодически через подчелюстную вену (приблизительно 0,1 мл каждый), либо, заключительный, через пункцию сердца (приблизительно 0,5 мл каждый). Образцы крови собирают периодически у крыс через катетер в яремной вене (приблизительно 0,2 мл каждый). Каждый образец крови собирают в пробирку, которая охлаждена и содержит ЭДТК калия в качестве антикоагулянта. Плазму отделяют и хранят при приблизительно -80°C до анализа. После осаждения белка с ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт, образцы плазмы анализируют с применением метода жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии высокого разрешения (ЖХ-МСВР) для определения концентраций в плазме. Данные концентрации в плазме ко времени подвергают бескомпарментному фармакокинетическому анализу с применением PhoenixTM Winnonlin® (Certara LP) для определения фармакокинетических параметров, включая площадь под кривой (ППК), клиренс (Cl), объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) и конечный период полувыведения ($T_{1/2}$). Данные из групп с пероральным и внутривенным введением представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

Таблица 3

Фармакокинетические параметры у мышей Balb/c Mice после однократного введения через пероральный зонд в дозе 10 мг/кг

Соед №	Композиция	T1/2 (ч)	Tmax (ч)	Сmax (мкг/мл)	Tпосл (ч)	ППКпосл (ч*мкг/мл)	Пол
9	0,5МЦ	0,831	0,50	5,05	8	4,83	М
10	10NMP/90ПЭГ400	1,87	0,50	1,72	8	6,42	Ф
10	0,5МЦ	4,22	1,00	2,16	24	8,75	М
14	0,5МЦ	НО	0,50	0,405	8	0,255	М
20	0,5МЦ	0,643	0,50	2,24	4	2,09	Ф
21	0,5МЦ	2,66	0,50	0,0502	4	0,109	Ф
22	0,5МЦ	1,93	2,00	0,371	8	1,62	Ф
23	0,5МЦ	3,49	1,00	0,0175	8	0,0757	Ф
24	0,5МЦ	1,91	2,00	0,192	8	0,921	Ф
35	10NMP/90ПЭГ400	3,46	2,00	6,93	24	71,29	Ф
43	0,5МЦ	6,75	2,00	0,0218	8	0,132	Ф
45	0,5МЦ	7,55	2,00	0,00916	8	0,0429	Ф
50	0,5МЦ	8,43	4,00	0,0472	24	0,464	Ф
50	5NMP/95ПЭГ400	2,82	8,00	0,55	24	7,15	Ф
51	0,5МЦ	7,38	2,00	3,16	24	31,3	Ф
51	5NMP/95ПЭГ400	8,36	8,00	2,44	24	35,8	Ф
52	0,5МЦ	5,41	4,00	3,37	24	38,1	Ф
52	10NMP/90ПЭГ400	3,56	0,25	1,7	24	22,3	Ф
54	0,5МЦ	0,743	0,50	1,05	4	1,23	Ф
54	10NMP/90ПЭГ400	3,22	0,25	1,9	24	3,64	Ф
55	5NMP/95ПЭГ400	2,61	1,00	6,17	24	56,9	Ф
56	10NMP/90ПЭГ400	НО	НКО	НКО	НО	НО	Ф
58	0,5МЦ	5,32	2,00	0,69	24	5,43	Ф
60	10NMP/90ПЭГ400	2,21	1,00	0,036	4	0,0782	Ф
70	10NMP/90ПЭГ400	2,00	0,25	0,983	8	1,47	Ф
70	10NMP/90ПЭГ400	3,74	0,50	1,65	8	2,01	Ф
88	0,5МЦ	2,97	0,50	0,81	8	2,04	Ф
94	10NMP/90ПЭГ400	2	0,50	1,8	8	6,07	Ф
98	10NMP/90ПЭГ400	3,1	0,30	1,2	8	4,18	Ф
99	10NMP/90ПЭГ400	1,6	0,30	0,4	8	1,38	Ф
102	10NMP/90ПЭГ400	1,4	0,30	1,8			Ф
103	10NMP/90ПЭГ400	2,1	0,30	2,5	8	4,65	Ф
107	10NMP/90ПЭГ400	5,3	1	0,95	8	2,76	Ф
108	10NMP/90ПЭГ400	0,3	0,30	0,044			Ф
109	10NMP/90ПЭГ400	2,5	0,30	0,63			Ф
110	10NMP/90ПЭГ400	2,6	0,30	1,7			Ф

Аббревиатуры: NMP-N - метилпирролидон;
 ПЭГ400 - полиэтиленгликоль 400;
 МЦ - метилцеллюлоза.

