

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036592**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.26

(21) Номер заявки
201590005

(22) Дата подачи заявки
2013.06.12

(51) Int. Cl. **C07D 471/14** (2006.01)
C07D 471/22 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИНГИБИТОРЫ FGFR**

(31) **61/659,245; 61/691,463; 61/740,012;
61/774,841**

(32) **2012.06.13; 2012.08.21; 2012.12.20;
2013.03.08**

(33) **US**

(43) **2015.05.29**

(86) **PCT/US2013/045309**

(87) **WO 2014/007951 2014.01.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ИНСАЙТ ХОЛДИНГС
КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:
**У Лянсин, Чжан Колин, Хэ Чуньхун,
Сунь Япин, Лу Лянь, Цянь Дин-
Цюань, Сюй Мэйчжун, Чжо
Цзиньцун, Яо Вэньцин (US)**

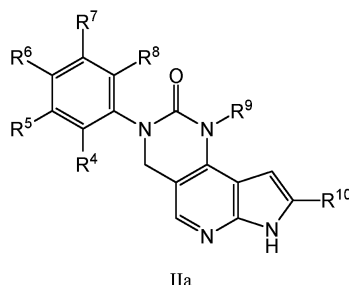
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A2-2006124731
WO-A2-2007134259**

**GHORAB M.M. ET AL.: "SYNTHESIS
OF SOME SULFUR CONTAINING
TETRAHYDROBENZOÄBÜTHIENO(PYRIDINES,
QUINOLINES, OXAZINES AND PYRIMIDINES)
AS POSSIBLE RADIOPROTECTIVE AND
ANTINEOPLASTIC AGENTS", PHOSPHORUS,
SULFUR AND SILICON AND THE RELATED
ELEMENTS, TAYLOR & FRANCIS INC, US, vol.
134/135, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 57-76,
XP008040341, ISSN: 1042-6507, page 69; tables II,
III, page 71; compound 11**

**EISSA: "Synthesis and evaluation of some
surface active agents from long chain fatty amine",
GRASAS Y ACEITES, CONSEJO SUPERIOR
DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (SPANISH
NATIONAL RESEARCH COUNCIL), SPAIN, vol.
58, no. 4, 1 January 2007 (2007-01-01), pages
379-389, XP009175543, ISSN: 0017-3495, page 381;
compound 13, page 383; compound 13
WO-A2-9961444**

(57) Изобретение относится к трициклическим соединениям формулы IIa и их фармацевтическим композициям, которые представляют собой ингибиторы одного или более ферментов FGFR и пригодны при лечении связанных с FGFR заболеваний, таких как рак.

**B1****036592****036592****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к трициклическим соединениям и фармацевтическим композициям, содержащим их, которые представляют собой ингибиторы одного или более ферментов FGFR и пригодны при лечении связанных с FGFR заболеваний, таких как рак.

Уровень техники

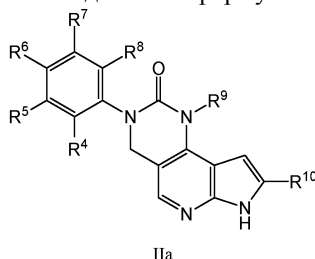
Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) представляют собой рецепторные тирозинкиназы, которые связываются с лигандами фактора роста фибробластов (FGF). Существует четыре белка FGFR (FGFR1-4), которые способны связываться с лигандами и участвуют в регуляции многих физиологических процессов, включая развитие ткани, ангиогенез, заживление ран и метаболическую регуляцию. При связывании лиганда рецепторы подвергаются димеризации и фосфорилированию, что приводит к стимуляции активности протеинкиназы и рекрутированию многих внутриклеточных стыковочных белков. Эти взаимодействия облегчают активацию ряда внутриклеточных сигнальных путей, включая Ras-MAPK, AKT-PI3K и фосфолипазу C, которые важны для клеточного роста, пролиферации и выживания (Reviewed in Eswarakumar et al., Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005). Аберрантная активация этого пути за счет сверхэкспрессии лигандов FGF или FGFR, либо за счет активирующих мутаций в FGFR может приводить к развитию, прогрессированию и резистентности опухоли к обычным терапиям рака. При раке человека были описаны генетические изменения, включая генную амплификацию, хромосомные транслокации и соматические мутации, которые приводят к не зависящей от лигандов активации рецептора. Крупномасштабное секвенирование ДНК тысяч образцов опухолей выявило, что компоненты пути FGFR являются одними из наиболее часто мутированных при раке человека. Многие из этих активирующих мутаций идентичны генеративным мутациям, которые приводят к синдромам дисплазии скелета. Механизмы, которые приводят к аберрантной, зависящей от лигандов передаче сигналов при заболевании человека, включают сверхэкспрессию FGF и изменения в сплайсинге FGFR, которые приводят к получению рецепторов с более беспорядочной способностью связывания лигандов (рассмотрено в публикации Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010). Следовательно, разработка ингибиторов, направленных на FGFR, может быть полезной при клиническом лечении заболеваний, которые характеризуются повышенной активностью FGF или FGFR.

Типы рака, в которых участвуют FGF/FGFR, включают, но не ограничиваясь этим: карциномы (например, мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, толстой и прямой кишок, эндометрия, желудка, головы и шеи, почек, печени, легких, яичников, предстательной железы); гематопозитические злокачественные образования (например, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, острый миелогенный лейкоз, неходжкинская лимфома, миелопролиферативные неоплазмы и макроглобулинемия Вальденстрема) и другие неоплазмы (например, глиобластома, меланома и рабдосаркома). Помимо роли в онкогенных неоплазмах, активация FGFR участвует также в скелетных и хондроцитарных расстройствах, включая, но не ограничиваясь этим, ахондроплазию и кра-ниосиностовозные синдромы.

Существует постоянная необходимость в разработке новых лекарств для лечения рака и других заболеваний, а ингибиторы FGFR, описанные в данном документе, способствуют удовлетворению этой потребности.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы IIa



или его фармацевтически приемлемой соли, где составные переменные являются такими, как описано далее.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы IIa или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение этому пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы IIa или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения миелопролиферативного заболевания у пациента, включающему введение этому пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы IIa или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения скелетного или хондроцитар-

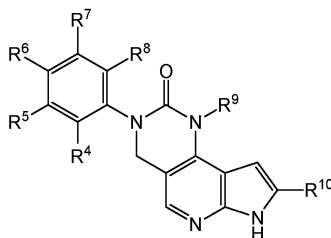
ного расстройства у пациента, включающему введение этому пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли в терапии.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения в терапии.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к ингибитору FGFR, который представляет собой соединение формулы Ia



Ia

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 , R^6 и R^8 , каждый независимо, представляют собой H или галоген;

R^5 и R^7 , каждый, представляют собой метокси;

R^9 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{9a} ;

каждый R^{9a} независимо выбран из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{b2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{c2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{c2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{b2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{c2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{c2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^{10} выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{b3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{c3})R^{b3}$, $C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{10a} ;

каждый R^{10a} независимо выбран из Cy^2 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{b3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^2 , галогена, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{b3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

Cy^1 и Cy^2 , каждый независимо, выбраны из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 3-10-членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{b5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{c5})R^{b5}$, $C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбран-

ными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} и S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

каждый R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ галоалкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галоалкила, галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

или любые R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ галоалкила, галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, где указанные C₁₋₆ алкил, C₃₋₇ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

или любые R^{c3} и R^{d3} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ галоалкила, галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, где указанные C₁₋₆ алкил, C₃₋₇ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

каждый R^{e2}, R^{e3}, и R^{e5} независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, CN, OR^{a6}, SR^{b6}, S(O)₂R^{b6}, C(O)R^{b6}, S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и C(O)NR^{c6}R^{d6};

каждый R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галоалкила, C₂₋₄ алкенила и C₂₋₄ алкинила, где указанный C₁₋₄ алкил, C₂₋₄ алкенил и C₂₋₄ алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкиламино, ди(C₁₋₄ алкил)амино, C₁₋₄ галоалкила и C₁₋₄ галоалкокси;

или любые R^{c6} и R^{d6} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкиламино, ди(C₁₋₄ алкил)амино, C₁₋₄ галоалкила и C₁₋₄ галоалкокси; и

каждый R^{e6} независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и CN;

где, в каждом случае, гетероциклоалкил имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода; и

где, в каждом случае, гетероарил имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

В некоторых вариантах реализации R⁹ представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил или (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, где каждый указанный C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил необязательно замещен группой R^{9a}.

В некоторых вариантах реализации R⁹ представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил или C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил.

В некоторых вариантах реализации R⁹ представляет собой C₁₋₆ алкил.

В некоторых вариантах реализации R⁹ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{9a} .

В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{9a} .

В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{9a} .

В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой пиридил.

В некоторых вариантах реализации R^4 , R^6 и R^8 , каждый независимо, выбраны из Н и галогена.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^4 , R^6 и R^8 отличен от Н.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере два из R^4 , R^6 и R^8 отличны от Н.

В некоторых вариантах реализации R^5 и R^7 , каждый, представляют собой метокси.

В некоторых вариантах реализации оба R^5 и R^7 представляют собой метокси, а R^4 , R^6 и R^8 , каждый независимо, выбраны из Н и галогена.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой галоген, R^5 представляет собой метокси, R^6 представляет собой Н, R^7 представляет собой метокси, и R^8 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, CN или $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из Cy^2 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^2 , галогена, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой метил, этил, фенил, пиразолил, пиперидинил, тетрагидропиридинил, CN или $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, где каждый указанный метил, этил, фенил, пиразолил, пиперидинил и тетрагидропиридинил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^2 , $NR^{c3}R^{d3}$ и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного группой OR^{a3} .

В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой (4-метилпиперазин-1-ил)фенил, 1-метил-1Н-пиразолил, 1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразолил, метиламинокарбонил, циано, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 1-метилпиперидин-4-ил, диметиламинокарбонил, (3-гидроксиазетидин-1-ил)карбонил, (3-гидроксипирролидин-1-ил)карбонил, (4-метилпиперазин-1-ил)карбонил, циклопропиламинокарбонил, (3-цианопирролидин-1-ил)карбонил, (3-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил, (4-метилпиперазин-1-ил)карбонил, морфолин-4-илкарбонил или (4,4-дифторпиперидин-1-ил)карбонил.

В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 4-7-членным гетероциклоалкилом, где указанный 4-7-членный гетероциклоалкил выбран из морфолинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила и азетидинила, и где указанный 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, CN, OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $NR^{c5}R^{d5}$ и $HNR^{c5}C(O)R^{b5}$.

В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой (4-метилпиперазин-1-ил)фенил, 1-метил-1Н-пиразолил, 1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразолил, метиламинокарбонил, циано, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 1-метилпиперидин-4-ил, диметиламинокарбонил, (3-гидроксиазетидин-1-ил)карбонил, (3-гидроксипирролидин-1-ил)карбонил, (4-метилпиперазин-1-ил)карбонил, циклопропиламинокарбонил, (3-цианопирролидин-1-ил)карбонил, (3-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил, морфолин-4-илметил, (4-метилпиперазин-1-ил)метил, (4-этилпиперазин-1-ил)метил, [4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]метил, цианоэтилпиперазинилметил, цианопиперидинилметил, цианопирролидинилметил, (1-метилпиперидин-4-ил)аминометил, (тетрагидрофуран-3-иламино)метил, 1Н-имидазол-1-илметил, 1Н-пиразол-1-илметил, (1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил, 2-пиридин-2-илэтил, 2-морфолин-4-илэтил, 2-(диэтиламино)этил, 2-(3-фторазетидин-1-ил)этил, 2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил, (4-этилпиперазин-1-ил)метил, [3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]метил, 2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил, (пиридин-3-илокси)метил, (2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил, (3-цианоазетидин-1-ил)метил, (3-фторазетидин-1-ил)метил или (3-гидроксиазетидин-1-ил)метил.

Дополнительно следует понимать, что некоторые особенности настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации изобретения, также могут быть представлены в виде комбинации в составе одного варианта реализации изобретения. И наоборот, различные особенности настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации изобретения, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей подком-

бинации.

В различных местах настоящего описания заместители соединений настоящего изобретения описаны в группах или в диапазонах. В частности, подразумевается, что настоящее изобретение включает каждую и любую индивидуальную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин "C₁₋₆ алкил" подразумевает, в частности, индивидуальное описание метила, этила, C₃ алкила, C₄ алкила, C₅ алкила и C₆ алкила.

В различных местах настоящего описания описаны различные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные кольца. Если не указано иное, то эти кольца могут быть присоединены к остальной части молекулы у любого кольцевого члена, насколько допускается валентностью. Например, термин "пиридиновое кольцо" может относиться к пиридин-2-ильному, пиридин-3-ильному или пиридин-4-ильному кольцу.

Термин "n-членный", где n представляет собой целое число, обычно описывает количество атомов, образующих кольцо, во фрагменте, где количество атомов, образующих кольцо, равно n. Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклического кольца, пирозолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца, и 1,2,3,4-тетрагидронафталин представляет собой пример 10-членной циклоалкильной группы.

Для соединений настоящего изобретения, в которых переменные возникают более одного раза, каждая переменная может быть различным фрагментом, независимо выбранным из группы, определяющей эту переменную. Например, если описана структура, имеющая две группы R, которые одновременно находятся в одном и том же соединении, то эти две группы R могут представлять собой различные фрагменты, независимо выбранные из группы, определенной для R.

При использовании в настоящем документе выражение "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный.

При использовании в настоящем документе термин "замещенный" означает, что атом водорода заменен неводородной группой. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью.

При использовании в настоящем документе термин "C_{i-j}", где i и j представляют собой целые числа, используемый в сочетании с химической группой, обозначает диапазон количества углеродных атомов в химической группе, где i-j определяют этот диапазон. Например, C₁₋₆ алкил относится к алкильной группе, имеющей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин "алкил", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть прямой или разветвленной. В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 7, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваясь этим, химические группы, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метил-1-бутил, 3-пентил, н-гексил, 1,2,2-триметилпропил, н-гептил и тому подобные. В некоторых вариантах реализации алкильная группа представляет собой метил, этил или пропил.

Используемый в настоящем документе термин "алкенил", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющий одну или более двойных углерод-углеродных связей. В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 углеродных атомов. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваясь этим, этенил, н-пропенил, изопропенил, н-бутенил, втор-бутенил и тому подобные.

Используемый в настоящем документе термин "алкинил", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющий одну или более тройных углерод-углеродных связей. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваясь этим, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобные. В некоторых вариантах реализации алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "гало" или "галоген", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, включает фтор, хлор, бром и йод. В некоторых вариантах реализации галоген представляет собой F или Cl.

При использовании в настоящем документе термин "галоалкил", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей заместители галогенных атомов до полной валентности, которые могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах реализации атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах реализации алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов. Примеры галоалкильных групп включают CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ и тому подобные.

При использовании в настоящем документе термин "алкокси", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и тому подобные. В некоторых вариантах реализации алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "галоалкокси", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-(галоалкил). В некоторых вариантах реализации алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов. Пример галоалкоксигруппы представляет собой -OCF₃.

При использовании в настоящем документе термин "амино", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к NH₂.

При использовании в настоящем документе термин "алкиламино", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -NH(алкил). В некоторых вариантах реализации алкиламино-группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов. Примеры алкиламино-групп включают метиламино, этиламино, пропиламино (например, н-пропиламино и изопропиламино) и тому подобные.

При использовании в настоящем документе термин "диалкиламино", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -N(алкил)₂. Примеры диалкиламино-групп включают диметиламино, диэтиламино, дипропиламино (например, ди(н-пропил)амино и ди(изопропил)амино) и тому подобные. В некоторых вариантах реализации каждая алкильная группа независимо имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "алкилтио", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -S-алкил. В некоторых вариантах реализации алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "циклоалкил", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматическому циклическому углеводороду, включая циклизированные алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спирокольца) кольцевые системы. Также в определение циклоалкилов включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец (например, арильных или гетероарильных колец), конденсированных (то есть имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например бензо-производные цикlopentана, циклогексена, циклогексана и тому подобные, или пиридо-производные цикlopentана или циклогексана. Образующие кольцо углеродные атомы циклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксогруппой. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилиден. Термин "циклоалкил" включает также циклоалкильные группы головы мостика (например, неароматические циклические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере один углерод головы мостика, такие как адамантан-1-ил) и спироциклоалкильные группы (например, неароматические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере два кольца, конденсированных у одного углеродного атома, такие как спиро[2.5]октан и тому подобные). В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа имеет от 3 до 10 кольцевых членов или от 3 до 7 кольцевых членов. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа представляет собой C₃₋₇ моноциклическую циклоалкильную группу. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, цикlopентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, тетрагидронафтаденил, октагидронафтаденил, инданил и тому подобные. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

При использовании в настоящем документе термин "циклоалкилалкил", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы циклоалкил-алкил-. В некоторых вариантах реализации алкильная часть содержит от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 углеродных атомов или 1 углеродный атом. В некоторых вариантах реализации алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная часть имеет от 3 до 10 кольцевых членов или от 3 до 7 кольцевых членов. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная часть является моноциклической. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная часть представляет собой C₃₋₇ моноциклическую циклоалкильную группу.

При использовании в настоящем документе термин "гетероциклоалкил", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая может необязательно содержать одну или более алкениленовых или алкиниленовых групп как часть кольцевой структуры, которая имеет по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, независимо выбранный из азота, серы, кислорода и фосфора. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спирокольца) кольцевые системы. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Также в определение гетероциклоалкилов включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец (например, арильных или гетероарильных колец), конденсированных (то есть имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклоалкильным

кольцом, например 1,2,3,4-тетрагидрохиолин и тому подобные. Гетероциклоалкильные группы также могут включать гетероциклоалкильные группы головы мостика (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере один атом головы мостика, такой как азаадамтан-2-ил и тому подобные) и спирогетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере два кольца, конденсированных у одного атома, такой как [1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-N-ил] и тому подобные. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа имеет от 3 до 10 образующих кольцо атомов, от 4 до 10 образующих кольцо атомов или от около 3 до 8 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа имеет от 2 до 20 углеродных атомов, от 2 до 15 углеродных атомов, от 2 до 10 углеродных атомов или от около 2 до 8 углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа имеет от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов или от 1 до 2 гетероатомов. Атомы углерода или гетероатомы в кольце (ах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонила, N-оксида или сульфонильной группы (или другой оксидированной связи), или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная часть представляет собой C_{2-7} моноциклическую гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа представляет собой морфолиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, тетрагидропирановое кольцо, тетрагидропиридин, азетидиновое кольцо или тетрагидрофурановое кольцо.

При использовании в настоящем документе термин "гетероциклоалкилалкил", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы гетероциклоалкил-алкил-. В некоторых вариантах реализации алкильная часть содержит от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 углеродных атомов или 1 углеродный атом. В некоторых вариантах реализации алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная часть имеет от 3 до 10 кольцевых членов, от 4 до 10 кольцевых членов или от 3 до 7 кольцевых членов. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная часть является моноциклической. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная часть представляет собой C_{2-7} моноциклическую гетероциклоалкильную группу.

При использовании в настоящем документе термин "арил", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, имеющему 2 конденсированных кольца) ароматическому углеводородному фрагменту, такому как, но не ограничиваясь этим, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и тому подобные. В некоторых вариантах реализации арильные группы имеют от 6 до 10 углеродных атомов или 6 углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации арильная группа является моноциклической или бициклической группой. В некоторых вариантах реализации арильная группа представляет собой фенил или нафтил.

При использовании в настоящем документе термин "арилалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы арилалкил-. В некоторых вариантах реализации алкильная часть содержит от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 углеродных атомов или 1 углеродный атом. В некоторых вариантах реализации алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах реализации арильная часть представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации арильная группа является моноциклической или бициклической группой. В некоторых вариантах реализации арилалкильная группа представляет собой бензил.

При использовании в настоящем документе термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, имеющему 2 или 3 конденсированных кольца) ароматическому углеводородному фрагменту, имеющему один или более гетероатомных кольцевых членов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваясь этим, пиридил, пиримидинил, пирозинил, пиридазинил, триазинил, фурил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, тензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадазолил, изотиазолил, пурунил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, пирролил, азолил, хинолинил, изохинолинил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил или тому подобные. Атомы углерода или гетероатомы в кольце (ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием карбонила, N-оксида или сульфонильной группы (или другой оксидированной связи), или атом азота может быть кватернизован, при условии, что сохраняется ароматическая природа кольца. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа содержит от 3 до 10 углеродных атомов, от 3 до 8 углеродных атомов, от 3 до 5 углеродных атомов, от 1 до 5 углеродных атомов или от 5 до 10 углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа содержит от 3 до 14, от 4 до 12, от 4 до 8, от 9 до 10 или от 5 до 6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа имеет от 1 до 4, от 1 до 3 или от 1 до 2 гетероатомов.