Таблица 4
 Фармакокинетические параметры у Valb/c после
 однократного введения через внутривенный болюс в дозе 1 мг/кг

Соед. №	Композиция	C1_obs (мл/мин/кг)	T1/2 (ч)	Vss (л/кг)	ПККINF_obs (ч*мкг/мл)	Полп
10	10ДМИ/15EtOH/35ПГ/40 физраствор	42,1	2,80	5,45	0,396	F
50	10ДМИ/15EtOH/35ПГ/40 физраствор	18,8	2,47	3,18	0,887	F
51	10ДМИ/15EtOH/35ПГ/40 физраствор	6,66	5,78	2,79	2,50	F
70	10ДМИ/15EtOH/35ПГ/40D5W	50,1	0,561	1,80	0,333	F
88	10ДМА/15EtOH/35ПЭГ300/40D5W	61	1,3	3,03	0,273	F
94	10ДМА/15EtOH/35ПЭГ300/40D5W	20,5	5,81	12,2	0,812	F
98	10ДМА/15EtOH/35ПЭГ300/40D5W	46,6	1,79	3,56	0,358	F
103	10ДМА/15EtOH/35ПЭГ300/40D5W	27,8	1,51	2,49	0,6	F
107	10ДМА/15EtOH/35ПЭГ300/40D5W	33,2	2,91	3,21	0,502	F

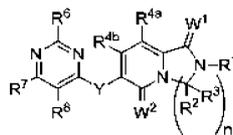
Аббревиатуры: ДМИ - диметилизосорбид;
 EtOH - этанол;
 ПГ - пропиленгликоль;
 D5W - 5% декстроза в воде.

Различные варианты, описанные выше, могут быть объединены с получением следующих вариантов. Все патенты США, публикации заявок на патенты США, заявки на патенты США, иностранные патенты, заявки на иностранные патенты и не патентные публикации, упомянутые в данном описании и/или перечисленные в информационном листке заявки, включены сюда в качестве ссылок полностью. Аспекты вариантов могут быть модифицированы, если необходимо применить концепции различных патентов, заявок и публикаций для получения дополнительных вариантов.

Эти и другие изменения могут быть сделаны в вариантах с учетом представленного выше подробного описания. В общем, в представленной ниже формуле изобретения применяемые термины не должны рассматриваться как ограничивающие формулу изобретения определенными вариантами, описанными в описании и формуле изобретения, но должны рассматриваться как включающие все возможные варианты вместе с полным объемом эквивалентов, которым такие пункты формулы изобретения дают право. Следовательно, формула изобретения не ограничена описанием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль,
 где W¹ и W² независимо являются O, S или N-OR', где R' является низшим алкилом;

Y является -N(R⁵)-, -O-, -S-, -C(O)-, -S=O-, -S(O)₂- или -CHR⁹-;

R¹ является водородом, CN, низшим алкилом, циклоалкилом или гетероарилом, где любой низший алкил, циклоалкил или гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами;
 n равно 1, 2 или 3;

R² и R³, каждый независимо, являются водородом, алкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, аралкиленом, гетероарилом, гетероарилалкиленом, циклоалкилом, циклоалкилалкиленом, гетероциклилом или гетероциклилалкиленом, где любой алкил, арил, аралкилен, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами; или

R² и R³, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, где любой циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами;

R^{4a} и R^{4b}, каждый независимо, являются водородом, галогеном, гидроксилем, тиолом, гидроксилалкиленом, циано, алкилом, алкокси, тиоалкилом, алкенилом, циклоалкилом, арилом или гетероциклилом;

R⁵ является водородом или низшим алкилом;

R⁶, R⁷ и R⁸, каждый независимо, являются водородом, гидроксильной группой, галогеном, циано, амино, алкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, циклоалкилом, циклоалкилалкиленом, циклоалкилалкенилом, алкиламинилем, алкилкарбониламинилем, циклоалкилкарбониламинилем, циклоалкиламинилем, гетероциклиламинилем, гетероарилом или гетероциклилом и где любой амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, амино, алкиламинил, алкилкарбониламинил, циклоалкилкарбониламинил, циклоалкилами-