При использовании в настоящем документе термин "гетероарилалкил", употребляемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы гетероарилалкил-. В некоторых

вариантах реализации алкильная часть содержит от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 углеродных атомов или 1 углеродный атом. В некоторых вариантах реализации алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах реализации гетероарильная часть является моноциклической или бициклической группой, имеющей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации гетероарильная часть имеет от 5 до 10 углеродных атомов.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть асимметричными (например, имеющими один или более стереоцентров). Подразумеваются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения настоящего изобретения, содержащие асимметрично замещенные углеродные атомы, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области техники известны способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. В соединениях, описанных в настоящем документе, могут также присутствовать многие геометрические изомеры олефинов, двойных связей C=N и тому подобных, и все такие устойчивые изомеры входят в настоящее изобретение. Описаны цис- и транс-геометрические изомеры соединений настоящего изобретения, и они могут быть выделены в виде смеси изомеров или как отдельные изомерные формы.

Разделение рацемических смесей соединений может быть выполнено любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Примеры таких способов включают фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделительной кислоты, которая представляет собой оптически активную, солеобразующую органическую кислоту. Подходящие разделительные агенты для способов фракционной перекристаллизации представляют собой, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, мандальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различные оптически активные камфорульфоновые кислоты. Другие разделительные агенты, подходящие для способов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы метилбензиламина (например, S- и R-формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицин, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и тому подобные. Разделение рацемических смесей может быть выполнено также элюированием на колонке, заполненной оптически активным разделительным агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав элюирующих растворителей может быть определен специалистом в данной области техники.

Соединения настоящего изобретения включают также таутомерные формы. Таутомерные формы образуются, когда одинарная связь меняется местом с соседней двойной связью, вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают кетон-енольные пары, амид-имидные кислотные пары, лактам-лактимные пары, енамин-иминные пары и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений в гетероциклической системе, например 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H-1,2,4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически заблокированными в одной форме при помощи соответствующего замещения.

Соединения настоящего изобретения могут также содержать все изотопы атомов, находящихся в промежуточных продуктах или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют такой же атомный номер, но другое массовое число. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

Термин "соединение", используемый в настоящем документе, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут встречаться вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, в форме гидратов и сольватов), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах реализации соединения настоящего изобретения или их соли являются, по существу, выделенными. Термин "по существу, выделенные" означает, что соединение, по меньшей мере, частично или по большей части отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями настоящего изобретения. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50, по меньшей мере около 60, по меньшей мере около 70, по меньшей мере около 80, по меньшей мере около 90, по меньшей мере около 95, по меньшей мере около 97 или по меньшей мере около 99 вес.% соединений настоящего изобретения или их соли. Способы выделения соединений и их солей являются стандартными в данной области техники.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые по результатам тщательной медицинской клинической оценки пригодны для применения в контакте с тканями организма человека и животных, без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с соотношением приемлемой пользы и риска.

В настоящее изобретение включены также фармацевтически приемлемые соли соединений, опи-

санных в настоящем документе. При использовании в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано превращением существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваясь этим, соли неорганических или органических кислот основных остатков, таких как амины; соли щелочных металлов или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобные. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием свободной кислотной или основной формы этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе, или в смеси их обоих; как правило, предпочтительными являются такие неводные среды как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Списки пригодных солей представлены в публикациях Remington Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания, 1985, с. 1418, и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), полное содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Синтез.

Соединения настоящего изобретения, включая их соли, могут быть получены по известным методам органического синтеза и могут быть синтезированы одним из многочисленных возможных путей синтеза.

Реакции получения соединений настоящего изобретения могут быть выполнены в подходящих растворителях, которые легко могут быть выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящими растворителями могут быть растворители, по существу не реагирующие с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах выполнения реакции, например при температурах, которые могут изменяться от температуры заморозки растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть выполнена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции, подходящие растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны специалистом в данной области.

Получение соединений настоящего изобретения может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты или снятия защиты, а также выбор соответствующих защитных групп, может быть легко установлена специалистом в данной области техники. Химия защитных групп представлена, например, в публикации T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е изд., Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк (1999), полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

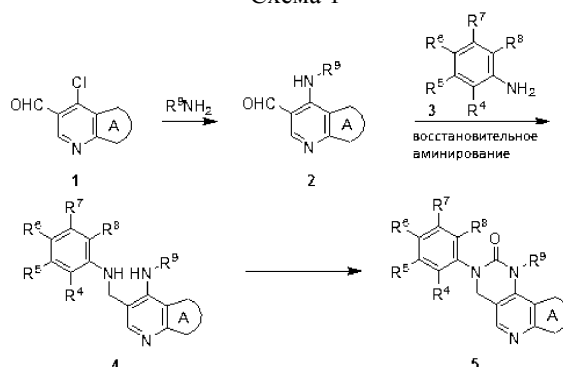
Реакции можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать спектроскопическими способами, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая), масс-спектрометрия, или хроматографией, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

Выражения "температура окружающей среды", "комнатная температура" и "комн. т-ра", используемые в настоящем документе, понятны в данной области техники и обозначают, как правило, температуру, например температуру реакции, которая примерно равна температуре в комнате, в которой выполняют реакцию, например, температуру от около 20 до около 30°C.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены в соответствии с многочисленными способами получения, представленными в литературе. Примеры способов синтеза для получения соединений настоящего изобретения представлены ниже на схемах.

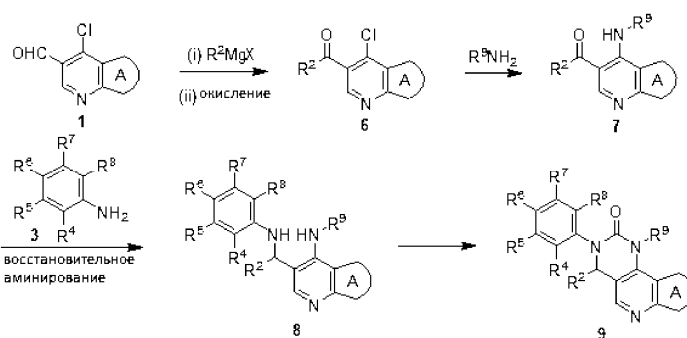
Группа производных мочевины формулы 5 может быть получена способами, проиллюстрированными на схеме 1. Соединение 2 может быть получено обработкой соответствующих аминов R^9NH_2 альдегидом 1; с последующим восстановительным аминированием анилином 3 с получением диаминосоединения 4. Циклизация диаминосоединения 4 трифосгеном или эквивалентом, включая, но не ограничиваясь этим, карбонилдиимидазол (CDI), фосген, дифосген и так далее, может приводить к получению производных мочевины формулы 5.

Схема 1



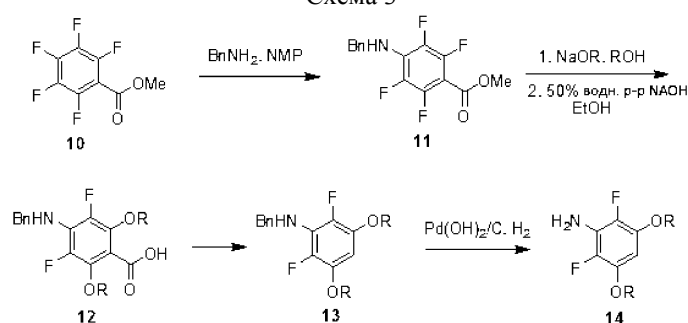
Точно так же группа производных мочевины формулы 9 может быть получена способами, проиллюстрированными на схеме 2. Кетон 6 может быть получен по реакции альдегида 1 с соответствующим реактивом Гриньяра R^2MgX или алкиллитием R^2Li с последующим окислением. Превращение кетона 6 в соответствующий аминокетон 7 может быть достигнуто вытеснением хлора соответствующим амином R^9NH_2 . Диамино-производное 8 может быть получено восстановительным аминированием кетона 7 анилином 3 с применением подходящего восстанавливающего агента, такого как, но не ограничиваясь этим, цианоборгидрид натрия или боргидрид натрия. Циклизация диамино-соединения 8 трифосгеном или карбонилдиимидазолом (CDI), фосгеном, дифосгеном и так далее может приводить к получению производных мочевины формулы 9.

Схема 2



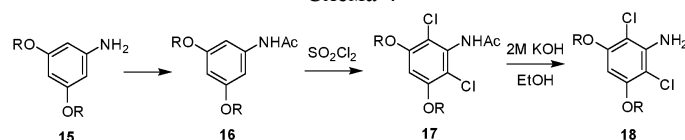
Группа анилиновых производных 14 может быть получена в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 3. Вытеснение фтора в соединении 10 бензиламином ($BnNH_2$) дает анилин 11, который может быть преобразован в бис-эфир по реакции с соответствующим алкоксидом натрия ($NaOR$, где R представляет собой, например, метил, алкил или R^{a1}) с последующим омылением с получением кислоты 12. Соединение 13 может быть получено декарбоксилированием бензойной кислоты 12 с последующим гидрированием для снятия защитной группы с получением анилина 14.

Схема 3



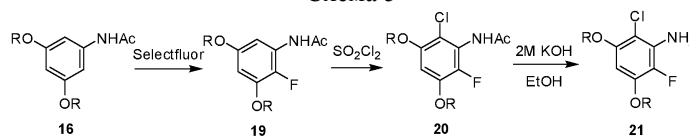
Группа анилиновых производных 18 может быть получена в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 4. Соединение 16 может быть получено обработкой анилина 15 (где R = метил или алкил) уксусным ангидридом или ацетилхлоридом при низкой температуре. Обработка соединения 16 сульфурилхлоридом может приводить к получению соединения 17, которое затем может быть преобразовано в анилиновые производные 18 путем удаления ацетильной группы в щелочной среде.

Схема 4



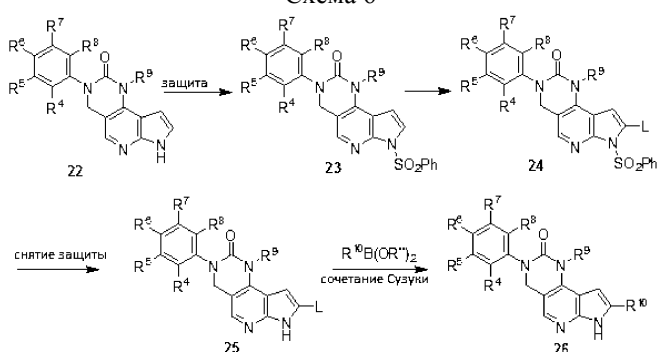
Группа анилиновых производных 21 может быть получена в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 5. Обработка соединения 16 реагентом Selectfluor® может приводить к получению заданного монофторида 19, который затем может быть преобразован в соединение 20 обработкой сульфурилхлоридом. Ацетильная группа соединения 20 может быть удалена в щелочной среде с получением анилиновых производных 21.

Схема 5



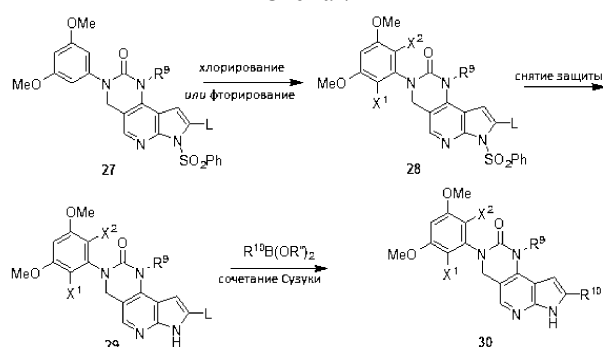
Группа производных 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-мочевины 26 может быть получена в соответствии со способами, проиллюстрированными на схеме 6. Защита 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-мочевины 22, которая может быть получена способами, проиллюстрированными на схеме 1, подходящими защитными реагентами, такими как PhSO_2Cl , в щелочной среде может приводить к получению соответствующей защищенной мочевины 23. Галогенид мочевины 24 (L = галоген) может быть получен обработкой мочевины 23 сильным основанием, таким как, но не ограничиваясь этим, LDA, LiHMDS, NaHMDS или бутиллитий, в инертном растворителе, таком как ТГФ, эфир или HMPA, при низкой температуре с получением металлизированного промежуточного соединения, и с последующей обработкой галогенным реагентом, таким как йод, бром, 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтан, NBS или NIS. Снятие защиты с галогенида мочевины 24 может приводить к получению соответствующего продукта снятия защиты 25, который затем может быть преобразован в заданные производные мочевины 26 сочетанием Сузуки с соответствующей бороновой кислотой или сложным эфиром $\text{R}^{10}\text{B}(\text{OR}'')_2$ ($\text{R}'' = \text{H}$ или алкил).

Схема 6



Альтернативно, группа производных 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-мочевины 30 может быть получена в соответствии со способами, проиллюстрированными на схеме 7. Соединение 27 может быть получено с использованием приемов, описанных на схеме 6. Хлорирование соединения 27 сульфурилхлоридом может приводить к получению дихлорида 28 ($\text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{Cl}$). Обработка соединения 27 реагентом Selectfluor® может приводить к получению фторзамещенного соединения 28 ($\text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{F}$). Защитная группа соединения 28 может быть удалена с последующим выполнением сочетания Сузуки соединения 29 с соответствующей бороновой кислотой или сложным эфиром $\text{R}^{10}\text{B}(\text{OR}'')_2$ ($\text{R}'' = \text{H}$ или алкил), как описано выше, с получением производных 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-мочевины 30.

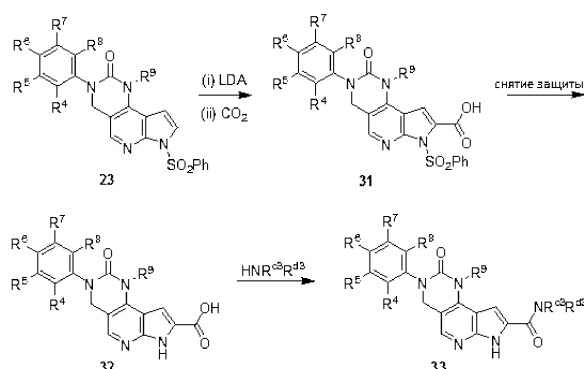
Схема 7



Группа амидных производных 33 может быть получена в соответствии со способами, проиллюстрированными на схеме 8.

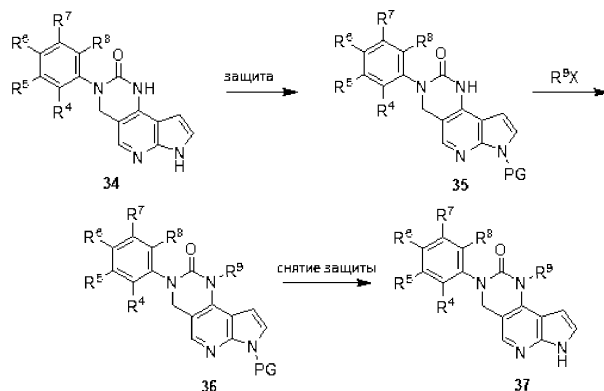
рированными на схеме 8. Карбоновая кислота 31 может быть получена обработкой защищенной мочевины 23 сильным основанием, таким как, но не ограничиваясь этим, LDA, LiHMDS, NaHMDS или бутиллитий, в инертном растворителе, таком как ТГФ, эфир или HMPA, при низкой температуре, и с последующим добавлением к реакционной смеси сухого льда. Снятие защиты с карбоновой кислоты 31 приводит к получению соответствующей кислоты 32, которая может быть преобразована в амид 33 связыванием с соответствующим амином (например, NHR^{c3d3}) в присутствии подходящего реагента связывания амида, такого как, но не ограничиваясь этим, HATU, HBTU, BOP, EDCI/HOBT, EDCI/HOAT или CDI. Альтернативно, амид 33 может быть получен превращением кислоты 32 в соответствующий хлорид обработкой оксалилхлоридом или тионилхлоридом с последующим взаимодействием с соответствующим амином.

Схема 8



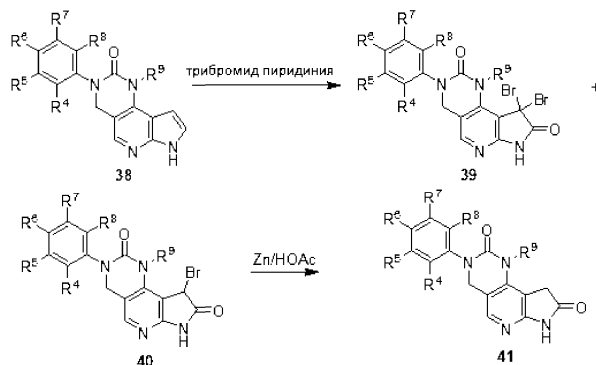
Группа производных мочевины 37 может быть получена в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 9. Защита 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-мочевины 34 может быть достигнута взаимодействием с подходящим защитным реагентом (PG) в щелочной среде с получением мочевины 35. Алкилирование мочевины 35 алкилгалогенидом (например, R^9 -галогенидом) в щелочных условиях может приводить к получению соответствующей замещенной мочевины 36, с последующим снятием защитной группы PG в условиях, стандартных в данной области техники, с получением конечного соединения 37.

Схема 9



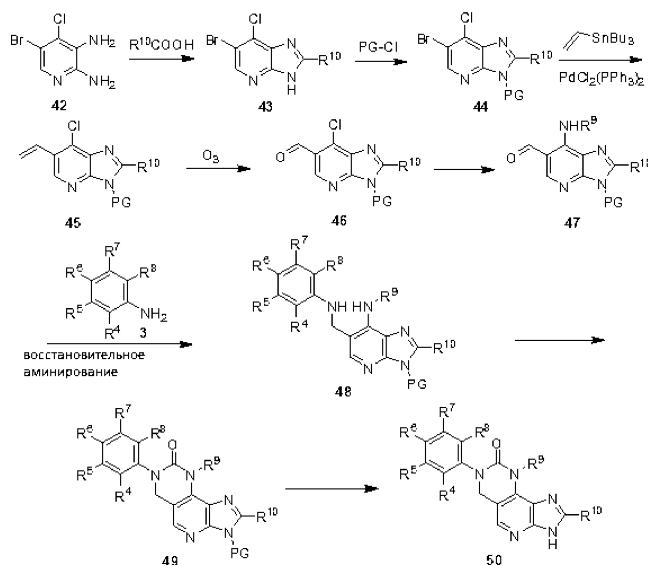
Группа производных мочевины 41 может быть получена в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 10. Мочевина 38 может быть обработана трибромидом пиридиния или бромом с получением промежуточных дибром- и/или монобром-соединений 39 и 40 соответственно, которые затем могут быть подвержены восстановлению, опосредованному Zn/уксусной кислотой, с получением производных мочевины 41.

Схема 10



Группа производных 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-мочевины 50 может быть получена в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 11. Конденсация пиридирил-диамина 42 (CAS № 1131604-99-3) с соответствующей кислотой $R^{10}COOH$ в кислотной среде, такой как H_3PO_4 или полифосфорная кислота (PPA), при повышенной температуре может приводить к получению 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина 43. Свободная функциональная группа NH соединения 43 может быть защищена его обработкой реагентом PG-Cl, таким как (но не ограничиваясь этим) $MeOCH_2Cl$ или $SEMCl$, в щелочной среде. Связывание соединения 44 с трибутил(винил)станнаном на палладиевом катализаторе может приводить к получению соединения 45, которое затем может быть подвергнуто озонолу с получением соответствующего альдегида 46. Хлор в соединении 46 может быть вытеснен соответствующим амином R^9NH_2 с получением соответствующего аминоальдегида 47. Диамино-производное 48 может быть получено восстановительным аминированием аминоальдегида 47 анилином 3 с использованием подходящего восстанавливающего агента, такого как, но не ограничиваясь этим, цианоборгидрид натрия или боргидрид натрия. Циклизация диамино-соединения 48 трифосгеном приводит к получению производных мочевины 49. Снятие защитной группы PG в соединении 49 может приводить к получению производных мочевины 50.

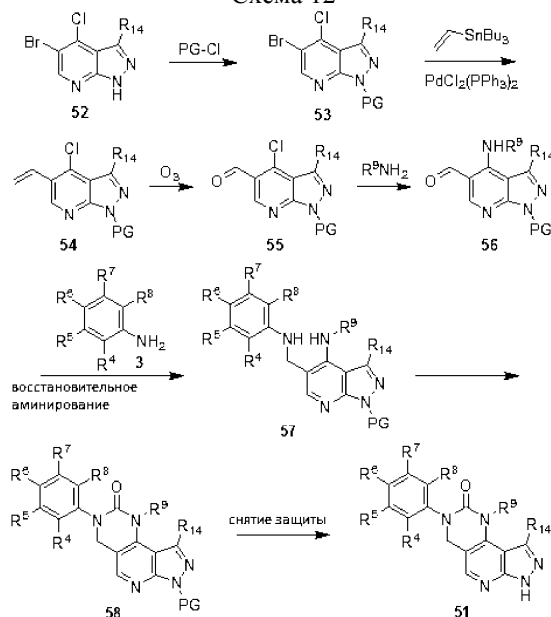
Схема 11



Группа производных мочевины 51 может быть получена в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 12. Свободная функциональная группа NH соединения 52 ($R^{14} = H$, CAS № 1034769-88-4) может быть защищена подходящей защитной группой с получением защищенного продукта 53. Связывание соединения 53 с трибутил(винил)станнаном на палладиевом катализаторе может приводить к получению соединения 54, которое затем может быть подвергнуто озонолу с получением соответствующего альдегида 55. Группа хлора в соединении 55 может быть вытеснена соответствующим амином R^9NH_2 с получением соответствующего аминоальдегида 56. Диамино-производное 57 может быть получено восстановительным аминированием аминоальдегида 56 анилином 3 с использованием подходящего восстанавливающего агента, такого как, но не ограничиваясь этим, цианоборгидрид натрия или боргидрид натрия. Циклизация диамино-соединения 57 трифосгеном или эквивалентом может приводить к получению производных мочевины 58. Снятие защитной группы соединения 58 может давать производные мочевины 51.

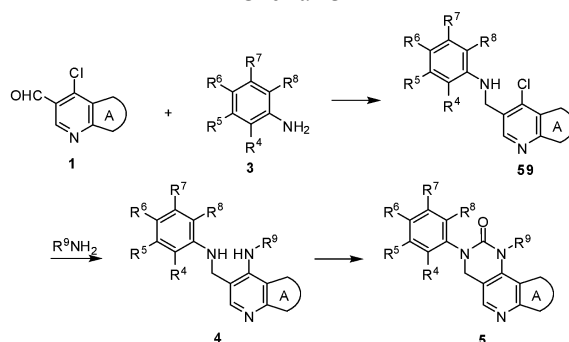
Соединения настоящего изобретения, имеющие центральные тиено[3,2-*b*]пиридиновые структуры также могут быть получены в соответствии со схемой 12, исходя из 6-бром-6-хлортиено[3,2-*b*]пиридина (CAS № 875340-63-9) вместо 52.

Схема 12



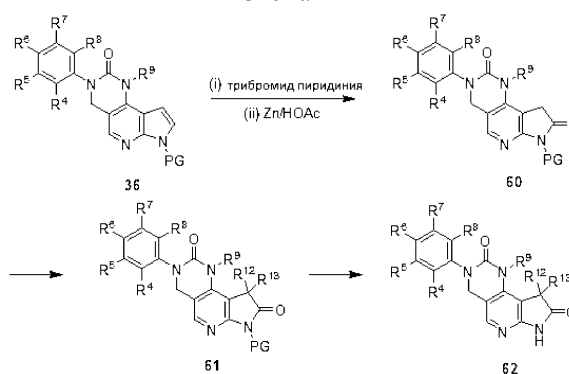
Группа производных мочевины формулы 5, альтернативно, может быть получена приемами, проиллюстрированными на схеме 13. Восстановительное аминирование альдегидных производных 1 анилином 3 может приводить к получению хлор-соединения 59. Аминирование соединения 59 на палладиевом катализаторе может приводить к получению диамино-соединения 4. Производное мочевины 5 может быть получено внутримолекулярной циклизацией соединения 4 трифосгеном или эквивалентом.

Схема 13



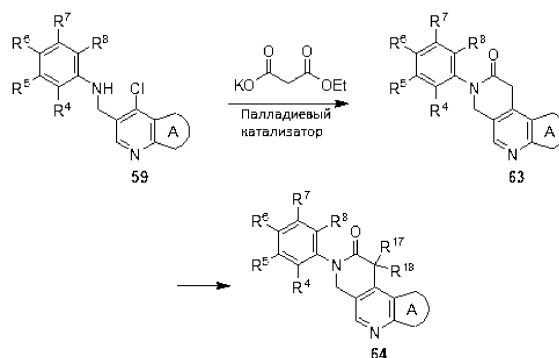
Группа производных аза-оксиндола 62 может быть получена в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 14. Алкилирование соединения 60, которое может быть получено из соединения 36 с использованием таких же условий, как проиллюстрированы на схеме 10, в щелочной среде, такой как, но не ограничиваясь этим, Cs_2CO_3 , NaNH и так далее, может приводить к получению соединения 61. Снятие защитной группы может приводить к получению производных аза-оксиндола 62.

Схема 14



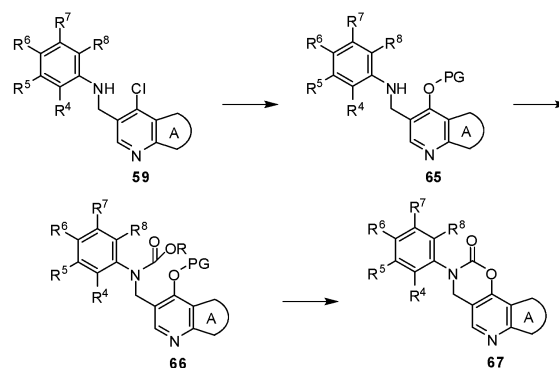
Группа лактамных производных 64 может быть получена в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 15. Связывание хлор-соединения 59 с этилмалонатом калия или его эквивалентом на палладиевом катализаторе, с последующей *in situ* внутримолекулярной циклизацией может приводить к получению лактама 63, который затем может быть алкилирован с получением лактамного производного 64.

Схема 15



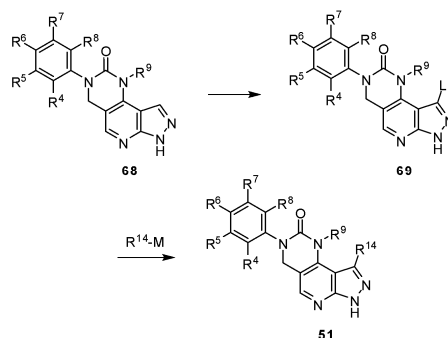
Группа циклических карбаматных производных 67 может быть получена в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 16. Вытеснение хлорида в соединении 59 алкоксидом в щелочной среде может образовывать соединение 65, которое может взаимодействовать с хлорформиатом или его эквивалентом с получением карбаматного соединения 66. Снятие защитной группы с последующей *in situ* циклизацией соединения 66 может приводить к получению циклического карбаматного производного 67.

Схема 16



Группа производных пиразоло[3,4-*b*]пиридин-мочевины 51, альтернативно, может быть получена в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 17. Галогенирование соединения 68, которое может быть получено с помощью приемов, описанных на схеме 12 или схеме 13, подходящим реагентом, таким как, но не ограничиваясь этим, NCS, NBS или NIS, может приводить к получению соответствующего галогенида 69 ($L = Cl, Br$ или I). Связывание галогенида 69 с $R^{14}-M$, где M представляет собой бороновую кислоту, бороновый эфир или соответствующим образом замещенный металлический реагент (например, M представляет собой $B(OR)_2$, $SnBu_3$ или $ZnBr$), в стандартных условиях сочетания Сузуки, Стилле или Негиши, может приводить к получению соединения 51.

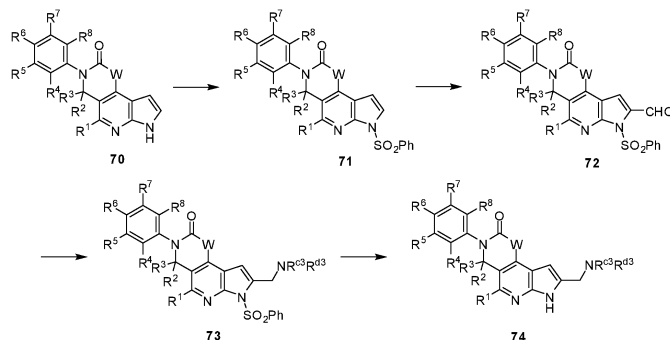
Схема 17



Группа трициклических amino-производных 74 может быть получена в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 18. Защита 1H-пирроло[2,3-*b*]пиридинового производного 70 подходящими защитными реагентами, такими как, например, $PhSO_2Cl$, в щелочной среде может давать соответствующее защищенное соединение 71. Обработка соединения 71 сильным основанием, таким как, например, диизопропиламид лития (LDA), бутиллитий или бис-(триметилсилил)амид лития (LiHMDS), в инертном растворителе, таком как ТГФ, при низкой температуре может давать металлизированное промежуточное соединение, которое можно погасить подходящим формильным реагентом, таким как, например, диметилформамид (ДМФ) с получением альдегидного производного 72. Amino-производное 74 может быть получено восстановительным аминированием альдегида 72 соответствующим амином (напри-

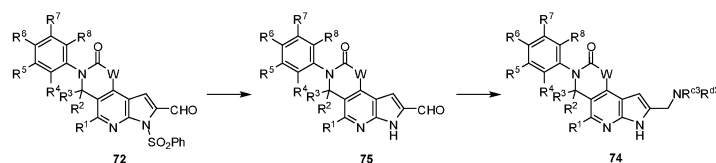
мер, $\text{NHR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$) с получением соединения 73, с последующим снятием PhSO_2 -защитной группы в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , KOH , KO^tBu или тетра-н-бутиламмония фторид (TBAF).

Схема 18



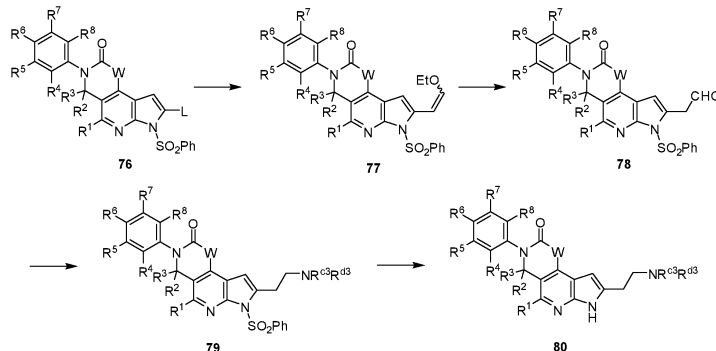
Альтернативно, соединение 74 может быть получено в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 19. Снятие PhSO_2 -защитной группы в соединении 72 в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , KOH , KO^tBu или тетра-н-бутиламмония фторид (TBAF), может приводить к получению соединения 75. Восстановительное аминирование альдегида 75 соответствующим амином (например, $\text{NHR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$) может приводить к получению соединения 74.

Схема 19



Группа трициклических amino-производных 80 может быть получена в соответствии с приемами, проиллюстрированными на схеме 20. Сочетание Сузуки соединения 76 (L = галоген), которое может быть получено с помощью таких же приемов, как описаны на схеме 6, с соответствующей бороновой кислотой или сложным эфиром может приводить к получению винил-эфирного производного 77, которое затем может быть гидролизовано в водных кислотных условиях с получением альдегидного производного 78. Восстановительное аминирование альдегида 78 соответствующим амином (например, $\text{NHR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$) может приводить к получению соединения 79, с последующим снятием PhSO_2 -защитной группы в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , KOH , KO^tBu или тетра-н-бутиламмония фторид (TBAF), с получением amino-производных 80.

Схема 20



Способы применения.

Соединения настоящего изобретения могут подавлять активность одного или более ферментов FGFR. Например, соединения настоящего изобретения могут быть использованы для подавления активности фермента FGFR в клетке или в организме индивидуума или пациента, нуждающегося в подавлении этого фермента, путем введения ингибирующего количества соединения настоящего изобретения в клетку, организм индивидуума или пациента.

В некоторых вариантах реализации соединения настоящего изобретения представляют собой ингибиторы одного или более из FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4. В некоторых вариантах реализации соединения настоящего изобретения ингибируют каждый из FGFR1, FGFR2 и FGFR3. В некоторых вариантах реализации соединения настоящего изобретения являются селективными для одного или более ферментов FGFR.

В некоторых вариантах реализации соединения настоящего изобретения являются селективными для одного или более ферментов FGFR, по сравнению с VEGFR2. В некоторых вариантах реализации эта

селективность является 2-кратной или более, 3-кратной или более, 5-кратной или более, 10-кратной или более, 50-кратной или более или 100-кратной или более.

Как ингибиторы FGFR, соединения настоящего изобретения пригодны при лечении различных заболеваний, связанных с патологической экспрессией или активностью ферментов FGFR или лигандов FGFR.

Например, соединения настоящего изобретения пригодны при лечении рака. Примеры раковых заболеваний включают рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой и прямой кишок, эндометриальный рак, рак желудка, рак головы и шеи, рак почек, рак печени, рак легких (например, аденокарцинома, мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточные карциномы легких), рак яичников, рак предстательной железы, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы (например, экзокринная панкреатическая карцинома), рак желудка, рак щитовидной железы, рак кожи (например, плоскоклеточная карцинома).

Дополнительные примеры раковых заболеваний включают гематопоэтические злокачественные заболевания, такие как лейкоз, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, В-клеточная лимфома, острый миелогенный лейкоз, лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома, миелопролиферативные неоплазмы (например, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз), макролобулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома и лимфома Беркитта.

Другие раковые заболевания, которые можно лечить соединениями настоящего изобретения, включают глиобластому, меланому и рабдосаркому.

Другие раковые заболевания, которые можно лечить соединениями настоящего изобретения, включают желудочно-кишечные стромальные опухоли.

Помимо онкогенных неоплазм, соединения настоящего изобретения могут быть пригодны при лечении скелетных и хондроцитарных расстройств, включая, но не ограничиваясь этим, ахондроплазию, гипохондроплазию, карликовость, танатофорную дисплазию (TD) (клинические формы TD I и TD II), синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона-Вейса, синдром сморщенных кожных покровов Бира-Стивенсона, синдром Пфейфера и краниосиностовзные синдромы.

Соединения настоящего изобретения могут быть дополнительно пригодны при лечении фиброзных заболеваний, таких как те, в которых симптом заболевания или расстройство характеризуется фиброзом. Примеры фиброзных заболеваний включают цирроз печени, гломерулонефрит, фиброз легких, системный фиброз, ревматоидный артрит и заживление ран.

В некоторых вариантах реализации соединения настоящего изобретения могут быть использованы при лечении гипофосфатемического расстройства, такого как, например, связанный с X-хромосомой гипофосфатемический рахит, аутомно-рецессивный гипофосфатемический рахит и аутомно-доминантный гипофосфатемический рахит или остеомалиция, вызванная опухолью.

Используемый в настоящем документе термин "клетка" относится к клетке, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах реализации *ex vivo* клетка может быть частью образца ткани, вырезанного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах реализации *in vitro* клетка может быть клеткой в клеточной культуре. В некоторых вариантах реализации *in vivo* клетка представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

При использовании в настоящем документе термин "контакт" относится к соприкосновению указанных фрагментов в *in vitro* системе или в *in vivo* системе. Например, "контакт" фермента FGFR с соединением настоящего изобретения включает введение соединения настоящего изобретения индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему FGFR, а также, например, введение соединения настоящего изобретения в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент FGFR.

При использовании в настоящем документе термины "индивидуум" или "пациент", употребляемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно к мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, кошкам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам, и наиболее предпочтительно - к людям.

При использовании в настоящем документе выражение "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, организме животного, индивидуума или человека, который ожидается исследователем, ветеринаром, лечащим врачом или другим клиницистом.

Используемый в настоящем документе термин "лечить" или "лечение" относится к: (1) предупреждению заболевания; например предупреждение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к этому заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не болеет или не проявляет патологии или симптоматики этого заболевания; (2) ингибированию заболевания; например ингибирование заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который уже болеет или проявляет патологию или симптоматику этого заболевания, состояния или расстройства (то есть остановка дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); или (3) улучшению заболевания; например улучшение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который уже

болеет или проявляет патологию или симптоматологию заболевания, состояния или расстройства (то есть реверсирование патологии и/или симптоматики).

Комплексная терапия.

В сочетании с соединениями настоящего изобретения могут быть применены один или более дополнительных фармацевтических агентов или способов лечения, таких как, например, химиотерапевтические или другие противораковые агенты, стимуляторы иммунитета, иммунодепрессанты, иммунотерапии, облучение, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (например, IL2, GM-CSF и так далее) и/или ингибиторы киназы (тирозин или серин/треонин), эпигенетические ингибиторы или ингибиторы сигнальной трансдукции, - для лечения заболеваний, расстройств или состояний, связанных с FGF лигандом, рецептором или активацией пути. Эти агенты можно комбинировать с соединениями настоящего изобретения в составе одной лекарственной формы, или эти агенты могут быть введены одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями настоящего изобретения для лечения рака включают химиотерапевтические агенты, таргетную терапию рака, иммунотерапию или лучевую терапию. Соединения настоящего изобретения могут быть эффективными в комбинации с антигормональными агентами для лечения рака молочной железы и других опухолей. Подходящие примеры представляют собой антиэстрогеновые агенты, включая, но не ограничиваясь этим, тамоксифен и торемифен, ингибиторы ароматазы, включая, но не ограничиваясь этим, летрозол, анастрозол и эксеместан, аденокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, мегаэстрола ацетат) и антагонисты рецептора эстрогена (например, фулвестрант). Соответствующие антигормональные агенты, применяемые для лечения рака предстательной железы и других раковых заболеваний, также могут быть комбинированы с соединениями настоящего изобретения. Они включают антиандрогены, включая, но не ограничиваясь этим, флутамид, бикалутамид и нилутамид, аналоги гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (LHRH), включая лейпролид, гозерелин, трипторелин и гистрелин, антагонисты LHRH (например, дегареликс), блокаторы рецептора андрогена (например, энзалутамид) и агенты, которые подавляют выработку андрогена (например, абиратерон).

Соединения настоящего изобретения могут быть комбинированы или применены последовательно с другими агентами против мембранных рецепторных киназ, особенно для пациентов с развитой первичной или приобретенной резистентностью к таргетной терапии. Эти терапевтические агенты включают ингибиторы или антитела против EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1 или Flt-3 и против связанных с раком гибридных протеинкиназ, таких как Bcr-Abl и EML4-Alk. Ингибиторы против EGFR включают гефитиниб и эрлотиниб, а ингибиторы против EGFR/Her2 включают, но не ограничиваясь этим, дакомитиниб, афатиниб, лапатиниб и нератиниб. Антитела против EGFR включают, но не ограничиваясь этим, цетуксимаб, панитумумаб и нецитумумаб. Ингибиторы c-Met могут быть применены в комбинации с ингибиторами FGFR. Они включают (онартумзумаб, тивантиниб, INC-280). Агенты против Abl (или Bcr-Abl) включают иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб, а агенты против Alk (или EML4-ALK) включают кризотиниб.

В некоторых опухолях в комбинации с ингибиторами FGFR могут быть эффективны ингибиторы ангиогенеза. Они включают антитела против VEGF или VEGFR или ингибиторы киназы VEGFR. Антитела или другие терапевтические белки против VEGF включают бевацизумаб и афлиберцепт. Ингибиторы киназы VEGFR и другие ингибиторы анти-ангиогенеза включают, но не ограничиваясь этим, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

При раковых заболеваниях часто происходит активация внутриклеточных сигнальных путей, а агенты, направленные на компоненты этих путей, были комбинированы с рецептор-направленными агентами для усиления эффективности и снижения резистентности. Примеры агентов, которые могут быть комбинированы с соединениями настоящего изобретения, включают ингибиторы пути PI3K-AKT-mTOR, ингибиторы пути Raf-MAPK, ингибиторы пути JAK-STAT и ингибиторы белковых шаперонов и прогрессирования клеточного цикла.

Агенты против киназы PI3 включают, но не ограничиваясь этим, топиаларализиб, иделализиб, бупарлизиб. С ингибиторами FGFR могут быть комбинированы ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, сиролимус, темсиролимус и эверолимус. Другие подходящие примеры включают, но не ограничиваясь этим, вемурафениб и дабрафениб (ингибиторы Raf), и траметиниб, селуметиниб и GDC-0973 (ингибиторы MEK). Ингибиторы JAK (руксолитиниб), Hsp90 (танеспимицин), циклин-зависимых киназ (палбоциклиб), HDAC (панобиностат), PARP (олапариб) и протеасом (бортезомиб, карфилзомиб) также могут быть комбинированы с соединениями настоящего изобретения.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, алкилирующие агенты (включая, без ограничения, азотные иприты, этилениминные производные, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (Сутохап™), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилендиофосфорамин, бусульфид, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Другие подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями настоящего изобретения включают химиотерапевтические комбинации, такие как платиновые дублеты, используемые при лече-

нии рака легких (цисплатин или карбоплатин плюс гемцитабин; цисплатин или карбоплатин плюс доцетаксел; цисплатин или карбоплатин плюс паклитаксел; цисплатин или карбоплатин плюс пеметрексед) или связанные частицы гемцитабин плюс паклитаксел (AbraXane).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, антиметаболиты (включая, без ограничения, антагонисты фолиевой кислоты, пиримидиновые аналоги, пуриновые аналоги и ингибиторы аденозин-деаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические средства или другие противораковые агенты дополнительно включают, например, некоторые природные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, ара-С, паклитаксел (TAXOLTM), митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны (особенно IFN- α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические агенты включают навелбен, CPT-11, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифосфамид и дролоксафин.

Пригодны также цитотоксические агенты, такие как эпидофиллотоксин; антинеопластический фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цис-платин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; лейковолин; тегафур; и гематopoэтические факторы роста.

Соединения по настоящему изобретению также можно комбинировать с иммунотерапевтическими лекарствами, включая цитокины, такие как интерферон альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухоли (TNF).

Другой противораковый агент (агенты) включает терапевтические антитела к костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- β и так далее).

Другие противораковые агенты включают также те, которые блокируют миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты к хемокиновым рецепторам, включая CCR2 и CCR4.

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

Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК вакцины и рекомбинантные вирусы.

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в обычной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в публикации "Physicians' Desk Reference" (PDR, например, в редакции 1996 г., Medical Economics Company, Монтвэйл, штат Нью-Джерси), описание которой включено в настоящий документ посредством ссылки как изложенное в полном объеме.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы.