нил, гетероцикламинил или гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами; или

R^7 и R^8 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный гетероцикл или гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 J группами;

J является $-SH$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NR^9R^9$, $-NH_2$, $-NR^9R^9$, $-COOH$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NR^9R^9$, гидроксид, циано, галогеном, ацетилом, алкилом, нижним алкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, галоалкилом, тиоалкилом, цианоалкиленом, алкиламинином, $NH_2-C(O)-$ алкиленом, $NR^9R^9-C(O)-$ алкиленом, $-CHR^9-C(O)-$ нижним алкилом, $-C(O)-$ нижним алкилом, алкилкарбониламинином, циклоалкилом, циклоалкилалкиленом, циклоалкилалкениленом, циклоалкилкарбониламинином, циклоалкиламинином, $-CHR^9-C(O)-$ циклоалкилом, $-C(O)-$ циклоалкилом, $-CHR^9-C(O)-$ арилом, $-CHR^9-$ арилом, $-C(O)-$ арилом, $-CHR^9-C(O)-$ гетероциклоалкилом, $-C(O)-$ гетероциклоалкилом, гетероцикламинином или гетероциклином; или любые две J группы, связанные с одним и тем же атомом углерода или гетероатомом, могут быть взяты вместе с получением оксо; и

R^9 является водородом, нижним алкилом или $-OH$,

где алкил представляет собой насыщенный прямой или разветвленный углеводород, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода;

низший алкил представляет собой алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода;

алкенил представляет собой ненасыщенный алкил, содержащий по крайней мере одну двойную связь и от двух до двенадцати атомов углерода;

алкинил представляет собой ненасыщенный алкил, содержащий по крайней мере одну тройную связь и от двух до двенадцати атомов углерода;

алкилен представляет собой прямой или разветвленный двухвалентный алкил, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода;

алкокси представляет собой $-OR_a$, где R_a является алкилом;

ацил представляет собой $-C(O)R_a$, где R_a является алкилом;

арил представляет собой углеводородную систему колец, содержащую водород, 6-18 атомов углерода и по крайней мере одно ароматическое кольцо;

циклоалкил представляет собой не ароматический моноциклический или полициклический углеводород, содержащий от трех до пятнадцати атомов углерода, и может включать конденсированную или мостиговую систему колец;

гетероцикл представляет собой 3-18-членный насыщенный или ненасыщенный радикал, содержащий от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

гетероарил представляет собой 5-14-членную систему колец, содержащую от одного до тринадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и по крайней мере одно ароматическое кольцо, содержащее гетероатом.

2. Соединение по п.1, где n равно 1 и Y является $-N(R^5)-$.

3. Соединение по п.1, где W^1 и W^2 являются O.

4. Соединение по п.1, где R^2 и R^3 , каждый независимо, являются водородом, метилом, этениленом, пропилиленом, 2-метил-1-пропениленом, бензилом, фторбензилом, хлорбензилом, циклопентилом, циклогексилем, дифторциклогексилем, изопропилом, трифторметилом, 1,1,1-трифторэтиленом, тиофеном, триазолом, метиленинитрилом, хлорфенилом, фторфенилом, фторхлорфенилом, дифторфенилом, пиридином, метилпиридином, хлорпиридином, N-метиламинометиленом, аминометиленом, 1-аминоэтиленом, трет-бутилом, метиламинометиленом, пропилом, 1-гидроксиэтиленом или 1,1-дифторэтиленом.

5. Соединение по п.4, где R^2 и R^3 , каждый независимо, являются метилом, трифторметилом, 1,1,1-трифторэтиленом, циклопентилом, циклогексилем, дифторциклогексилем, хлорфенилом или фторфенилом.

6. Соединение по п.1, где n равно 1 и R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2 или 3 J группами.

7. Соединение по п.6, где R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо, выбранное из группы, включающей циклобутил, циклопентил и циклогексил, и где любой циклобутил, циклопентил или циклогексил необязательно замещен галогеновой, гидроксидной или трифторметилом группами.

8. Соединение по п.6, где R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2 или 3 J группами, выбранными из группы, включающей галоген, $-CN$, N-метиламино, метил, дифторэтилен и метиленинитрил.