При использовании в качестве фармацевтических средств, соединения настоящего изобретения могут быть введены в форме фармацевтических композиций, которые относятся к комбинации соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. Эти композиции могут быть получены хорошо известными в фармацевтике способами, и могут быть введены различными путями, в зависимости от того, требуется ли локальное или системное лечение, а также от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая офтальмическое и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, при ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, включая введение через распылитель; внутритрахеально, интраназально, эпидермально и трансдермально), окулярным, пероральным или парентеральным. Способы окулярной доставки могут включать местное введение (глазные капли), субконъюнктивальную, периокулярную или интравитреальную инъекцию или введение через баллонный катетер или офтальмические вставки, хирургическим образом установленные в конъюнктивальный мешок. Парентеральное введение включает внутривенные, внутриартериальные, подкожные, внутрибрюшинные или внутримышечные инъекции или инфузии; или внутричерепное, например интратекальное или желудочковое введение. Парентеральное введение может быть осуществлено в форме одной болюсной дозы или, например, через непрерывный перфузионный дозатор. Фармацевтические композиции и препараты для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны стандартные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобные.

Настоящее изобретение включает также фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или более соединений настоящего изобретения, описанных выше, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. При приготовлении композиций настоящего изобретения активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществ-

вом, разбавляют вспомогательным веществом или вводят в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажной или другой упаковки. Если вспомогательное вещество служит как разбавитель, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как жидкий носитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции настоящего изобретения могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 вес.% активного соединения, мягких или твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных растворов для инъекций или стерильных фасованных порошков.

При приготовлении препарата активное соединение перед смешиванием с другими ингредиентами может быть измельчено для получения соответствующего размера частиц. Если активное соединение практически не растворимо, оно может быть измельчено до размеров частиц менее 200 меш. Если активное соединение, по существу, растворимо в воде, то размер частиц может быть подобран измельчением для получения практически однородного распределения в препарате, например около 40 меш.

Некоторые примеры пригодных вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Препараты могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; увлажняющие агенты; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксibenzoаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции настоящего изобретения могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, непрерывное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту, посредством применения известных в данной области техники приемов.

Композиции могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, каждая доза содержит от около 5 до около 100 мг, более часто от около 10 до около 30 мг активного ингредиента. Термин "единичные лекарственные формы" относится к физически отдельным единицам, пригодным в качестве однократной дозы для организма человека и других млекопитающих, каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для обеспечения заданного терапевтического эффекта, в сочетании с пригодным фармацевтическим вспомогательным веществом.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз, и обычно его вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что фактически введенное количество соединения обычно определяет врач в соответствии с релевантными обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный способ введения, фактически вводимое соединение, возраст, вес и реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобное.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом для получения предварительно составленной твердой композиции, содержащей однородную смесь соединения настоящего изобретения. При упоминании таких предварительно составленных гомогенных композиций активный ингредиент обычно равномерно диспергируют по всей композиции, так что эту композицию можно легко разделить на равные эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Такие твердые предварительно составленные композиции затем делят на единичные лекарственные формы описанных выше типов, содержащие, например, от 0,1 до около 500 мг активного ингредиента настоящего изобретения.

Таблетки или пилюли настоящего изобретения могут быть покрыты или компаундированы другим способом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетки или пилюли могут содержать внутренний и внешний лекарственный компонент, при этом последний в форме оболочки вокруг первого. Эти два компонента могут быть разделены энтеральным слоем, который служит для предотвращения разрушения в желудке и обеспечения прохождения неповрежденного внутреннего компонента в двенадцатиперстную кишку или для отсрочки его высвобождения. Для таких энтеральных слоев или покрытий могут быть использованы различные материалы, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которых соединения и композиции настоящего изобретения могут быть использованы для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, соответствующим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии со съедобными маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические жидкие носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смесях, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах реализации композиции вводят пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного эффекта. Композиции могут распыляться при помощи инертных газов. Распыленные растворы могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства, или распылительное устройство может быть подключено к маске для лица, тенту или дыхательному

аппарату избыточного давления периодического действия. Композиции в растворах, суспензиях или порошках могут быть введены перорально или назально через устройства, которые обеспечивают доставку композиции надлежащим образом.

Количество соединения или композиции, введенное пациенту, варьируется в зависимости от того, что именно вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. В терапевтических применениях композиции могут быть введены пациенту, страдающему заболеванием, в количестве, эффективном для лечения или, по меньшей мере, частичного прекращения симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы зависят от состояния заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача, в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента, и тому подобного.

Вводимые пациенту композиции могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными способами стерилизации или могут быть стерилизованы фильтрованием. Водные растворы могут быть упакованы для использования в исходном или лиофилизованном виде, лиофилизированный препарат смешивают со стерильным водным носителем перед введением. pH препаратов соединений настоящего изобретения составляет обычно от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование некоторых вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приводит к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединений настоящего изобретения может варьироваться в соответствии, например, с использованием для лечения определенного заболевания, способом введения соединения, здоровьем и состоянием пациента, а также решением лечащего врача. Пропорция или концентрация соединения настоящего изобретения в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозу, химические свойства (например, гидрофобность) и способ введения. Например, соединения настоящего изобретения могут быть представлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10 мас./об.% соединения для парентерального введения. Некоторые стандартные уровни доз составляют от около 1 мг/кг до около 1 г/кг веса тела в сутки. В некоторых вариантах реализации, уровень дозы составляет от около 0,01 до около 100 мг/кг веса тела в сутки. Доза, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы по кривым зависимости ответа от дозы, полученных из испытательных систем *in vitro* или моделей на животных.

Соединения настоящего изобретения также могут быть составлены в композицию в сочетании с одним или более дополнительными активными ингредиентами, которые могут включать любые фармацевтические агенты, такие как противовирусные агенты, вакцины, антитела, стимуляторы иммунитета, иммунодепрессанты, противовоспалительные агенты и тому подобные.

Меченые соединения и способы анализа

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям настоящего изобретения с меткой флуоресцентным красителем, со спиновой меткой, с меткой тяжелым металлом или с радиоактивной меткой, которые могут быть пригодны не только в средствах визуализации, но и в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественной оценки фермента FGFR в образцах тканей, включая человеческие, а также для определения лигандов фермента FGFR путем ингибирования связывания меченых соединений. Соответственно настоящее изобретение включает анализы фермента FGFR, которые содержат такие меченые соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает меченные изотопами соединения настоящего изобретения. Соединение "меченное изотопом" или соединение "с радиоактивной меткой" представляет собой соединение настоящего изобретения, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (то есть природного). Подходящие радионуклиды, которые могут быть внедрены в соединения настоящего изобретения, включают, но не ограничиваясь этим, ^2H (также записывается как D для дейтерия), ^3H (также записывается как T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Радионуклид, который внедряют в рассматриваемые соединения с радиоактивной меткой, зависит от конкретного применения этого соединения с радиоактивной меткой. Например, для *in vitro* маркировки фермента FGFR и конкурентных анализов обычно более пригодны соединения, содержащие ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S . Для получения радиоизображения обычно более пригодны ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Следует понимать, что "меченое соединение" или соединение "с радиоактивной меткой" представляет собой соединение, содержащее по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах реализации радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Синтетические способы внедрения радиоизотопов в органические соединения применимы к соединениям настоящего изобретения и общеизвестны в данной области техники.

Соединение настоящего изобретения с радиоактивной меткой может быть применено в скрининго-

вом исследовании для идентификации/оценки соединений. В общих чертах, вновь синтезированное или идентифицированное соединение (то есть исследуемое соединение) может быть оценено на его способность снижать связывание соединения настоящего изобретения с радиоактивной меткой с ферментом FGFR. Соответственно способность исследуемого соединения конкурировать с соединением с радиоактивной меткой за связывание с ферментом FGFR прямо коррелирует с его связывающей аффинностью.

Наборы.

Настоящее изобретение включает также фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения или предупреждения заболеваний или расстройств, связанных с FGFR, ожирения, диабета и других заболеваний, упомянутых в настоящем документе, которые содержат одну или более упаковок, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения. Такие наборы могут дополнительно содержать, при необходимости, один или более различных компонентов обычных фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные емкости и тому подобное, что понятно для специалиста в данной области техники. Также в состав набора могут входить инструкции, как в виде вкладышей, так и в виде этикеток, указывающие количество компонентов, подлежащих введению, инструкции по введению и/или инструкции по смешиванию компонентов.

Далее настоящее изобретение более подробно описано на конкретных примерах. Следующие примеры служат для целей наглядности и никоим образом не ограничивают настоящее изобретение. Специалистам в данной области понятны различные некритичные параметры, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически таких же результатов. Было обнаружено, что соединения примеров представляют собой ингибиторы одного или более FGFR, как описано ниже.

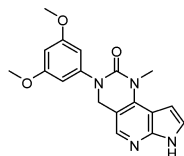
Примеры

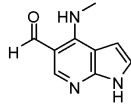
Ниже представлены экспериментальные приемы для соединений настоящего изобретения. Препаративную ЖХ-МС очистку некоторых полученных соединений выполнили на масс-направленных фракционирующих системах Waters. Базовые настройки оборудования, протоколы и управляющая программа для эксплуатации этих систем подробно описаны в литературе; см., например, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003) и "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Выделенные соединения, как правило, подвергали аналитической жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ЖХМС) для проверки чистоты, при следующих условиях: прибор; серия Agilent 1100, ЖХ/МСД, колонка: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, 2,1× 5,0 мм, буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФК в воде, и подвижная фаза В: 0,025% ТФК в ацетонитриле; градиент от 2 до 80% В за 3 мин со скоростью потока 1,5 мл/мин.

Некоторые из полученных соединений были также разделены в препаративном масштабе при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с масс-селективным детектором или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия для колонки препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) были следующими:

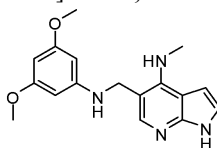
очистка при pH 2: колонка Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФК (трифторуксусная кислота) в воде, и подвижной фазой В: 0,1% ТФК в ацетонитриле; скорость потока составила 30 мл/мин, разделительный градиент оптимизировали для каждого соединения, используя протокол оптимизации метода для конкретного соединения, описанный в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Как правило, используемая скорость потока с колонкой 30×100 мм составляла 60 мл/мин очистка при pH 10: колонка Waters XBridge C₁₈ 5 мкм, 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH₄OH в воде, и подвижной фазой В: 0,15% NH₄OH в ацетонитриле; скорость потока составила 30 мл/мин, разделительный градиент оптимизировали для каждого соединения, используя протокол оптимизации метода для конкретного соединения, описанный в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Как правило, используемая скорость потока с колонкой 30×100 мм составляла 60 мл/мин.

Пример 1. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Стадия 1. 4-(Метиламино)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегид

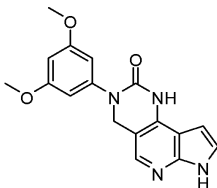
Смесь 4-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегида (CAS № 958230-19-8) производства Adesis, кат. № 4-263; Synnovator, кат. № PBN2011188: 2,71 г, 15 ммоль) и метиламина (33 мас.% в этаноле, 24 мл, 200 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (6 мл) нагревали до 110°C и перемешивали в течение ночи в закрытой колбе для работы под давлением. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворили в растворе HCl (1н., 25 мл) и нагрели до 50°C. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь охладил до комнатной температуры и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃. Светло-желтый осадок собрали фильтрацией, промыли водой и гексанами, затем высушили *in vacuo* с получением заданного продукта (2,54 г, 97%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₉H₁₀N₃O [M+H]⁺ m/z: 176,1; найдено 176,1.

Стадия 2. 5-{{(3,5-Диметоксифенил)амино}метил}-N-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-амин

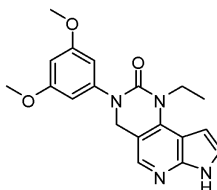
К смеси 4-(метиламино)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегида (1,75 г, 10 ммоль) и 3,5-диметоксибензоламина (2,30 г, 15,0 ммоль) в этаноле (50 мл) добавили уксусную кислоту (8,5 мл, 150 ммоль). Полученную светло-желтую суспензию нагревали с дефлегматором. После перемешивания в течение 3 ч полученный красный раствор охладил до комнатной температуры и добавили цианоборгидрид натрия (1,9 г, 30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем нейтрализовали насыщенным раствором Na₂CO₃. Смесь экстрагировали этилацетатом (EtOAc). Органический слой промыли водой и насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄. Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток очистили на колонке (Biotage®): 40 г силикагелевая колонка, элюировали от 0 до 10% MeOH/ДХМ с получением заданного продукта (2,33 г, 75%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₁₇H₂₁N₄O₂ [M+H]⁺ m/z: 313,2; найдено 313,1.

Стадия 3. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

К перемешанному раствору 5-{{(3,5-диметоксифенил)амино}метил}-N-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-амин (16 мг, 0,05 ммоль) и триэтиламина (21 мл, 0,15 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) добавили трифосген (18 мг, 0,06 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) при 0°C. Полученную желтую суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавили раствор NaOH (1н., 1 мл). Весь осадок растворился с образованием двух слоев растворов, и реакционную смесь перемешивали при 0°C еще 30 мин. Органический слой, содержащий заданный продукт, очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₁₈H₁₉N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 339,1; найдено: 339,1.

Пример 2. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

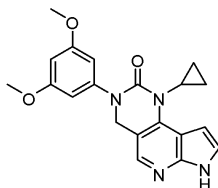
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 7, используя раствор гидроксида аммония вместо метиламина и повысив температуру реакции до 130°C на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для C₁₇H₁₇N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 325,1; найдено: 325,1.

Пример 3. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 7, используя этиламин (2 М в ТГФ) вместо метиламина и повысив температуру реакции до 130°C на стадии 1. ЖХ-МС

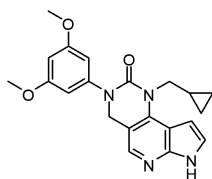
рассчитано для $C_{19}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 353,2; найдено: 353,1. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 6,75 (d, J=2,9 Гц, 1H), 6,56 (d, J=2,2 Гц, 2H), 6,42 (t, J=2,2 Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,21 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,38 (t, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 4. 1-Циклопропил-3-(3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



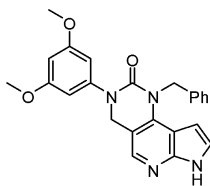
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 7, используя циклопропиламин вместо метиламина и повысив температуру реакции до 130°C на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 365,2; найдено: 365,2. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,03 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,54 (d, J=2,2 Гц, 2H), 6,39 (t, J=2,2 Гц, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,39-3,33 (m, 1H), 1,14-1,08 (m, 2H), 0,76-0,66 (m, 2H).

Пример 5. 1-(Циклопропилметил)-3-(3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



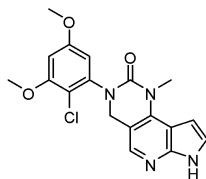
Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для примера 7, используя циклопропилметиламин вместо метиламина и повысив температуру реакции до 130°C на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 379,2; найдено: 379,1.

Пример 6. 1-Бензил-3-(3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

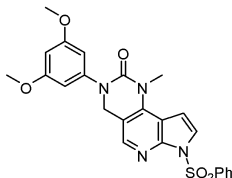


Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для примера 1, используя бензиламин вместо метиламина и повысив температуру реакции до 130°C на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 415,2; найдено: 415,2.

Пример 7. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Стадия 1. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



К перемешанному раствору 5-[(3,5-диметоксифенил)амино]метил}-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амина (пример 1, стадия 2: 2,33 г, 7,46 ммоль) и триэтиламина (3,1 мл, 22 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавили трифосген (2,66 г, 8,95 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C. Полученную желтую суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавили раствор NaOH (1н., 20 мл). Весь осадок растворился с образованием двух слоев раствора, и реакционную смесь перемешивали при 0°C еще 30 мин. Смесь экстрагировали этилацетатом (EtOAc). Органические слои объединили и промыли водой, насыщенным солевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 . Растворители удалили под пониженным давлением. Остаток растворили в тетрагидрофуране (50 мл) и охладили до 0°C, затем

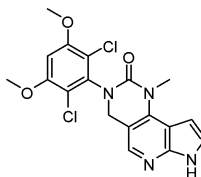
три порциями добавили гидрид натрия (60 мас.% дисперсия в минеральном масле, 600 мг, 15 ммоль). Полученный коричневый раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем по каплям добавили бензолсульфонилхлорид (1,4 мл, 11 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин, реакционную смесь погасили водой и экстрагировали смесь с помощью EtOAc. Органические слои объединили и промыли водой, насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄. Растворители удалили под пониженным давлением, а остаток очистили на колонке (Biotage®): 40 г силикагелевая колонка, элюировали от 20 до 50% EtOAc в гексанах с получением светло-желтого твердого вещества, которое растерли с диэтиловым эфиром с получением чистого продукта (2,75 г, 77%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₂₃N₄O₅S [M+H]⁺ m/z: 479,1; найдено: 479,1.

Стадия 2. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

К перемешанному раствору 3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (29 мг, 0,06 ммоль) в ацетонитриле (3 мл, 60 ммоль) при 0°C по каплям, за 5 мин добавили сульфурилхлорид (7,36 мл, 0,09 ммоль) в дихлорметане. Полученный светло-желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин, в это время ЖХ-МС показала полное расходование исходного материала. Реакцию погасили насыщенным раствором NaHCO₃ при 0°C, затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором и высушили над Na₂SO₄. Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток и карбонат калия (50 мг, 0,36 ммоль) растворили в метаноле (9,5 мл) и воде (0,5 мл). Полученный раствор нагревали до 65°C и перемешивали в течение 2 ч.

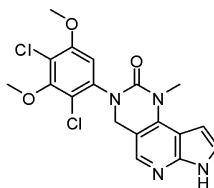
Смесь очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₁₈H₁₈ClN₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 373,1; найдено: 373,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,05 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 6,85 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,79 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,73 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,89 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4,66 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

Пример 8. 3-(2,6-Дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



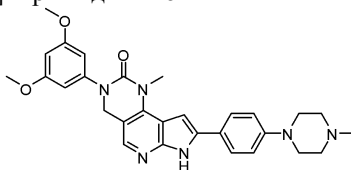
Это соединение получили по такой же реакции, как описана для примера 7, стадия 2. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₁₈H₁₇Cl₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 407,1; найдено: 407,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,07 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,86 (d, J=2,6 Гц, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,66 (s, 3H).

Пример 9. 3-(2,4-Дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



Это соединение образовалось в качестве побочного продукта по такой же реакции, как описана для примера 7, стадия 2. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением чистого соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₁₈H₁₇Cl₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 407,1; найдено: 407,0. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,83 (br, 1H), 4,95 (d, J=12,9 Гц, 1H), 4,69 (d, J=12,9 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

Пример 10. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-8-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

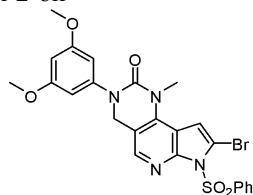


Стадия 1. Получение раствора диизопропиламида лития (LDA) (1 М в ТГФ).

К охлажденному (-78°C) раствору N,N-диизопропиламина (0,14 мл, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (0,46 мл) по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 0,40 мл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали

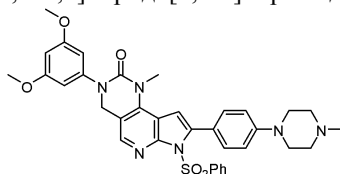
при -78°C в течение 5 мин, затем нагрели до 0°C и перемешивали в течение 20 мин с получением 1 мл 1 М раствора LDA в ТГФ.

Стадия 2. 8-Бром-3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



К охлажденному (-78°C) раствору 3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (пример 7, стадия 7: 49 мг, 0,10 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) по каплям добавили свежеприготовленный раствор диизопропиламида лития (LDA) (1 М в ТГФ, 0,30 мл). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавили раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (37 мг, 0,11 ммоль) в тетрагидрофуране (0,2 мл). После перемешивания при -78°C в течение 1 ч, реакцию погасили насыщенным раствором NH_4Cl при -78°C , затем нагрели до комнатной температуры. Смесь экстрагировали EtOAc. Органические слои объединили, затем промыли водой, насыщенным соевым раствором и высушили над Na_2SO_4 . Растворители удалили под пониженным давлением. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 557,0; найдено: 557,1.

Стадия 3. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-8-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

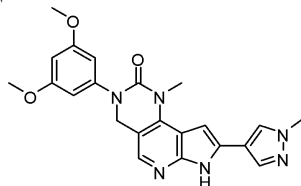


Смесь 8-бром-3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (12 мг, 0,022 ммоль), 1-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазина (производство Alfa Aesar, кат. № H51659, 13 мг, 0,043 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплексированного с дихлорметаном (1:1) (4 мг, 0,004 ммоль) и карбоната калия (6,0 мг, 0,043 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (3 мл), затем добавили воду (0,3 мл). Смесь дегазировали, затем снова заполнили азотом. Этот прием повторили три раза. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очистили на колонке (Biotage®): 12 г силикагелевая колонка, элюировали от 0 до 10% MeOH/ДХМ с получением заданного продукта (12 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 653,3; найдено: 653,3.

Стадия 4. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-8-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

К перемешанному раствору 3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (12 мг, 0,02 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавили трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ, 0,2 мл). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем разбавили метанолом и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 513,3; найдено: 513,3. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,55 (d, $J=2,1$ Гц, 2H), 6,40 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (br, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (br, 2H), 3,18 (br, 2H), 3,05 (br, 2H), 2,88 (s, 3H).

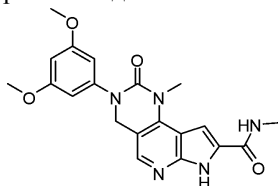
Пример 11. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



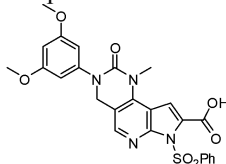
Это соединение получили с помощью таких же приемов, как описаны для примера 10, используя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол вместо 1-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазина. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 419,2;

найдено: 419,2. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 7,02 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,55 (d, $J=2,2$ Гц, 2H), 6,40 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,67 (s, 3H).

Пример 12. 3-(3,5-Диметоксифенил)-N,1-диметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксаимид

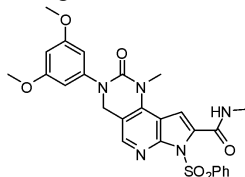


Стадия 1. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновая кислота



К охлажденному (-78°C) раствору (3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (44 мг, 0,092 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) по каплям добавили раствор LDA (свежеприготовленный, 1 М в ТГФ, 0,30 мл, 0,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем через реакционную смесь продували сухой газообразный CO_2 (полученный из сухого льда пропусканием через сушильную трубку) в течение 30 мин. Смесь медленно нагрели до комнатной температуры и подкислили 1н. HCl , затем экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 . Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 523,1; найдено: 523,2.

Стадия 2. 3-(3,5-Диметоксифенил)-N,1-диметил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксаимид

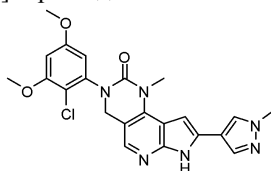


Неочищенный продукт из стадии 1 и бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (41 мг, 0,092 ммоль) растворили в тетрагидрофуране (5 мл), затем добавили триэтиламин (38 мкл, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавили метиламин (2 М в ТГФ, 140 мкл, 0,28 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, реакционную смесь разбавили EtOAc , затем промыли водой, насыщенным соевым раствором и высушили над Na_2SO_4 . Растворители удалили под пониженным давлением, а остаток очистили на колонке (Biotage®): 12 г силикагелевая колонка, элюировали от 30 до 100% EtOAc в гексанах с получением заданного продукта (21 мг, 43%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 536,2; найдено: 536,1.

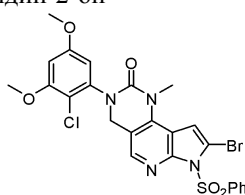
Стадия 3. 3-(3,5-Диметоксифенил)-N,1-диметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксаимид

К перемешанному раствору 3-(3,5-диметоксифенил)-N,1-диметил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамида (21 мг, 0,039 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавили трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ, 0,4 мл, 0,4 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем разбавили MeOH и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 396,2; найдено: 396,2.

Пример 13. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Стадия 1. 8-Бром-3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

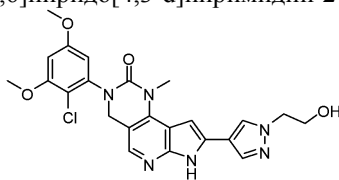


К охлажденному (0°C) раствору 3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (96 мг, 0,20 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) по каплям добавили раствор сульфурилхлорида (16 мкл, 0,20 ммоль) в метиленхлориде (1 мл). После перемешивания при 0°C в течение 5 мин, реакцию погасили водой, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Затем органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором и высушили над Na₂SO₄. Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток растворили в тетрагидрофуране (3 мл, 40 ммоль) и охладили до -78°C, затем добавили раствор LDA (свежеприготовленный, 1 М в ТГФ, 0,70 мл, 0,70 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавили раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (72 мг, 0,22 ммоль) в 0,5 мл ТГФ. Полученный коричневый раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Реакцию погасили насыщенным раствором NH₄Cl при -78°C, затем нагрели до комнатной температуры. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, а органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄. Растворитель удалили под пониженным давлением, а остаток очистили с помощью Biotage®: 12 г силикагелевая колонка, элюировали от 0 до 5% EtOAc/ДХМ с получением заданного продукта (45 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества.

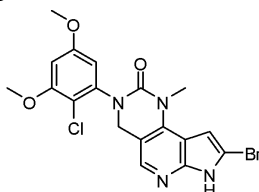
Стадия 2. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

Смесь 8-бром-3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (15 мг, 0,025 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (10 мг, 0,051 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль) и карбоната калия (10, мг, 0,076 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (3 мл, 40 ммоль), затем добавили воду (0,3 мл, 20 ммоль). Смесь дегазировали, затем снова наполнили азотом три раза. Полученный красный раствор нагревали до 90°C и перемешивали в течение 30 мин, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили EtOAc, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄, а растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток растворили в тетрагидрофуране (3 мл), затем добавили трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ, 0,2 мл, 0,2 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем разбавили MeOH и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₂₂H₂₂ClN₆O₃ [M+H]⁺ m/z: 453,1; найдено: 453,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 12,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,00 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,78 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,73 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,87 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4,64 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

Пример 14. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-8-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



Стадия 1. 8-Бром-3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



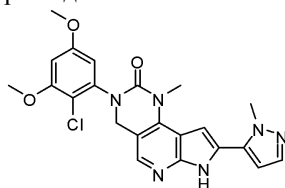
К раствору 8-бром-3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (15 мг, 0,025 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавили трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ, 0,1 мл, 0,1 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин, реакцию погасили водой, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органиче-

ский слой промыли насыщенным соевым раствором и высушили над Na_2SO_4 . Растворитель удалили под пониженным давлением, а остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrClN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 451,0; найдено: 451,0.

Стадия 2. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-8-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

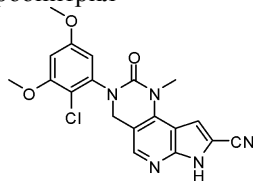
Смесь неочищенного продукта стадии 7, 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этанол (12 мг, 0,051 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплексированного с дихлорметаном (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль) и карбоната калия (10 мг, 0,076 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл). Реакционную смесь дегазировали, затем снова наполнили азотом три раза. Полученный раствор нагревали до 90°C. После перемешивания в течение 7 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили MeOH, затем отфильтровали и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 10) с получением продукта в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 483,2; найдено: 483,2.

Пример 15. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

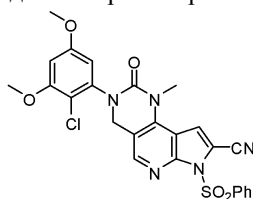


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 14, стадия 2, используя 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол вместо 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этанола и время реакции 2 ч. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 453,1; найдено: 453,1. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,31 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,79 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,76 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,73 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,90 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4,65 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

Пример 16. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил



Стадия 1. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил

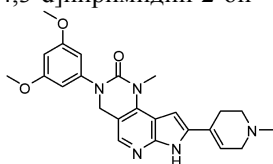


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 13, стадия 7, используя 4-метилбензолсульфонилианид вместо 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана. Реакционную смесь очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 10) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбонитрил.

Фенилсульфонил-защитную группу сняли с применением таких же условий, как описаны в примере 10, стадия 4. Продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 10) с получением белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 398,1; найдено: 398,0.

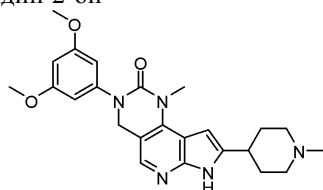
Пример 17. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 10, используя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин вместо 1-метил-4-[4-

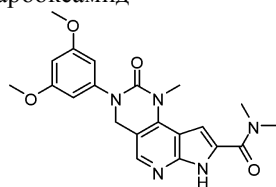
(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{28}N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 434,2; найдено: 434,2.

Пример 18. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

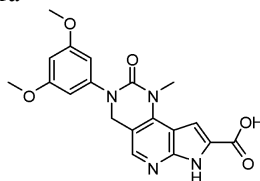


Смесь 3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (8 мг, 0,02 ммоль) и палладия (10 мас.% на углеороде, 10 мг, 0,009 ммоль) растворили в метаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали под водородом из баллона при комнатной температуре в течение 2 ч, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Смесь отфильтровали и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{30}N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 436,2; найдено: 436,2.

Пример 19. 3-(3,5-Диметоксифенил)-N,N,1-триметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамид



Стадия 1. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновая кислота

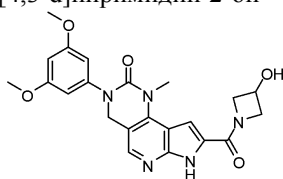


К перемешанному раствору 3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (полученной так, как описано в примере 12, стадия 7; 1 экв.) в ТГФ добавили трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ, 5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем подкислили с помощью 1н. HCl. Смесь разбавили водой, затем экстрагировали дихлорметаном/изопропиловым спиртом (2:1). Органические слои объединили и высушили над Na_2SO_4 . Растворители удалили под пониженным давлением, а остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{19}N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 383,1; найдено: 383,1.

Стадия 2. 3-(3,5-Диметоксифенил)-N,N,1-триметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамид.

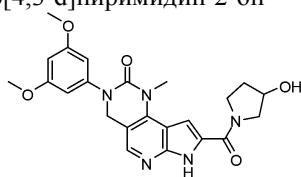
К раствору 3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (13 мг, 0,034 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (16 мг, 0,037 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавили триэтиламин (50 мл, 0,3 ммоль) и диметиламин (2 М в ТГФ, 80 мл, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Смесь разбавили MeOH, затем очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{24}N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 410,2; найдено: 410,2.

Пример 20. 3-(3,5-Диметоксифенил)-8-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



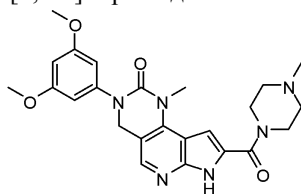
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 19, стадия 2, используя азетидин-3-ола гидрохлорид вместо диметиламина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{24}N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 438,2; найдено: 438,2.

Пример 21. 3-(3,5-Диметоксифенил)-8-[(3-гидроксипирролидин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



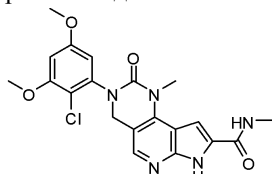
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 19, стадия 2, используя 3-пирролидинол вместо диметиламина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{26}N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 452,2; найдено: 452,2.

Пример 22. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

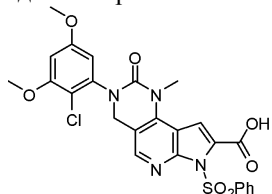


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 19, стадия 2, используя 1-метилпиперазин вместо диметиламина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{29}N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 465,2; найдено: 465,2.

Пример 23. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-N,1-диметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамид

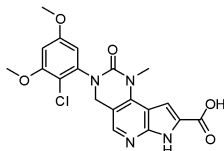


Стадия 1. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновая кислота



К охлажденному (0°C) раствору 3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (107 мг, 0,224 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) по каплям добавили раствор сульфурилхлорида (18 мкл, 0,224 ммоль) в метиленхлориде (1 мл). После перемешивания при 0°C в течение 5 мин, реакцию погасили водой, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Затем органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором и высушили над Na_2SO_4 . Растворитель удалили под пониженным давлением, а остаток растворили в тетрагидрофуране (3 мл) и охладили до -78°C, затем добавили раствор LDA (свежеприготовленный, 1 М в ТГФ, 0,78 мл, 0,78 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем через реакционную смесь продували сухой газообразный CO_2 (полученный из сухого льда пропусканием через сушильную трубку) в течение 30 мин. Смесь медленно нагрели до комнатной температуры и подкислили 1н. HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 . Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{22}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 557,1; найдено: 557,1.

Стадия 2. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновая кислота



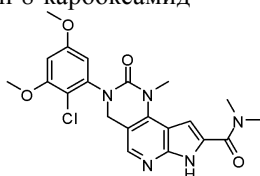
К раствору 3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-

1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (20 мг, 0,04 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл, 40 ммоль) добавили трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ, 0,2 мл, 0,2 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем погасили водой и подкислили с помощью 1н. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc. Органические слои объединили, затем насыщенным соевым раствором и высушили над Na₂SO₄. Растворитель удалили под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₈ClN₄O₅ [M+H]⁺ m/z: 417,1; найдено: 417,1.

Стадия 3. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-N,1-диметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамид.

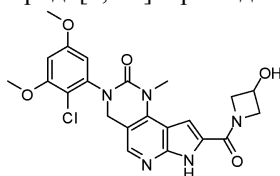
К раствору неочищенного продукта стадии 2 и бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (17 мг, 0,039 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавили триэтиламин (25 мл, 0,18 ммоль) и метиламин (2 М в ТГФ, 54 мл, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Смесь разбавили MeOH, затем очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 10) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₂₀H₂₁ClN₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 430,1; найдено: 430,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 12,11 (s, 1H), 8,46 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,78 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,72 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,86 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4,64 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,83 (d, J=4,6 Гц, 3H).

Пример 24. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-N,N,1-триметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамид



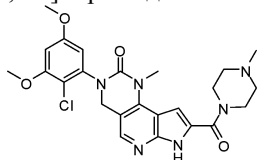
Это соединение получили по таким же приемам, как описаны для примера 23, стадия 3, применяя диметиламин (2 М в ТГФ) вместо метиламина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₃ClN₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 444,1; найдено: 444,1.

Пример 25. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-8-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



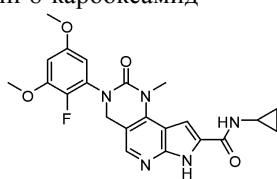
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 23, стадия 3, используя азетидин-3-ола гидрохлорид вместо метиламина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₂₂H₂₃ClN₅O₅ [M+H]⁺ m/z: 472,1; найдено: 472,2.

Пример 26. 3-(2-Хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

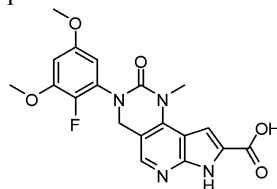


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 23, стадия 3, применяя 1-метилпиперазин вместо метиламина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₂₈ClN₆O₄ [M+H]⁺ m/z: 499,2; найдено: 499,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 11,50 (br, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,80 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,74 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,95 (d, J=13,9 Гц, 1H), 4,73 (d, J=13,9 Гц, 1H), 4,50 (br, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,52 (br, 2H), 3,42 (br, 2H), 3,13 (br, 2H), 2,87 (s, 3H).

Пример 27. N-Циклопропил-3-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамид



Стадия 1. 3-(2-Фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновая кислота

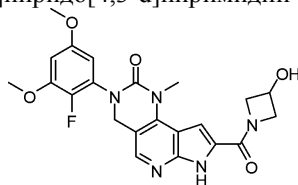


К перемешанному раствору 3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (125 мг, 0,239 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавили 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октана дитетрафторборат (производство Aldrich, кат. № 439479, 102 мг, 0,287 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, в это время ЖХМС показал завершение реакции до заданного продукта. Реакционную смесь разбавили EtOAc, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали. Остаток растворили в тетрагидрофуране (5 мл), затем добавили трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ, 1,2 мл, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем подкислили с помощью 1н. HCl. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ в IPA (2:1), а органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 401,1; найдено: 401,1.

Стадия 2. N-Циклопропил-3-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамид.

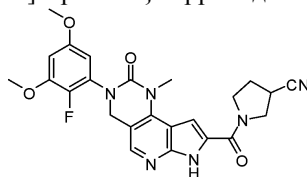
К раствору 3-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (6 мг, 0,015 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (8 мг, 0,018 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,5 мл) добавили триэтиламин (20 мл, 0,1 ммоль) и циклопропиламин (5,2 мл, 0,075 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Смесь разбавили MeOH, затем очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 440,2; найдено: 440,1.

Пример 28. 3-(2-Фтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



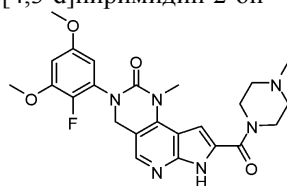
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 27, стадия 2, применяя азетидин-3-ола гидрохлорид вместо циклопропиламина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 456,2; найдено: 456,2.

Пример 29. 1-{[3-(2-Фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил]карбонил}пирролидин-3-карбонитрил



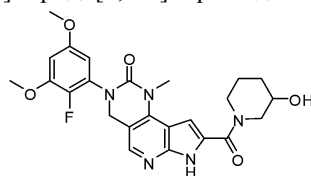
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 27, стадия 2, применяя пирролидин-3-карбонитрила гидрохлорид вместо циклопропиламина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 479,2; найдено: 479,2.

Пример 30. 3-(2-Фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



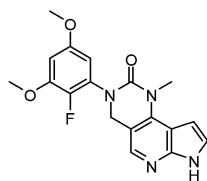
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 27, стадия 2, применяя 1-метилпиперазин вместо циклопропиламина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{28}FN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z : 483,2; найдено: 483,2. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,69 (dd, $J=6,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,62 (dd, $J=6,7, 2,9$ Гц, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,50 (br, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,49 (br, 2H), 3,39 (br, 2H), 3,14 (br, 2H), 2,86 (s, 3H).

Пример 31. 3-(2-Фтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(3-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

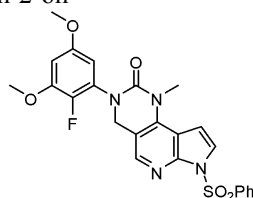


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 27, стадия 2, применяя пиперидин-3-ол вместо циклопропиламина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{27}FN_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z : 484,2; найдено: 484,2.

Пример 32. 3-(2-Фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

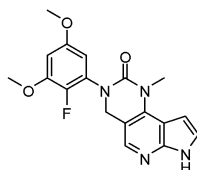


Стадия 1. 3-(2-Фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



К раствору 3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (пример 7, стадия 1: 63,0 мг, 0,132 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) добавили 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октана дитетрафторборат (95,6 мг, 0,270 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем полученный раствор концентрировали для удаления растворителей. Остаток растворили в AcOEt и промыли водным раствором $NaHCO_3$, насыщенным солевым раствором, затем высушили над $MgSO_4$. Растворители удалили под пониженным давлением с получением заданного соединения, которое применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{22}FN_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z : 497,1; найдено: 497,1.

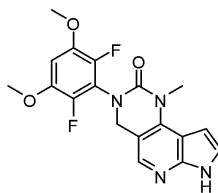
Стадия 2. 3-(2-Фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



К раствору остатка, полученного выше на стадии 7, в ТГФ (2 мл) добавили 1,0 М трет-бутоксид калия в ТГФ (390 мл, 0,39 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали для удаления растворителя. Остаток растворили в MeOH и очистили с помощью

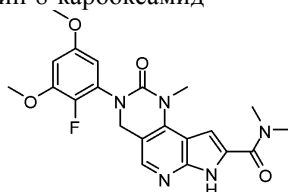
ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{18}FN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 357,1; найдено: 357,1. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 6,85 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=6,7, 2,9 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=5,2, 2,9 Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

Пример 33. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

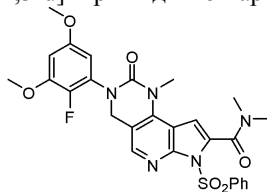


Это соединение образовалось по такой же реакции, как описана для примера 32. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{17}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 375,1; найдено: 375,2. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,98 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,04 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,82 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,65 (s, 3H).

Пример 34. 3-(2-Фтор-3,5-диметоксифенил)-N,N,1-триметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамида



Стадия 1. 3-(2-Фтор-3,5-диметоксифенил)-N,N,1-триметил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамида



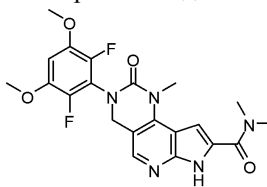
К раствору N,N-диизопропиламина (1,0Е2 мл, 0,76 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) по каплям добавили 2,5 М раствор н-бутиллития в гексанах (0,30 мл, 0,76 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин, затем нагрели до 0°C и перемешивали в течение 20 мин, затем снова охладили до -78°C .

К раствору 3-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (75,0 мг, 0,151 ммоль) (смешанного с 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-оном, пример 32, стадия 1) в тетрагидрофуране (1,0 мл) по каплям добавили приготовленный раствор LDA при -78°C . Полученную желтую суспензию перемешивали при -78°C в течение 50 мин, затем по каплям добавили раствор N,N-диметилкарбамоилхлорида (70 мл, 0,76 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч, затем погасили насыщенным раствором NH_4Cl , а затем дважды экстрагировали $AcOEt$. Объединенную органическую фазу промыли насыщенным соевым раствором и высушили над $MgSO_4$. Растворители удалили под пониженным давлением с получением заданного соединения, которое применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{27}FN_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 568,2; найдено: 568,2.

Стадия 2. 3-(2-Фтор-3,5-диметоксифенил)-N,N,1-триметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамида

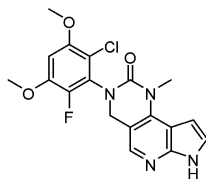
К раствору остатка, полученного выше на стадии 1, в ТГФ (2 мл) добавили 1,0 М трет-бутоксид калия в ТГФ (450 мл, 0,45 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали для удаления растворителя. Остаток растворили в $MeOH$ и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{23}FN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 428,2; найдено: 428,2. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,27 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 6,64-6,60 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,35-2,95 (m, 6H).