9. Соединение по п.6, где гетероцикл замещен по крайней мере 2 J группами на одном и том же атоме и по крайней мере две J группы взяты вместе с получением оксо.

10. Соединение по п.1, где R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное гетероарильное кольцо, которое необязательно замещено 1, 2 или 3 J группами.

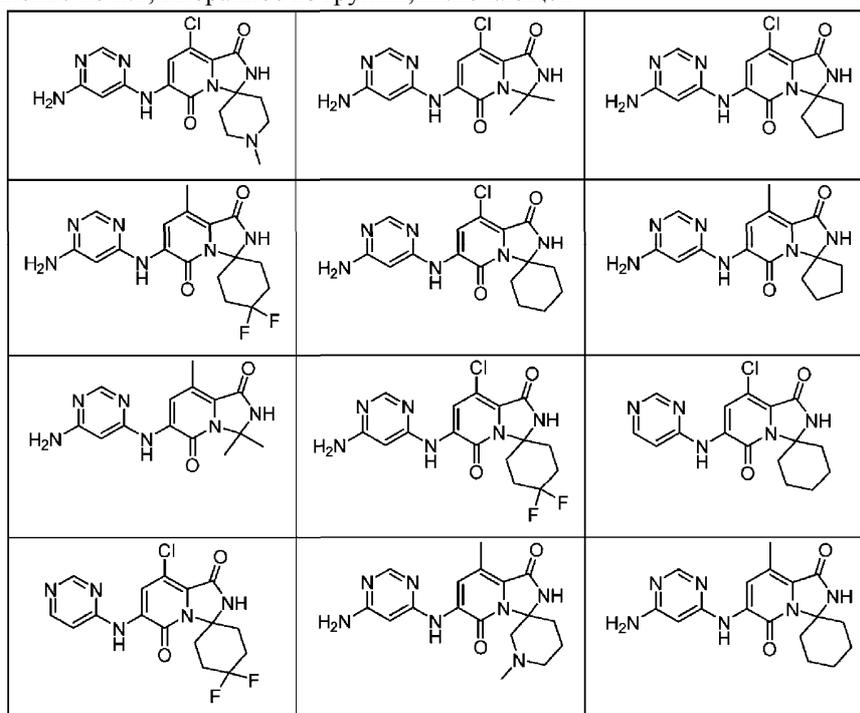
11. Соединение по п.1, где R^{4a} и R^{4b} , каждый независимо, являются водородом, галогеном или алкилом.

12. Соединение по п.1, где R⁵ является водородом.

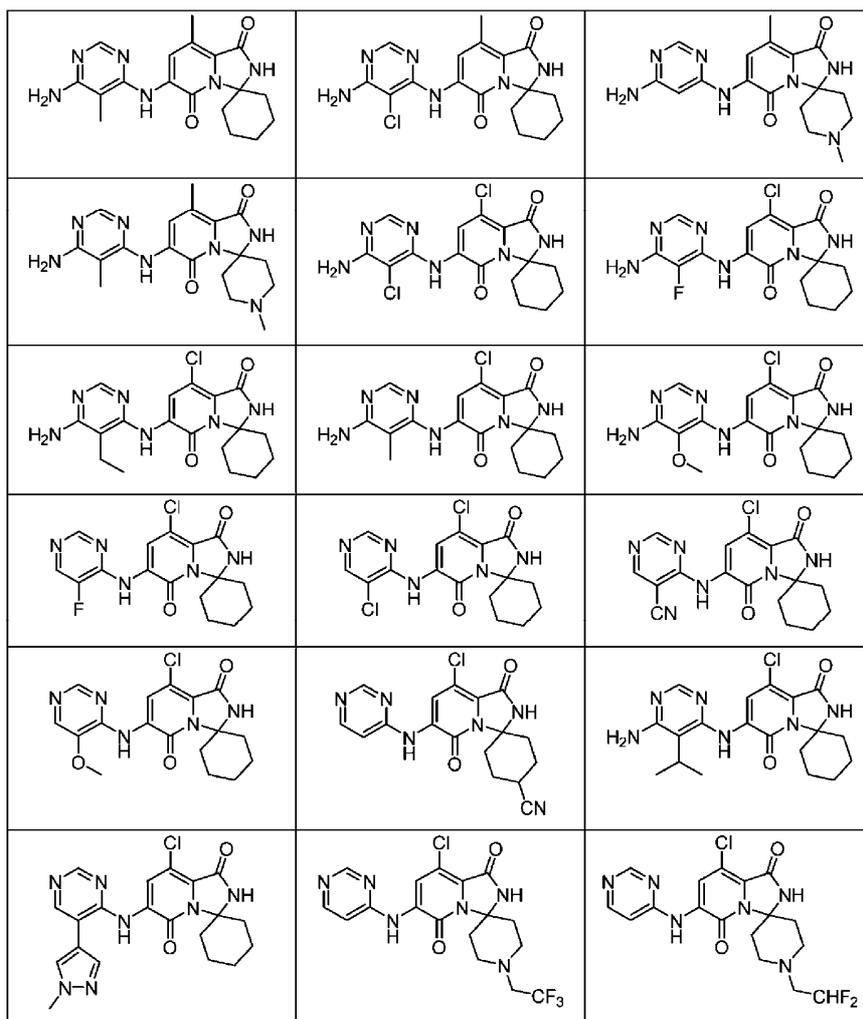
13. Соединение по п.1, где R⁶ и R⁸ являются водородом, R⁷ является гидроксидом, галогеном, циано, алкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, циклоалкилом, циклоалкилалкиленом, циклоалкилалкениленом, амино, алкиламином, алкилкарбониламином, циклоалкилкарбониламином, циклоалкиламином, гетероцикламином, гетероарилем или гетероциклом и где любой алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, циклоалкилалкилен, циклоалкилалкенилен, амино, алкиламинил, алкилкарбониламинил, циклоалкилкарбониламинил, циклоалкиламинил, гетероцикламинил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1, 2 или 3 J группами.