Пример 35. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-N,N,1-триметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамида

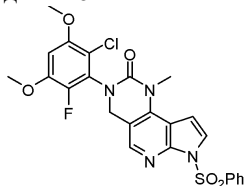


Это соединение образовалось по такой же реакции, как описана для примера 34. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z : 446,2; найдено: 446,2. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,23 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,36-2,92 (m, 6H).

Пример 36. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Стадия 1. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

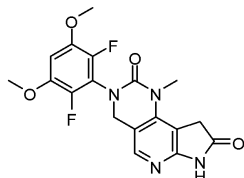


К раствору 3-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (290,0 мг, 0,5841 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) по каплям добавили раствор сульфурилхлорида (49,6 мл, 0,613 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию погасили водой, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Затем органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором и высушили над Na_2SO_4 . Растворители удалили под пониженным давлением с получением заданного соединения, которое применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{21}ClFN_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z : 531,1; найдено: 531,1.

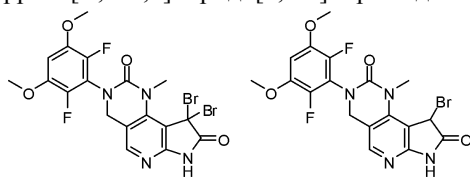
Стадия 2. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

К раствору остатка, образованного выше на стадии 2, в ТГФ (3 мл) добавили 1,0 М трет-бутоксид калия в ТГФ (1,8 мл, 1,8 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали для удаления растворителя. Остаток растворили в MeOH и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{17}ClFN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z : 391,1; найдено: 391,1. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,10 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,03 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,86 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,79-4,71 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

Пример 37. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4,7,9-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион



Стадия 1. 9,9-Дибром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4,7,9-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион и 9-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4,7,9-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион



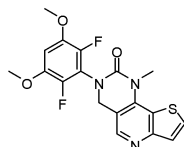
Пиридиния трибромид (120 мг, 0,37 ммоль) добавили к смеси 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (40,0 мг, 0,107 ммоль) в трет-бутиловом спирте (1,2 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. Смесь разбавили этилацетатом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным соевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта в виде смеси двух представленных выше продуктов, которую напрямую применили на следующей стадии. ЖХМС $(M+H)^+$: m/z = 549,0, 471,0.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4,7,9-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион.

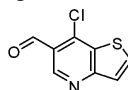
Цинк (10 мг, 0,2 ммоль) добавили к смеси 9-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-

3,4,7,9-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-диона (10,0 мг, 0,0213 ммоль) и 9,9-дибром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4,7,9-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-диона (10,0 мг, 0,0182 ммоль) в метаноле (0,3 мл)/уксусной кислоте (0,3 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь отфильтровали, а затем очистили продукт с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2). ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{17}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 391,1; найдено: 391,1. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,03 (t, J=8,1 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,39 (s, 3H).

Пример 38. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидротieno[2',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



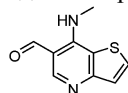
Стадия 1. 7-Хлортиено[3,2-b]пиридин-6-карбальдегид



К раствору этил 7-хлортиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксилата (CAS № 90690-94-1), приобретенного у компании Synthonix, Inc., кат. № E4282, 409 мг, 1,69 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл) при 0°C добавили диизобутилалюминия гидрид (1,0 М в гексане, 5,1 мл, 5,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, затем ее погасили с помощью MeOH (5 мл) и раствора $NaHCO_3$ (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и высушили над Na_2SO_4 , и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный спирт использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C_8H_7ONSCl $[M+H]^+$ m/z: 200,1; найдено 200,1.

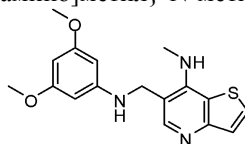
К раствору спирта, полученного выше, в метиленхлориде (5,0 мл) добавили бикарбонат натрия (710 мг, 8,5 ммоль) и периодинан Десс-Мартина (860 мг, 2,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем ее погасили с помощью раствора $Na_2S_2O_3$ (5 мл) и раствора $NaHCO_3$ (5 мл). Водную фазу экстрагировали метиленхлоридом (3×10 мл), высушили над Na_2SO_4 , и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очистили на флэш-колонке (MeOH/ДХМ, 3~20%) с получением альдегида (237 мг, 72% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C_8H_5ONSCl $[M+H]^+$ m/z: 198,1; найдено 198,1.

Стадия 2. 7-(Метиламино)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбальдегид



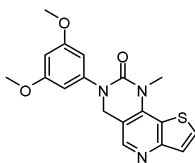
Раствор 7-хлортиено[3,2-b]пиридин-6-карбальдегида (237 мг, 1,20 ммоль) в метиламине (33% в этаноле, 2) мл, 16,0 ммоль) нагревали до 110°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор концентрировали *in vacuo*. Неочищенный имин растворили в хлороводороде (1,0 М в воде, 3,6 мл, 3,6 ммоль), а полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Раствор нейтрализовали с помощью NaOH (2,0 М, 1,7 мл, 3,4 ммоль) и насыщенного раствора $NaHCO_3$. После фильтрации и высушивания под высоким вакуумом получили чистый 7-(метиламино)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбальдегид (150 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_9H_9ON_2S$ $[M+H]^+$ m/z: 193,2; найдено 193,2.

Стадия 3. 6-{[(3,5-Диметоксифенил)амино]метил}-N-метилтиено[3,2-b]пиридин-7-амин



К раствору 7-(метиламино)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбальдегида (75 мг, 0,39 ммоль) в этаноле (3,0 мл) добавили 3,5-диметоксанилин (120 мг, 0,78 ммоль) и уксусную кислоту (0,223 мл, 3,92 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч, затем ее охладили до комнатной температуры. К раствору добавили цианоборгидрид натрия (120 мг, 2,0 ммоль) и перемешивали смесь еще 2 ч. Реакционную смесь разбавили MeOH и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 10) с получением 6-{[(3,5-диметоксифенил)амино]метил}-N-метилтиено[3,2-b]пиридин-7-амин (96 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{20}O_2N_3S$ $[M+H]^+$ m/z: 330,1; найдено 330,1.

Стадия 4. 3-(3,5-Диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидротиено[2',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

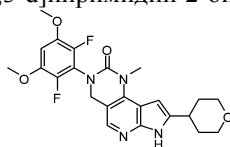


К раствору 6-[(3,5-диметоксифенил)амино]метил}-N-метилтиено[3,2-b]пиридин-7-амин (96 мг, 0,13 ммоль) в CH_3CN (3,0 мл) добавили 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (210 мг, 1,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч, затем ее концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очистили на флэш-колонке ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ 5~20%) с получением 3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидротиено[2',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (120 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 356,1; найдено 356,1.

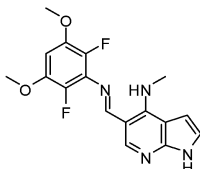
Стадия 5. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидротиено[2',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

К раствору 3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидротиено[2',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (10,0 мг, 0,0281 ммоль) в CH_3CN (1,0 мл) добавили 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октана дитетрафторборат (Selectfluor®) (24,9 мг, 0,0703 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем ее разбавили MeOH (9 мл). Соединение очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 10) с получением 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3,4-дигидротиено[2',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2(III) (3,0 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 392,1; найдено 392,1. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 8,15 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,2 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,71 (s, 3H).

Пример 39. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

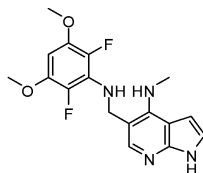


Стадия 1. 5-{(E)-[(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)имино]метил}-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



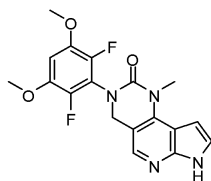
Смесь 4-(метиламино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида (1,98 г, 11,3 ммоль, полученного так, как описано в примере 1, стадия 7), 2,6-дифтор-3,5-диметоксифениламина (2,6 г, 14 ммоль) и D-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты (Aldrich, кат. № 21360: 0,72 г, 3,1 ммоль) в толуоле (200 мл) нагревали до дефлегмации с азеотропным удалением воды через насадку Дина-Старка в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 347,1; найдено 347,1.

Стадия 2. 5-{[(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



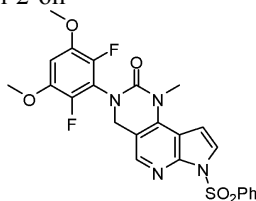
Неочищенный продукт стадии 1 растворили в тетрагидрофуране (200 мл) и охладил до 0°C, затем добавили LiAlH_4 (0,86 г, 23 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакцию погасили добавлением минимального количества воды при 0°C, затем отфильтровали через целит и промыли ТГФ. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя 0-5% метанола в дихлорметане с получением заданного продукта (2,00, 51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 349,1; найдено 349,1.

Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



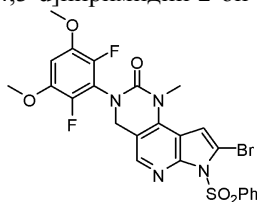
Трифосген (2,0 г, 6,8 ммоль) добавили к раствору продукта стадии 2 и триэтиламина (7,9 мл, 56 ммоль) в тетрагидрофуране (160 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавили 1 М NaOH (50 мл). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре, добавили насыщенный водный раствор NH₄Cl (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным соевым раствором, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₈H₁₇F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 375,1; найдено 375,0.

Стадия 4. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



К перемешанному раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (2,30 г, 6,14 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавили NaN (60% в минеральном масле, 0,344 г, 8,60 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавили бензолсульфонилхлорид (0,94 мл, 7,4 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, реакцию погасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, затем экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным соевым раствором, высушили над MgSO₄, затем отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя этилацетатом в ДХМ (0-30%) с получением заданного продукта (1,89 г, 68,8%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₂₁F₂N₄O₅S [M+H]⁺ m/z: 515,1; найдено 515,0.

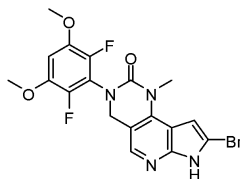
Стадия 5. 8-Бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



(1) Приготовление раствора LDA. К перемешанному раствору N,N-диизопропиламина (0,632 мл, 4,51 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C по каплям добавили 2,5 М раствор н-бутиллития в гексанах (1,6 мл, 4,0 ммоль). После образования белого осадка смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин.

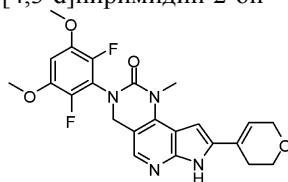
(2) К перемешанному раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (1,60 г, 3,11 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при -78°C по каплям добавили свежеприготовленный раствор LDA. Через 30 мин по каплям добавили раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (1,06 г, 3,26 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, затем экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным соевым раствором, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя EtOAc в ДХМ (0-10%) с получением заданного продукта (1,50 г, 81,3%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₂₀BrF₂N₄O₅S [M+H]⁺ m/z: 593,0; найдено 592,9.

Стадия 6. 8-Бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



К перемешанному раствору 8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (1,50 г) в тетрагидрофуране (10 мл) добавили 5,0 М раствор метоксида натрия в метаноле (1,9 мл, 9,3 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь разбавили водой и довели до pH 8 с помощью 1н. HCl, затем концентрировали для удаления ТГФ. Твердое вещество отфильтровали, промыли водой и высушили в вакууме с получением заданного продукта (0,83 г). ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{16}BrF_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z : 453,0; найдено 453,0.

Стадия 7. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

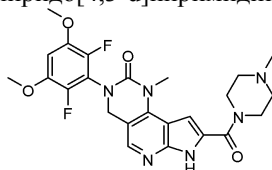


Смесь 8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (10,0 мг, 0,0221 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пирана (6,0 мг, 0,029 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (2 мг, 0,003 ммоль) и карбоната калия (9,1 мг, 0,066 ммоль) в 1,4-диоксане (0,80 мл) и воде (0,20 мл) дегазировали и наполнили азотом. После перемешивания при 95°C в течение 3 ч, реакционную смесь разбавили MeOH и отфильтровали. Раствор использовали на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z : 457,2; найдено 457,1.

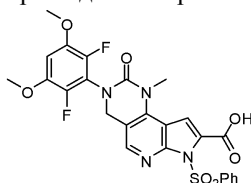
Стадия 8. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

Палладий на активированном углеороде (10 мас.%, 10 мг) добавили к раствору продукта стадии 7 в метаноле (5 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре под H_2 из баллона в течение 2 ч. Смесь отфильтровали и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z : 459,2; найдено 459,1.

Пример 40. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

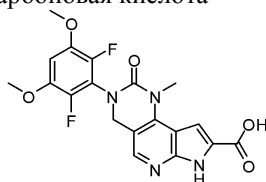


Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-8-карбоновая кислота



К перемешанному раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (700 мг, 1,36 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавили свежеприготовленный раствор LDA (1 М в ТГФ, 1,95 мл, 1,4 экв.) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем через реакционную смесь продували сухой газобразный CO_2 (полученный из сухого льда пропусканием через сушильную трубку) в течение 30 мин. Затем реакцию погасили с помощью 1н. HCl при -78°C. После нагревания до комнатной температуры, реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли насыщенным соевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили на колонке: от 0 до 5% MeOH/ДХМ, с получением заданного продукта (519 мг, 68%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{21}F_2N_4O_7S$ $[M+H]^+$ m/z : 559,1; найдено 559,1.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновая кислота

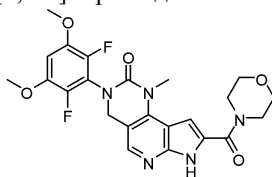


К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (762 мг, 1,36 ммоль) в тетрагидрофуране (23 мл) добавили 1,0 М раствор трет-бутоксид калия в ТГФ (6,0 мл, 6,0 ммоль). Полученную светло-желтую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена до заданного продукта. Реакцию погасили водой, затем экстрагировали EtOAc. Водный слой подкислили с помощью 1н. HCl, а белый осадок собрали фильтрацией и высушили с получением чистого продукта (528 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{17}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 419,1; найдено 419,1.

Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(4-метилпиперазин-1-ил) карбонил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

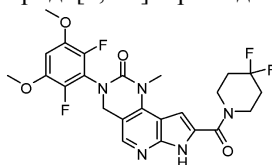
К перемешанному раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (207 мг, 0,495 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавили триэтиламин (210 мкл, 1,5 ммоль), затем бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (230 мг, 0,52 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, затем добавили 1-метилпиперазин (160 мкл, 1,5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, реакционную смесь разбавили MeOH, затем очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта (200 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{27}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 501,2; найдено 501,1.

Пример 41. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



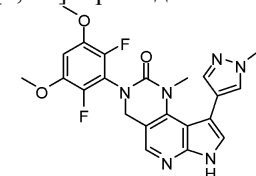
Это соединение получили по таким же приемам, как описаны для примера 40, стадия 3, используя морфолин вместо 1-метилпиперазина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{24}F_2N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 488,2; найдено: 488,2.

Пример 42. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

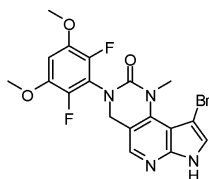


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 40, стадия 3, применяя 4,4-дифторпиперидина гидрохлорид вместо 1-метилпиперазина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{24}F_4N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 522,2; найдено: 522,1.

Пример 43. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-9-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

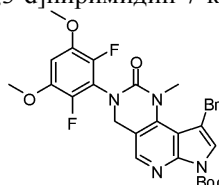


Стадия 1. 9-Бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (168,0 мг, 0,4488 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) по каплям добавили раствор *N*-бромсукцинимид (88 мг, 0,49 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,56 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию погасили водой и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенную органическую фазу промыли насыщенным соевым раствором, высушили над Na_2SO_4 . Растворители удалили под пониженным давлением с получением заданного соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 453,0; найдено: 453,1.

Стадия 2. трет-Бутил 9-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-7Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-карбоксилат

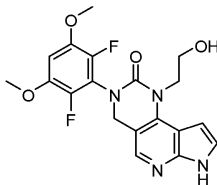


К перемешанному раствору 9-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (200 мг, 0,4 ммоль) в метилхлориде (3 мл) добавили ди-трет-бутилкарбонат (180 мг, 1,0 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (10,8 мг, 0,088 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, в это время анализ ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя 10% AcOEt в CH_2Cl_2 , с получением заданного соединения (170 мг, 70%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 553,1; найдено: 553,0.

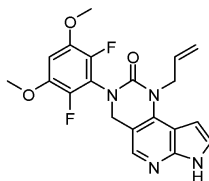
Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-9-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

Смесь трет-бутил 9-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-7Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-карбоксилата (35,0 мг, 0,063 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (26 мг, 0,13 ммоль), бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия (6 мг, 0,01 ммоль) в *N,N*-диизопропилэтиламина (33 мл, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (1,7 мл) и воде (0,2 мл) дегазировали, затем заполнили азотом. После перемешивания при 120°C в течение 2 ч, реакционную смесь отфильтровали и концентрировали до сухости. Остаток растворили в $\text{TfK}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток растворили в MeOH и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 455,2; найдено: 455,1.

Пример 44. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

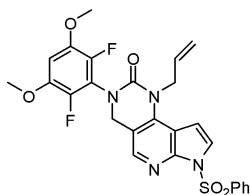


Стадия 1. 1-Аллил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



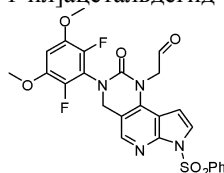
Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для синтеза примера 39, стадии 1-3, используя 4-(аллиламино)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиримидин-5-карбальдегид (полученный в соответствии с примером 1, стадия 1) вместо 4-(метиламино)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиримидин-5-карбальдегида. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 401,1; найдено: 401,1.

Стадия 2. 1-Аллил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



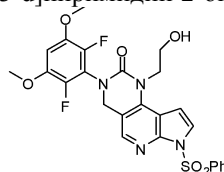
К раствору 1-аллил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (0,35 г, 0,89 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавили гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле, 0,053 г, 1,3 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин, затем добавили бензолсульфонилхлорид (0,14 мл, 1,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение еще 1 ч при 0°C. Смесь разбавили водой, а образовавшийся осадок собрали фильтрацией, затем промыли водой и высушили с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{23}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ *m/z*: 541,1; найдено: 541,1.

Стадия 3. [3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]ацетальдегид



К раствору 1-аллил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (120 мг, 0,22 ммоль) в трет-бутиловом спирте (2 мл) добавили *N*-метилморфолина *N*-оксид (28,6 мг, 0,244 ммоль) и воду (0,70 мл, 39 ммоль). К этому раствору затем добавили водный раствор тетраоксида осмия (0,070 мл, 0,011 ммоль, 4%). Через 3 ч добавили еще одну порцию *N*-метилморфолина *N*-оксида (28,6 мг, 0,244 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Раствор разбавили водой, экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, отфильтровали, затем концентрировали. Остаток растворили в ТГФ (1,7 мл)/воде (0,83 мл), а затем добавили периодат натрия (0,14 г, 0,66 ммоль), затем уксусную кислоту (0,0032 мл, 0,055 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали метиленхлоридом. Органический слой промыли насыщенным соевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя $EtOAc/CH_2Cl_2$ (от 0 до 20%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{21}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ *m/z*: 543,1; найдено: 543,1.

Стадия 4. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

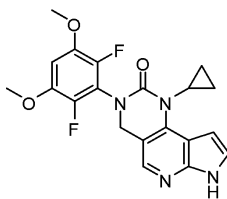


К раствору [3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]ацетальдегида (50,0 мг, 0,0922 ммоль) в метаноле (1,5 мл) добавили тетрагидроборат натрия (7,0 мг, 0,18 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, смесь разбавили метиленхлоридом, затем промыли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и насыщенным соевым раствором, а затем смесь высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{23}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ *m/z*: 545,1; найдено: 545,1.

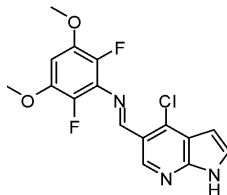
Стадия 5. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

6,0 М Гидроксид калия в воде (0,1 мл, 0,6 ммоль) добавили к раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (30,0 мг, 0,0551 ммоль) в ТГФ (0,6 мл), а затем смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ *m/z*: 405,1; найдено: 405,2. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$) δ 12,03 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,04 (t, $J=8,0$ Гц, 3H), 6,73 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,23 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,70 (t, $J=6,8$ Гц, 2H).

Пример 45. 1-Циклопропил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он

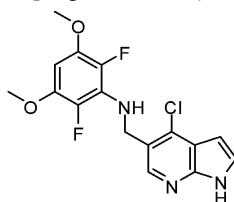


Стадия 1. N-[(1E)-(4-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин



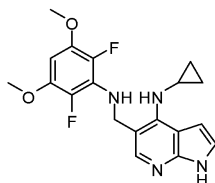
Смесь 4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбальдегида (5,00 г, 27,7 ммоль), 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (6,3 г, 33 ммоль) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (1,1 г, 5,8 ммоль) в толуоле (300 мл) нагревали до дефлегмации с азеотропным удалением воды через насадку Дина-Старка. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь концентрировали, а остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. N-[(4-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин



Неочищенный продукт стадии 1 растворили в тетрагидрофуране (300 мл) и охладили до 0°C, затем добавили LiAlH₄ (3,6 г, 96 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Затем реакцию погасили минимальным количеством воды и разбавили этилацетатом. Смесь отфильтровали через целит, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя метанолом в дихлорметане (0-5%), с получением заданного продукта (7,00 мг, 71,5%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₆H₁₅ClF₂N₃O₂ [M+H]⁺ m/z: 354,1; найдено 354,0.