14. Соединение по п.13, где R⁶ и R⁸ являются водородом и R⁷ является амином, циклоалкилкарбониламином, гетероцикламином или циклоалкилалкиленом.

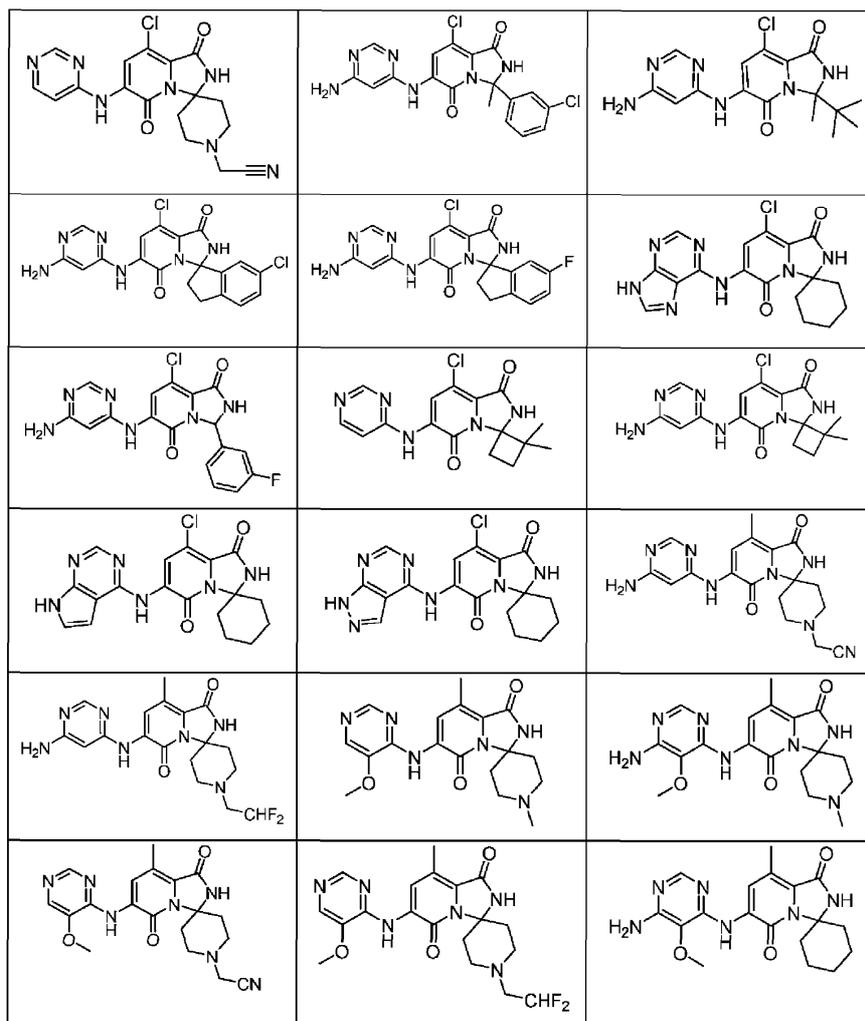
15. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