Стадия 3. N-Циклопропил-5-{[(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-амин



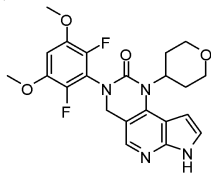
Смесь N-[(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (0,25 г, 0,71 ммоль), циклопропиламина (0,088 мл, 1,3 ммоль), ацетата палладия (16 мг, 0,071 ммоль), (R)-(+)-2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина (44 мг, 0,071 ммоль) и карбоната цезия (0,70 г, 2,1 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали, затем заполнили азотом. После перемешивания при 160°C в течение ночи, реакционную смесь разбавили этилацетатом, отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя MeOH в ДХМ (0-5%) с получением заданного продукта (0,17 г, 64%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₂₁F₂N₄O₂ [M+H]⁺ m/z: 375,2; найдено 375,1.

Стадия 4. 1-Циклопропил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он.

Трифосген (0,20 г, 0,6 ммоль) добавили к раствору N-циклопропил-5-{[(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-амин (0,17 г, 0,44 ммоль) и триэтиламина (590 мкл, 4,2 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавили 2н. NaOH (2,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили флэш-хроматографией на си-

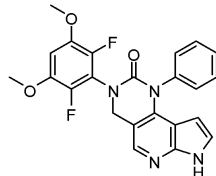
ликагелевой колонке, элюируя MeOH в ДХМ (0-5%) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 401,1; найдено 401,1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,97 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,03 (t, J= 8,2 Гц, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,38-3,28 (m, 1H), 1,13-1,03 (m, 2H), 0,70-0,62 (m, 2H).

Пример 46. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



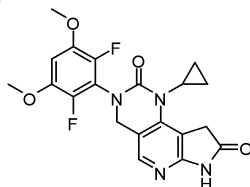
Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для примера 45, используя тетрагидро-2H-пиран-4-амин вместо циклопропиламина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 445,2; найдено 445,0. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,95 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,03 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,45-6,36 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,48-4,32 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,52-3,37 (m, 2H), 2,82-2,62 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H).

Пример 47. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-фенил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



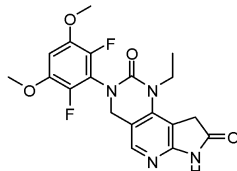
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 45, применяя анилин вместо циклопропиламина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 437,1; найдено 437,1. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,81 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,06 (t, J= 8,2 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,89 (s, 6H).

Пример 48. 1-Циклопропил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3,4,7,9-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион

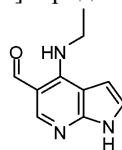


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 3 7, применяя 1-циклопропил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (пример 45) вместо 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 10) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 417,1; найдено 417,0. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,02 (t, J=8,2 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,14-3,00 (m, 1H), 1,08-0,94 (m, 2H), 0,69-0,58 (m, 2H).

Пример 49. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-3,4,7,9-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион



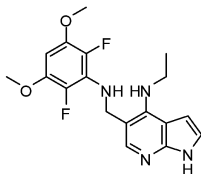
Стадия 1. 4-(Этиламино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегид



Смесь 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида (CAS № 958230-19-8, Lakestar Tech, серия: 124-132-29: 3,0 г, 17 ммоль) и этиламина (10 М в воде, 8,3 мл, 83 ммоль) в 2-

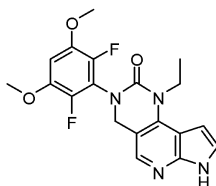
метоксиэтаноле (20 мл, 200 ммоль) нагревали до 130°C и перемешивали в течение ночи. Смесь охладили до комнатной температуры, затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток обработали 1н. раствором HCl (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Осадок собрали фильтрацией, затем промыли водой и высушили с получением заданного продукта (2,9 г, 92%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₀H₁₂N₃O [M+H]⁺ m/z: 190,1; найдено: 190,1.

Стадия 2. 5-[(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-N-этил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-амин



Смесь 4-(этиламино)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбальдегида (7,0 г, 37 ммоль), 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (9,1 г, 48 ммоль) и [(1S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2,2,1]гепт-1-ил]метансульфоновой кислоты (Aldrich, кат. № 21360: 2 г, 7 ммоль) в ксилолах (250 мл) нагревали до дефлегмации с азеотропным удалением воды с использованием насадки Дина-Старка в течение 2 дней, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Смесь охладили до комнатной температуры и удалили растворитель под пониженным давлением. Остаток растворили в тетрагидрофуране (500 мл), а затем медленно добавили 2,0 М тетрагидроалюминат лития в ТГФ (37 мл, 74 ммоль), а полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч, затем охладили до комнатной температуры. Реакцию погасили добавлением воды, 15% водного раствора NaOH и воды. Смесь отфильтровали и промыли ТГФ. Фильтрат концентрировали, а остаток промыли CH₂Cl₂, а затем отфильтровали с получением чистого продукта (11 г, 82%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₈H₂₁F₂N₄O₂ [M+H]⁺ m/z: 363,2; найдено: 363,1.

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

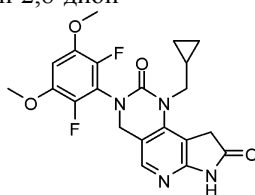


Раствор трифосгена (5,5 г, 18 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) медленно добавили к смеси 5-[(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-N-этил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-амин (5,6 г, 15 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C, а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь охладили до 0°C, а затем медленно добавили 1,0 М раствор гидроксида натрия в воде (100 мл, 100 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а образовавшийся осадок собрали фильтрацией, промыли водой, а затем высушили с получением первой партии очищенного заданного продукта. Органический слой в фильтрате отделили, а водный слой экстрагировали метиленхлоридом. Объединенный органический слой концентрировали, а остаток растерли с метиленхлоридом, затем отфильтровали и высушили с получением еще одной партии продукта (в общем 5,5 г, 92%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 389,1; найдено: 389,1.

Стадия 4. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло [3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион.

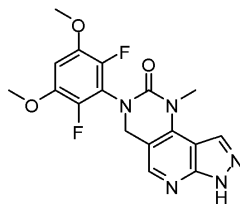
К смеси 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (3,0 г, 7,7 ммоль) в изопропиловом спирте (70 мл, 900 ммоль)/воде (7 мл, 400 ммоль) добавили трибромид пиридиния (11 г, 31 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, а затем добавили уксусную кислоту (10 мл, 200 ммоль) и цинк (5,05 г, 77,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем отфильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток растерли с водой (100 мл)/ AcCN (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собрали фильтрацией, затем высушили. Затем твердое вещество перемешивали с CH₂Cl₂/MeOH (100 мл/10 мл) в течение 30 мин, затем отфильтровали и высушили с получением чистого заданного продукта. Фильтрат концентрировали, а остаток перемешивали с AcCN/водой (40 мл/5 мл) при 40°C в течение 10 мин, затем отфильтровали и высушили с получением еще одной партии чистого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₉F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z: 405,1; найдено: 405,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,19 (t, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,88 (s, 6 H), 3,90 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,03(m, 1H), 7,83 (s, 1H), 11,01 (s, 1H) ppm.

Пример 50. 1-(Циклопропилметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2,8-дион

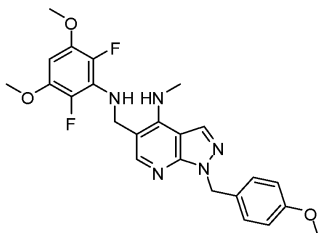


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для синтеза примера 49, применяя 4-(циклопропилметиламино)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбальдегид (полученный в соответствии с примером 7, стадия 1) вместо 4-(этиламино)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбальдегид. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 431,2; найдено: 431,1. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,04 (t, J=8,1 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,19-3,87 (m, 8H), 3,83 (d, J=6,6 Гц, 2H), 1,16-1,07 (m, 1H), 0,50-0,43 (m, 2H), 0,31-0,24 (m, 2H).

Пример 51. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он

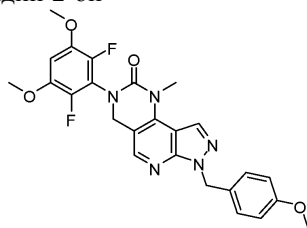


Стадия 1. 5-{[(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-1-(4-метоксибензил)-N-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-амин



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 39, стадии 1-2, из 1-(4-метоксибензил)-4-(метиламино)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбальдегида (полученного по такому же способу, как описан в WO 2007/134259). Неочищенную смесь очистили на флэш-колонке (MeOH/ДХМ, 3~20%) с получением указанного анилина в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 470,2; найдено 470,2.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(4-метоксибензил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он

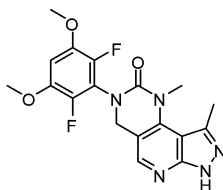


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 39, стадия 3. Продукт очистили с помощью флэш-колонки (EtOAc/гексаны, 30~80%) с получением указанной мочевины в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 496,2; найдено 496,1.

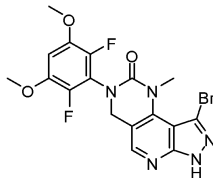
Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло [4',3':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он.

Раствор 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(4-метоксибензил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она (300 мг, 0,6 ммоль) в ТФК (4,0 мл) нагревали до 70°C в течение 2 ч. Раствор охладили до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{16}O_3N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z: 376,1; найдено 376,1. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 13,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,06 (t, J=8,2 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,66 (s, 3H).

Пример 52. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,9-диметил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.



Стадия 1. 9-Бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

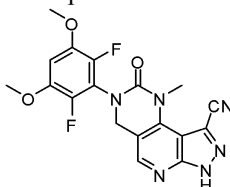


К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (250,0 мг, 0,6661 ммоль) в CH_3CN (6,0 мл) при 0°C добавили *N*-бромсукцинимид (150 мг, 0,86 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили с помощью колонки (MeOH/ДХМ, 3~30%), с получением продукта (300,0 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrO}_3\text{N}_5\text{F}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 454,0; найдено 454,1.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,9-диметил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

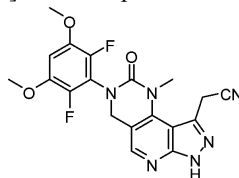
К раствору 9-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (80,0 мг, 0,176 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) добавили [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (20,0 мг, 0,0245 ммоль). К этому раствору добавили ZnMe_2 (0,50 мл, 2,0 М раствор в толуоле, 1,0 ммоль). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч, затем разбавили MeOH и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_5\text{F}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 390,1; найдено 390,1. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,22 (s, 1H), 7,03 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,55 (s, 3H), 2,67 ppm (s, 3H).

Пример 53. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-9-карбонитрил



К раствору 9-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (15,0 мг, 0,033 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) добавили цианид цинка (12,0 мг, 0,099 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (5,0 мг, 0,007 ммоль). Полученную смесь нагревали до 180°C в течение 1 ч, затем разбавили MeOH и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_6\text{F}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 401,1; найдено 401,1.

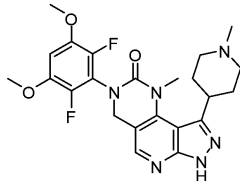
Пример 54. [3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-9-ил]ацетонитрил



К смеси (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфина) (3,3 мг, 0,0057 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (2,6 мг, 0,0029 ммоль), 9-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (13,0 мг, 0,0286 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,0 мл, 13 ммоль) под атмосферой азота добавили (триметилсил)ацетонитрил (12 мкл, 0,086 ммоль), затем дифторид цинка (5,9 мг, 0,057 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 4,5 ч в микроволновых условиях. Смесь разбавили MeOH и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_6\text{F}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 415,1; найдено 415,1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,82 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,04 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,80 (s,

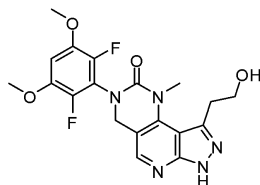
2H), 4,59 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,52 (s, 3H).

Пример 55. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Это соединение получили из 9-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридина, используя такие же приемы, как описаны для примера 39, стадии 7-8. Остаток очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{27}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 473,2; найдено 473,2.

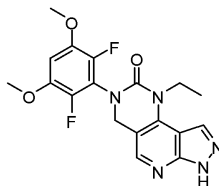
Пример 56. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (13,6 мг, 0,0881 ммоль), 9-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (20,0 мг, 0,0440 ммоль, [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (5,4 мг, 0,0066 ммоль) и карбоната калия (18,0 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (0,80 мл, 10, ммоль)/воде (0,20 мл, 11 ммоль) нагревали при 88°C. Через 1,5 ч реакцию погасили водой, экстрагировали ДХМ, высушили над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенную смесь очистили колоночной флэш-хроматографией (MeOH/ДХМ, 3~30%) с получением 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-9-винил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она.

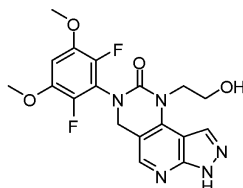
К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-9-винил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (17,0 мг, 0,036 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) добавили VN_3 -ТГФ (0,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем ее погасили с помощью NaOH (2н., 0,2 мл) и H_2O_2 (0,2 мл). Смесь разбавили MeOH и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{20}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 420,1; найдено 420,1.

Пример 57. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



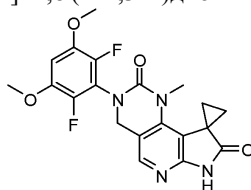
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 51. Остаток очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{18}O_3N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z: 390,1; найдено 390,1. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 13,71 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,06 (t, J=8,2 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,19 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,32 (t, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 58. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

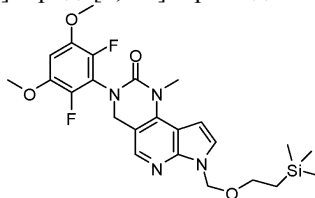


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 44. Остаток очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{18}O_4N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z: 406,1; найдено 406,1.

Пример 59. 3'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'-метил-4',7'-дигидроспиро[циклопропан-1,9'-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин]-2',8'(1'Н,3'Н)дион

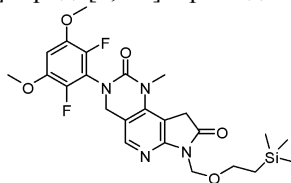


Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (0,10 г, 0,27 ммоль) в ДМФ (0,8 мл) добавили гидрид натрия (60 мас.% дисперсия в минеральном масле, 0,013 г, 0,32 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 20 мин. Затем добавили (триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,057 мл, 0,32 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при 0°C. Смесь разбавили этилацетатом, а затем промыли водой, насыщенным соевым раствором, высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Продукт выделили с помощью хроматографии, элюируя от 0 до 40% EtOAc/CH₂Cl₂. ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₃₁F₂N₄O₄Si (M+H)⁺ m/z: 505,2; найдено 505,2.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион

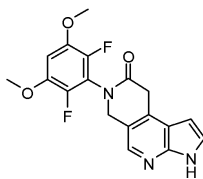


Трибромид пиридиния (0,299 г, 0,841 ммоль) добавили к смеси 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (0,12 г, 0,24 ммоль) в изопропиловом спирте (2 мл)/воде (0,12 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, а затем добавили уксусную кислоту (0,9 мл) и цинк (0,157 г, 2,40 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 ч, затем отфильтровали, а растворитель удалили. Остаток разбавили метиленхлоридом, а затем промыли насыщенным раствором NaHCO₃, водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄, затем отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили с помощью хроматографии, элюируя от 0 до 50% EtOAc/CH₂Cl₂. ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₃₁F₂N₄O₅Si (M+H)⁺ m/z: 521,2; найдено: 521,1.

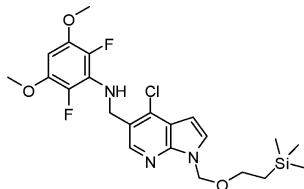
Стадия 3. 3'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'-метил-4',7'-дигидроспиро[циклопропан-1,9'-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин]-2',8'(1'Н,3'Н)дион.

Азот продували через раствор 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-диона (100,0 мг, 0,192 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) в течение 20 мин, затем добавили карбонат цезия (190 мг, 0,58 ммоль) и 1-бром-2-хлорэтан (48 мкл, 0,58 ммоль) под азотом. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, смесь отфильтровали, а затем удалили растворитель под пониженным давлением. Остаток растворили в CH₂Cl₂ (0,5 мл), а затем добавили ТФК (0,8 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Растворитель удалили, а остаток растворили в метаноле (2 мл), а затем добавили этилендиамин (0,15 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХ-МС рассчитано для C₂₀H₁₉F₂N₄O₄ (M+H)⁺ m/z: 417,1; найдено: 417,1. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,01 (t, J=8,1 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,14 (s, 3H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 2H).

Пример 60. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он.

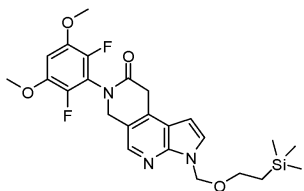


Стадия 1. N-[(4-Хлор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин



К раствору N-[(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (0,35 г, 0,99 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) добавили гидрид натрия (60 мас.% дисперсия в минеральном масле, 48 мг, 1,19 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин, затем добавили триметилсилилэтоксиметил-хлорид (0,210 мл, 1,19 ммоль) и перемешивали реакцию смесь в течение 1 ч при 0°C. Смесь разбавили этилацетатом, а затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток выделили с помощью хроматографии, элюируя от 0 до 10% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 484,2; найдено: 484,2.

Стадия 2. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



Получение этилмалоната калия.

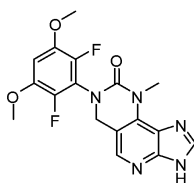
В 100-мл двухгорлую круглодонную колбу загрузили диэтилмалонат (22,0 ммоль), воду (20,5 ммоль) и этанол (20 мл), а затем реакцию смесь перемешивали при 40°C. По каплям добавили раствор трет-бутоксид калия (2,24 г, 20,0 ммоль) в этаноле (20 мл) за 30 мин. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 40°C до расходования исходного материала. Реакционную смесь концентрировали, затем добавили диэтиловый эфир (20 мл). Полученное твердое вещество собрали фильтрацией, последовательно промыли смесью 1:1 диэтилового эфира и этанола, затем диэтиловым эфиром. Твердое вещество высушили с получением калиевой соли.

Смесь N-[(4-хлор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (200,0 мг, 0,4132 ммоль), этилмалоната калия (140 мг, 0,83 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфина (5,8 мг, 0,012 ммоль) и димера π -аллилпалладия хлорида (14 мг, 0,037 ммоль) в мезитиле (2,0 мл) вакуумировали и повторно заполнили азотом 3 раза. Реакционную смесь перемешивали при 160°C в течение ночи. Смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали, затем промыли этилацетатом. Фильтрат концентрировали. Остаток очистили хроматографией, элюируя от 0 до 40% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 490,2; найдено: 490,2.

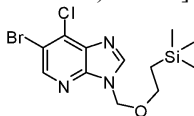
Стадия 3. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он.

Трифторуксусную кислоту (1,0 мл) добавили к раствору 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-она (60,0 мг, 0,122 ммоль) в метиле хлориде (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток растворили в метаноле (1,0 мл), затем добавили этилендиамин (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 360,1; найдено: 360,2. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,77 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,05 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,64-6,60 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,89 (s, 6H).

Пример 61. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-метил-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-имидазо[4',5':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-он.

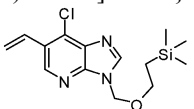


Стадия 1. 6-Бром-7-хлор-3-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин



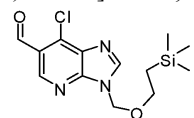
К раствору 6-бром-7-хлор-3Н-имидазо[4,5-б]пиридина (560 мг, 2,4 ммоль, PharmaBlock Inc., кат. № PB02862) в N,N-диметилформамиде (10 мл) частями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия NaH в минеральном масле, 125 мг, 3,13 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавили [β-(триметилсилил)этокси]метилхлорид (0,51 мл, 2,89 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при 0°C. Реакцию погасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя от 0 до 10% EtOAc/ДХМ, с получением заданного продукта (615 мг, 70%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₁₂H₁₈BrClN₃OSi [M+H]⁺ m/z: 362,0; найдено: 362,0.

Стадия 2. 7-Хлор-3-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-6-винил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин



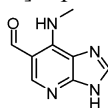
Раствор 6-бром-7-хлор-3-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3Н-имидазо[4,5-б]пиридина (615 мг, 1,70 ммоль), 4-метил-2,6-диоксо-8-винилтетрагидро[1,3,2]оксазабороло[2,3-б][1,3,2]оксазаборол-4-ия-8-ида (326 мг, 1,78 ммоль), карбоната калия (470 мг, 3,4 ммоль) и бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (Aldrich, кат. № 678740; 36 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл, 100 ммоль) и воде (1 мл, 60 ммоль) вакуумировали, затем заполнили азотом три раза. Полученную смесь нагревали до 95°C и перемешивали в течение 5 ч, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя от 0 до 10% EtOAc/ДХМ, с получением заданного продукта (454 мг, 86%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₁₄H₂₁ClN₃OSi [M+H]⁺ m/z: 310,1; найдено: 310,0.