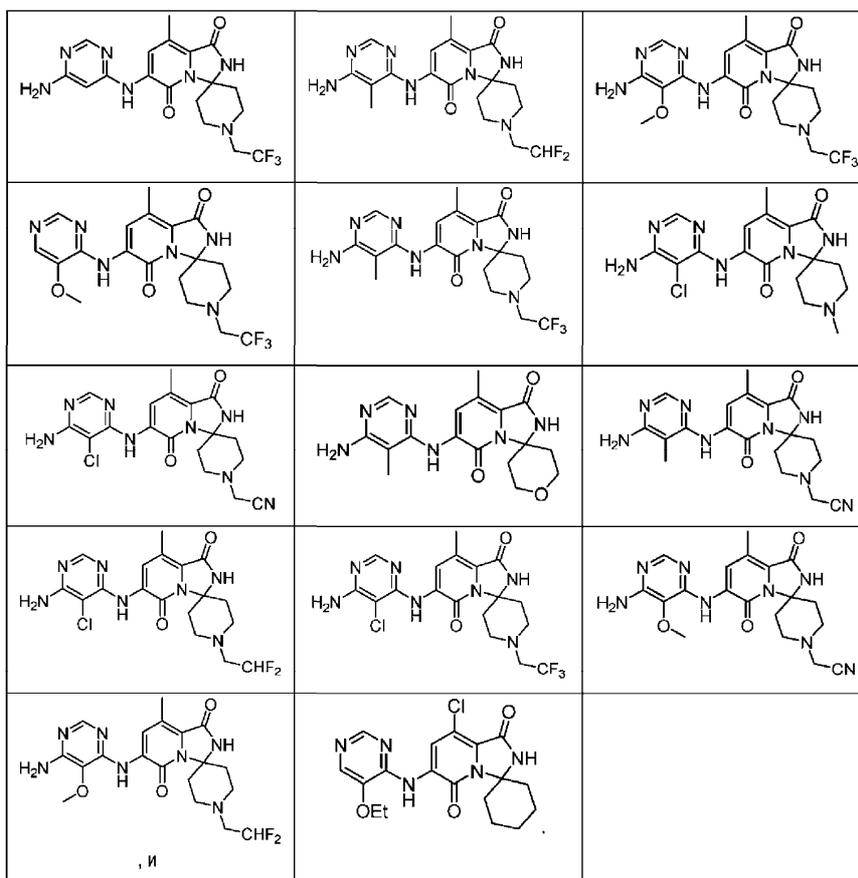


033920



033920





или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1, где фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I) является органическая или неорганическая соль, выбранная из ацетата, цитрата, оксалата, хлорида, гидрохлорида, дигидрохлорида, изотионата, лактата и лаурата.

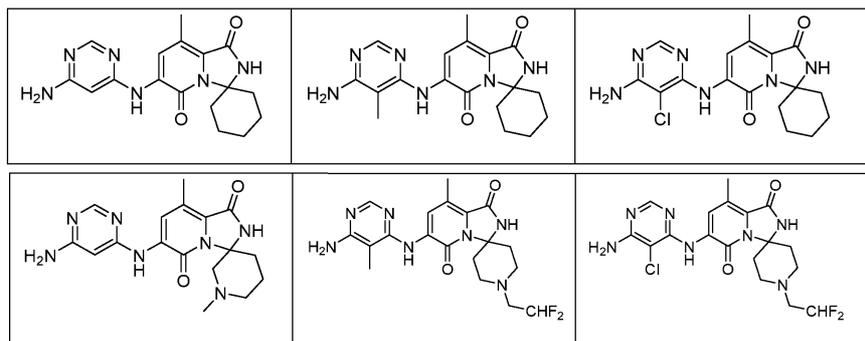
17. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) терапевтически эффективное количество по крайней мере одного соединения по п.1 или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли (ii) в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем.

18. Применение соединения по п.1 или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения Mnk-зависимого состояния у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении.

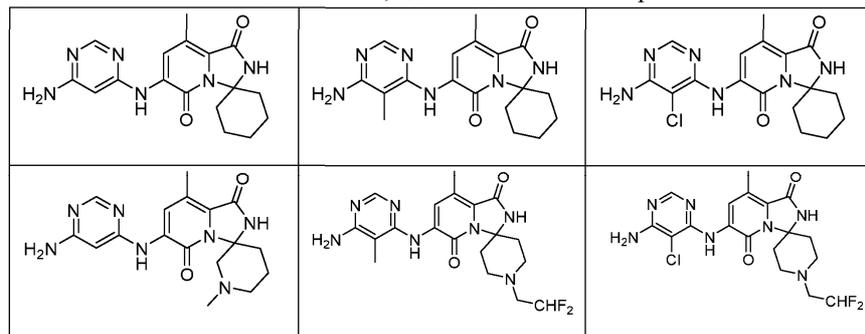
19. Применение по п.18, где Mnk-зависимым состоянием является солидная опухоль, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак прямой и ободочной кишки, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, миелодиспластический синдром, рак мозга, рак ЦНС, злокачественная глиома, глиобластома, печеночно-клеточные виды рака, печеночно-клеточная карцинома, рак щитовидной железы, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, гемобластоз, лейкоз, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома ворсистых клеток, диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфогранулематоз, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, рак поджелудочной железы, меланома, миелома, множественная миелома, карцинома поджелудочной железы, карцинома клеток почек, рак почек, рак шейки матки, рак уротелия, рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак яичников, рак молочной железы или рак молочной железы с тройным негативным фенотипом.

20. Применение по п.19, где Mnk-зависимым состоянием является неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, лимфома ворсистых клеток, В-клеточная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, меланома, рак молочной железы, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак головы и шеи, рак прямой и ободочной кишки, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак яичников, печеночно-клеточная карцинома или карцинома поджелудочной железы.

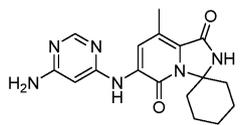
21. Соединение по п.15 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, выбранное из:



22. Фармацевтическая композиция по п.17, где соединение выбирают из:

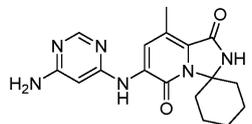


23. Соединение, имеющее структуру согласно формуле

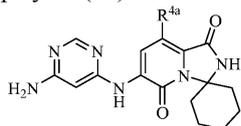


или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п.23, имеющее структуру согласно формуле



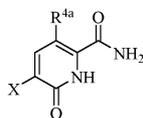
25. Способ получения соединения формулы (5a)



(5a)

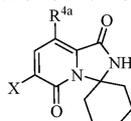
включающий следующие стадии:

(a) соединение формулы (1a)



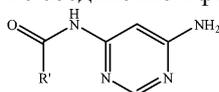
(1a)

подвергают взаимодействию с циклогексаноном с получением соединения формулы (2a)



(2a);

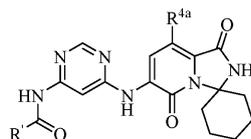
(b) соединение формулы (2a) сочетают с соединением формулы (3a)



(3a)

в присутствии металлического катализатора, неорганического основания и фосфинового лиганда в

неполярном апротонном растворителе с получением соединения формулы (4a)



(4a);

(с) соединение формулы (4a) подвергают взаимодействию и водным основанием в органическом растворителе с получением соединения формулы (5a);

где X представляет собой галоген, -OTf, -B(OH)₂ или -B(OR')₂;

R^{4a} представляет собой -H, галоген, -OH, -SH, гидроксильный алкилен, -CN, алкил, алкокси, тиаалкил, алкенил, циклоалкил, арил или гетероцикл и

R' представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил,

где алкил представляет собой насыщенный прямой или разветвленный углеводород, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода;

алкенил представляет собой ненасыщенный алкил, содержащий по крайней мере одну двойную связь и от двух до двенадцати атомов углерода;

алкилен представляет собой прямой или разветвленный двухвалентный алкил, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода;

алкокси представляет собой -OR_a, где R_a является алкилом, содержащим от одного до двенадцати атомов углерода;

тиоалкил представляет собой -SR_a, где R_a является алкилом, содержащим от одного до двенадцати атомов углерода;

ацил представляет собой -C(O)R_a, где R_a является алкилом;

арил представляет собой углеводородную систему колец, содержащую водород, 6-18 атомов углерода и по крайней мере одно ароматическое кольцо;

циклоалкил представляет собой не ароматический моноциклический или полициклический углеводород, содержащий от трех до пятнадцати атомов углерода, и может включать конденсированную или мостиковую систему колец;

гетероцикл ил представляет собой 3-18-членный насыщенный или ненасыщенный радикал, содержащий от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

гетероарил представляет собой 5-14-членную систему колец, содержащую от одного до тринадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и по крайней мере одно ароматическое кольцо, содержащее гетероатом.

26. Способ по п.25, где соединение формулы (5a) подвергают дополнительному взаимодействию с кислотой с получением фармацевтически приемлемой соли.

27. Способ по п.26, где кислота представляет собой HCl, серную кислоту или метансульфоновую кислоту.

28. Способ по п.25, где соединение формулы (1a) на стадии (a) взаимодействует с циклогексаноном в неполярном органическом растворителе и кислоте с получением соединения формулы (2a).

29. Способ по п.28, где кислота представляет собой серную кислоту или хлористоводородную кислоту в количестве от 0,1 до 0,9 мол.экв. по отношению к соединению 1a.

30. Способ по п.28, где неполярный органический растворитель на стадии (a) представляет собой 1,4-диоксан.

31. Способ по п.28, где температура реакции на стадии (a) находится между 90 и 105°C.

32. Способ по п.25, где металлический катализатор на стадии (b) представляет собой палладиевый катализатор, неорганическое основание представляет собой Cs₂CO₃ и фосфиновый лиганд представляет собой ксантофос.

33. Способ по п.32, где палладиевый катализатор представляет собой Pd₂(dba)₃ или Pd(OAc)₂.

34. Способ по п.32, где температура реакции на стадии (b) находится между 90 и 105°C.

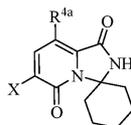
35. Способ по п.25, где водное основание на стадии (c) представляет собой KOH и органический растворитель представляет собой смесь этанола, тетрагидрофурана и воды.

36. Способ по п.25, где R^{4a} представляет собой алкил.

37. Способ по п.25, где X представляет собой бром.

38. Способ по п.25, где R' представляет собой циклоалкил.

39. Соединение формулы (2a), или его соль, или таутомер



2a

где X представляет собой галоген, -OTf, -B(OH)₂ или -B(OR')₂ и

R^{4a} представляет собой -H, галоген, -OH, -SH, гидроксилалкилен, -CN, алкил, алкокси, тиаалкил, алкенил, циклоалкил, арил или гетероциклил,

где алкил представляет собой насыщенный прямой или разветвленный углеводород, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода;

алкенил представляет собой ненасыщенный алкил, содержащий по крайней мере одну двойную связь и от двух до двенадцати атомов углерода;

алкилен представляет собой прямой или разветвленный двухвалентный алкил, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода;

алкокси представляет собой -OR_a, где R_a является алкилом, содержащим от одного до двенадцати атомов углерода;

тиоалкил представляет собой -SR_a, где R_a является алкилом, содержащим от одного до двенадцати атомов углерода;

ацил представляет собой -C(O)R_a, где R_a является алкилом;

арил представляет собой углеводородную систему колец, содержащую водород, 6-18 атомов углерода и по крайней мере одно ароматическое кольцо;

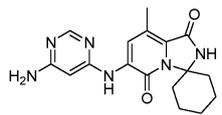
циклоалкил представляет собой не ароматический моноциклический или полициклический углеводород, содержащий от трех до пятнадцати атомов углерода, и может включать конденсированную или мостиковую систему колец;

гетероциклил представляет собой 3-18-членный насыщенный или ненасыщенный радикал, содержащий от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

40. Соединение по п.39, где R^{4a} представляет собой алкил и X представляет собой Br.

41. Применение соединения по п.15 или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, лимфомы ворсистых клеток, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, рака молочной железы, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака головы и шеи, рака прямой кишки, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, меланомы, рака яичников, печеночно-клеточной карциномы или карциномы поджелудочной железы у пациента, нуждающегося в этом.

42. Применение по п.41, где соединение имеет структуру согласно формуле



или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