Стадия 3. 7-Хлор-3-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-карбальдегид



К раствору 7-хлор-3-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-6-винил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридина (454 мг, 1,46 ммоль) в трет-бутиловом спирте (10 мл, 100 ммоль) и воде (2 мл, 100 ммоль) добавили N-метилморфолина N-оксид (257 мг, 2,20 ммоль), затем тетраоксид осмия (4 мас.% в воде, 0,46 мл, 0,073 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток растворили в тетрагидрофуране (11 мл, 140 мл) и воде (5,5 мл, 3,0E2 ммоль), затем охладили до 0°C. К этому раствору добавили периодат натрия (940 мг, 4,4 ммоль) и уксусную кислоту (21 мкл, 0,37 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч, реакционную смесь разбавили водой, затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя от 0 до 20% EtOAc/ДХМ, с получением заданного продукта (290 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₁₃H₁₉ClN₃O₂Si [M+H]⁺ m/z: 312,1; найдено: 312,0.

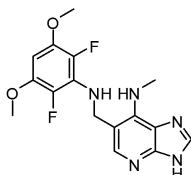
Стадия 4. 7-(Метиламино)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-карбальдегид



К раствору 7-хлор-3-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-карбальдегида (225 мг, 0,722 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (2 мл) добавили метиламин (33 мас.% в EtOH, 2 мл, 16 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в закрытой пробирке в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток растворили в 10 мл 0,5н. HCl и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Полученный белый осадок собрали фильтрацией, затем высушили.

Полученное выше твердое вещество растворили в 3 мл ДХМ и добавили 3 мл ТФК. Полученный прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем высушили in vacuo. Неочищенный продукт применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₈H₉N₄O [M+H]⁺ m/z: 177,1; найдено: 177,1.

Стадия 5. 6-{{(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)амино}метил}-N-метил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-7-амин

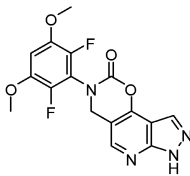


Смесь 7-(метиламино)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-карбальдегида (100 мг, 0,6 ммоль), 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (160 мг, 0,85 ммоль) и D-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты (40 мг, 0,2 ммоль) в толуоле (20 мл, 200 ммоль) нагревали до дефлегмации с азеотропным удалением воды с помощью насадки Дина-Старка. Смесь перегоняли в течение 24 ч, затем охладили до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворили в тетрагидрофуране (15 мл, 180 ммоль) и охладили до 0°C, затем частями добавили тетрагидроалюминат лития (75 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию погасили добавлением 0,1 мл воды, затем 0,1 мл 15% раствора NaOH, затем 0,3 мл воды. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем отфильтровали, фильтрат концентрировали, а остаток очистили с помощью колонки, элюируя от 0 до 10% MeOH/ДХМ, с получением заданного продукта (155 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₁₆H₁₈F₂N₅O₂ [M+H]⁺ m/z: 350,1; найдено: 350,0.

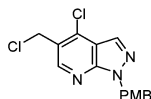
Стадия 6. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-метил-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-имидазо[4',5':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-он.

К раствору 6-{{(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино}метил}-N-метил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-7-амина (155 мг, 0,44 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл, 60 ммоль) добавили триэтиламин (0,31 мл, 2,2 ммоль), затем трифосген (140 мг, 0,49 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавили 5 мл 1н. водного раствора NaOH. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, смесь разбавили EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным солевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток растворили в MeOH и очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ACN/вода) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₁₇H₁₆F₂N₅O₃ [M+H]⁺ m/z: 376,1; найдено: 376,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,05 (t, J=8,2 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,85 (s, 3H).

Пример 62. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-4,7-дигидропиразоло[4',3':5,6]пиридо[3,4-e][1,3]оксазин-2(3H)-он

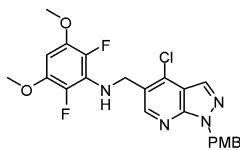


Стадия 1. 4-Хлор-5-(хлорметил)-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин



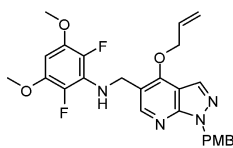
К перемешанному раствору [4-хлор-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил]метанола (2,70 г, 8,9 ммоль) (Lakestar Tech: серия № 123-017-22) в метиленхлориде (30 мл, 500 ммоль) последовательно добавили N,N-диизопропилэтиламин (3,10 мл, 17,8 ммоль) и метансульфонилхлорид (820 мкл, 11 ммоль) при 0°C. Через 15 мин реакционную смесь нагрели до комнатной температуры. Еще через 2 ч реакцию погасили насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, а затем концентрировали. Остаток (2,50 г) использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₅H₁₄Cl₂N₃O (M+H)⁺: m/z = 322,1; найдено: 322,1.

Стадия 2. N-{[4-Хлор-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил]метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин



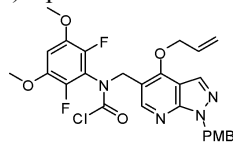
Перемешанную суспензию 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (0,88 г, 4,6 ммоль) и 4-хлор-5-(хлорметил)-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридина (1,00 г, 3,10 ммоль) в N,N-диизопропил-этиламин (15 мл) нагревали до 90°C. Через 8 ч летучие вещества удалили под пониженным давлением, а остаток очистили на флэш-колонке (элюируя 0-45% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества (1,02 г, 71%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{22}ClF_2N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 475,1; найдено: 475,1.

Стадия 3. N-{[4-(Аллилокси)-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил]метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин



К перемешанному раствору 2-пропен-1-ола (43 мкл, 0,63 ммоль) в N,N-диметилформамиде (9 мл, 100 ммоль) добавили гидрид натрия (60 мас.% в минеральном масле, 34 мг, 0,84 ммоль) при 0°C. Через 15 мин добавили N-{[4-хлор-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил] метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин (200 мг, 0,4 ммоль), а полученную смесь нагревали до 100°C. После перемешивания при 100°C в течение 30 мин, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и погасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , затем экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, а затем концентрировали. Остаток (0,2 г, 96%) использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{27}F_2N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 497,2; найдено: 497,1

Стадия 4. Хлорангидрид {[4-(аллилокси)-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил]метил}(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)карбаминовой кислоты

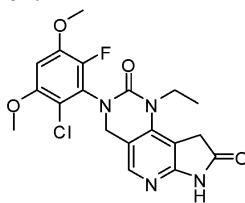


К перемешанному раствору N-{[4-(аллилокси)-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-5-ил]метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (150 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ (6 мл) последовательно добавили триэтиламин (84,2 мкл, 0,604 ммоль) и трифосген (134 мг, 0,453 ммоль) при комнатной температуре. Через 3 ч реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , затем экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, а затем концентрировали. Остаток (0,16 г, 95%) использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{25}ClF_2N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 559,2; найдено: 559,2.

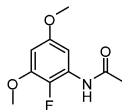
Стадия 5. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-4,7-дигидропиразоло[4',3':5,6]пиридо[3,4-е][1,3]оксазин-2(3Н)-он.

К перемешанному раствору неочищенного хлорангидрида {[4-(аллилокси)-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил]метил}(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)карбаминовой кислоты (0,16 г, 0,287 ммоль) в ТГФ (0,5 мл)/1-пропанол (3 мл, 40 ммоль) добавили тригидрат хлорида родия (7,95 мг, 0,0302 ммоль). Затем смесь нагревали до 90°C. Через 2 ч реакцию погасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , затем экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, а затем концентрировали. Остаток растворили в трифторуксусной кислоте (2 мл, 20 ммоль) и нагревали до 75°C в течение 1 ч. Затем удалили летучие вещества под пониженным давлением, а остаток очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (50 мг, 46%) в виде его ТФК соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{13}F_2N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 363,1; найдено: 363,1; ¹H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,41(s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,14 (t, J=10,0 Гц, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,92 (s, 6 H) ppm.

Пример 63. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион.

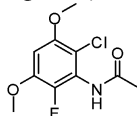


Стадия 1. N-(2-Фтор-3,5-диметоксифенил)ацетамид



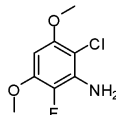
К раствору N-(3,5-диметоксифенил)ацетамида (14,8 г, 75,8 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) добавили 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октана дитетрафторборат (Alfa Aesar, кат. № L17003: 29 г, 81 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворили в этилацетате (AcOEt), затем промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , затем отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией, элюируя от 0 до 50% AcOEt в гексанах, с получением заданного продукта (7,8 г, 48%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 214,1; найдено 214,0.

Стадия 2. N-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)ацетамид



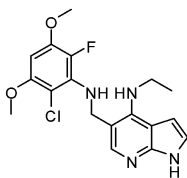
К раствору N-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)ацетамида (3,50 г, 16,4 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) по каплям добавили сульфурхлорид (1,3 мл, 16 ммоль) при 0°C. Полученный желтый раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Затем реакцию погасили, добавляя по каплям насыщенный раствор NaHCO_3 (25 мл). Осадок собрали фильтрацией, затем промыли водой и высушили с получением заданного продукта (3,0 г, 77%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClFNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 248,0; найдено 248,0.

Стадия 3. 2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксианилин



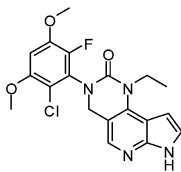
К раствору N-(2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)ацетамида (3,0 г, 12 ммоль) в этаноле (120 мл) добавили 2,0 М гидроксид калия в воде (60 мл). Полученный раствор нагревали с дефлегматором в течение ночи, затем охладили до комнатной температуры и концентрировали для удаления этанола. Осадок собрали фильтрацией, затем промыли водой и гексанами, затем высушили с получением продукта (1,44 г, 58%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClFNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 206,0; найдено 206,1.

Стадия 4. 5-{[(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-N-этил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



Смесь 4-(этиламино)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида (пример 49, стадия 1: 1,6 г, 8,3 ммоль), 2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксианилина (1,7 г, 8,3 ммоль) и [(1S)-7,7-диметил-2-оксобиицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфоновой кислоты (Aldrich, кат. № 21360: 0,6 г, 2 ммоль) в толуоле (200 мл, 2000 ммоль) нагревали до дефлегмации с азеотропным удалением воды с применением насадки Дина-Старка в течение 4 дней. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворили в тетрагидрофуране (40 мл), а затем по каплям добавили тетрагидроалюминат лития (0,78 г, 21 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч, затем охладили до комнатной температуры. Реакцию погасили добавлением воды (0,8 мл), 15% водного раствора NaOH (0,8 мл), затем воды (2,4 мл). Смесь отфильтровали и промыли ТГФ. Фильтрат концентрировали, а остаток очистили хроматографией, элюируя от 0 до 5% MeOH в CH_2Cl_2 , с получением заданного продукта (1,1 г, 35%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 379,1; найдено 379,1.

Стадия 5. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

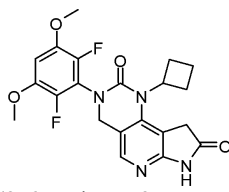


К смеси 5-{{(2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)амино}метил}-N-этил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин (1,55 г, 4,09 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C добавили триэтиламин (2,8 мл, 20 ммоль), затем раствор трифосгена (1,8 мл, 6,1 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем охладили до 0°C, а затем медленно добавили 1,0 М гидроксид натрия в воде (30 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, реакционную смесь затем экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой промыли насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили хроматографией, элюируя от 0 до 5% MeOH в CH₂Cl₂, с получением заданного продукта (1,1 г, 66%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₉ClFN₄O₃ (M+H)⁺ m/z: 405,1; найдено: 405,1.

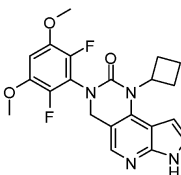
Стадия 6. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион.

К смеси 3-(2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (1,14 г, 2,82 ммоль) в изопропиловом спирте (10 мл, 100 ммоль) и воде (0,8 мл, 40 ммоль) добавили трибромид пиридиния (3,5 г, 9,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи, затем охладили до комнатной температуры и добавили уксусную кислоту (10 мл, 200 ммоль) и цинк (1,84 г, 28,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток растерли с водой, а осадок собрали фильтрацией, затем промыли водой. Твердое вещество очистили хроматографией, элюируя от 0 до 5% MeOH в CH₂Cl₂, с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₉ClFN₄O₄ (M+H)⁺ m/z: 421,1; найдено: 421,0. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,02 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,01 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,94-3,85 (m, 10 H), 1,19 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 64. 1-Циклобутил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион



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

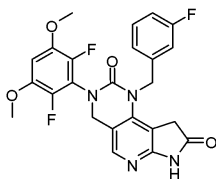


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 45, применяя циклобутиламин вместо циклопропиламина. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₁F₂N₄O₃ (M+H)⁺ m/z: 415,2; найдено: 415,1.

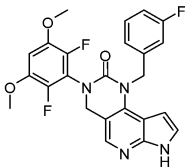
Стадия 2. 1-Циклобутил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион.

Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 63, стадия 6, применяя 1-циклобутил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он вместо 3-(2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₁F₂N₄O₄ (M+H)⁺ m/z: 431,2; найдено: 431,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,02 (t, J=8,2 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,80 (s, 2H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H).

Пример 65. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3-фторбензил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион



Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3-фторбензил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

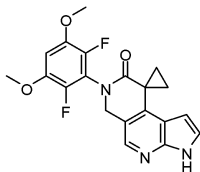


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 45, применяя 1-(3-фторфенил)метанамин вместо циклопропиламина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{20}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z : 469,1; найдено: 469,1.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3-фторбензил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион.

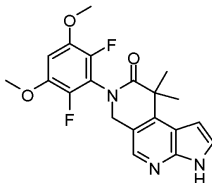
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 63, стадия 6, применяя 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3-фторбензил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он вместо 3-(2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{20}F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z : 485,1; найдено: 485,0. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,12-6,96 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,41 (s, 2H).

Пример 66. 7'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6',7'-дигидроспиро[циклопропан-1,9'-пирроло[2,3-c][2,7]нафтиридин]-8'(3'Н)-он



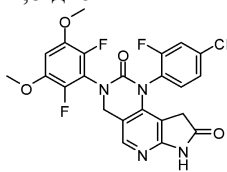
Азот продували через раствор 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-{[2-(триметилсилил)этоксигметил]-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-она (40 мг, 0,082 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,85 мл, 11 ммоль) в течение 20 мин, а затем добавили карбонат цезия (80 мг, 0,24 ммоль) и 1-бром-2-хлорэтан (20,3 мкл, 0,245 ммоль) под азотом. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, реакционную смесь отфильтровали, а затем концентрировали. Остаток растворили в CH_2Cl_2 (1 мл), а затем добавили ТФК (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь концентрировали, а остаток растворили в метаноле (2 мл), а затем добавили этилендиамин (0,15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{18}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z : 386,1; найдено: 386,1.

Пример 67. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он

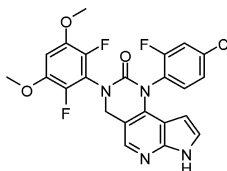


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 66, применяя метилиодид вместо 1-бром-2-хлорэтана. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{20}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z : 388,1; найдено: 388,0. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,82 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,07 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 1,72 (s, 6H).

Пример 68. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2,8-дион



Стадия 1. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

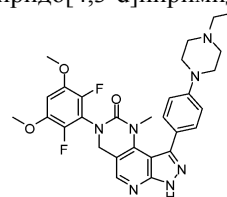


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 45, применяя 4-хлор-2-фторанилин вместо циклопропиламина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z : 489,1; найдено 489,0.

Стадия 2. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2,8-дион.

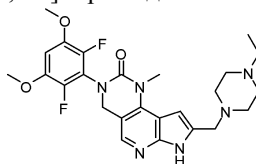
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 63, стадия 6, применяя 1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он вместо 3-(2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z : 505,1; найдено: 505,0. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73-7,62 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,06 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,93 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 4,76 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,88 (s, 6H), 2,58-2,34 (m, 2H).

Пример 69. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

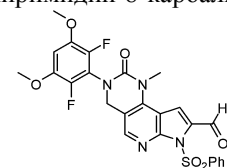


К раствору 9-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (30,0 мг, 0,066 ммоль) и 1-этил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазина (31,0 мг, 0,099 ммоль) в 1,4-диоксане (0,75 мл) и воде (0,25 мл) добавили карбонат калия (36,0 мг, 0,26 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (7,6 мг, 0,0066 ммоль). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 12 ч, затем разбавили MeOH и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2). ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{32}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z : 564,3; найдено 564,3. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 13,8 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,42 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,03 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,98 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,59 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 3,22-2,98 (m, 6H), 2,78 (s, 3H), 1,24 (t, $J=6,0$ Гц, 3H).

Пример 70. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



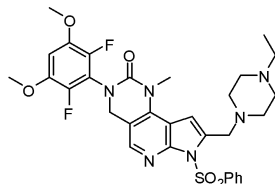
Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-8-карбальдегид



К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (пример 39, стадия 4: 885 мг, 1,72 ммоль) в тетра-

гидрофуране (20 мл), охлажденному до -78°C , добавили свежеприготовленный раствор диизопропиламида лития (LDA) (1 М в ТГФ, 2,6 мл). Полученную желтую суспензию перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавили раствор N,N-диметилформамида (2 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем погасили с помощью 1н. HCl. Затем реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя от 0 до 10% EtOAc в ДХМ, с получением заданного продукта (730 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 543,1; найдено 543,1.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

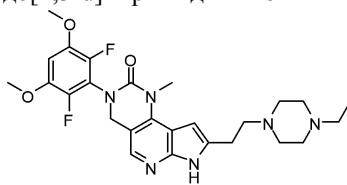


К раствору триацетоксиборгидрида натрия (680 мг, 3,2 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2,1 мл, 28 ммоль), охлажденному до 0°C , добавили 3 мл дихлорметана (ДХМ), затем добавили 1-этилпиперазин (580 мкл, 4,6 ммоль) с получением желтого раствора. Затем по каплям добавили раствор 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбальдегида (500 мг, 0,92 ммоль) в ДХМ (10 мл) за 5 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь вылили в насыщенный раствор NaHCO_3 , затем экстрагировали ДХМ. Затем органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором и высушили над Na_2SO_4 , и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя от 0 до 10% MeOH в ДХМ, с получением заданного продукта (590 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 641,2; найдено 641,2.

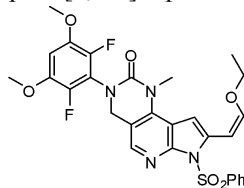
Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (590 мг, 0,92 ммоль) в 25 мл ТГФ добавили трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ, 4,6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем реакцию погасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ACN/ H_2O) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 501,2; найдено 501,2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,04 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,89 (s, 8H), 3,63 (s, 3H), 3,49 (br, 2H), 3,21-2,91 (m, 6H), 2,57 (br, 2H), 1,19 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 71. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



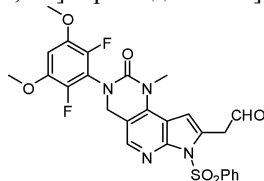
Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(Z)-2-этоксивинил]-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Колбу, содержащую смесь 8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (пример 39, стадия 5: 120 мг, 0,20 ммоль), 2-[(Z)-2-этоксивинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (Synthonix, кат. № E2791: 79 мг, 0,40 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (Aldrich, кат. № 379670: 20 мг, 0,02 ммоль) и карбонат калия (83 мг, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл, 60 ммоль) и воде (0,5 мл, 30 ммоль) вакуумировали, затем заполнили азотом три раза. Реакционную

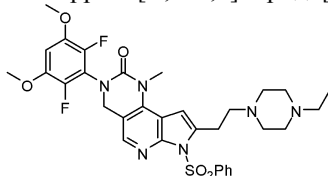
смесь перемешивали при 95°C в течение 1 ч, затем охладили до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя от 0 до 20% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта (106 мг, 91%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{27}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 585,2; найдено 585,1.

Стадия 2. [3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил]ацетальдегид



К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(Z)-2-этоксивинил]-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (97 мг, 0,16 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл, 100 ммоль) добавили 1,0 М раствор хлороводорода в воде (1,6 мл, 1,6 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, затем охладили до комнатной температуры и нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{23}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 557,1; найдено 557,1.

Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил]-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

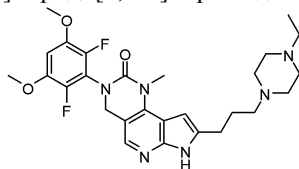


К раствору [3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил]ацетальдегида (30 мг, 0,054 ммоль) в метилхлориде (2 мл) добавили 1-этилпиперазин (21 мкл, 0,16 ммоль) в уксусной кислоте (100 мкл). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (35 мг, 0,16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь нейтрализовали насыщенным раствором Na_2CO_3 , затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли насыщенным соевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали. Остаток применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{37}F_2N_6O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 655,3; найдено 655,2.

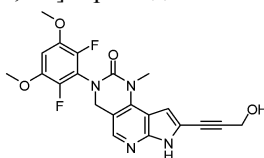
Стадия 4. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

Неочищенный продукт стадии 3 растворили в тетрагидрофуране (3 мл), затем добавили 1,0 М трет-бутоксид калия в ТГФ (0,20 мл, 0,20 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем разбавили MeOH и очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ACN/H_2O) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{33}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 515,3; найдено 515,2. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO$) δ 11,43 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,00 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,18 (br, 4H), 3,07 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,02-2,93 (m, 4H), 2,88 (br, 4H), 1,22 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 72. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)пропил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



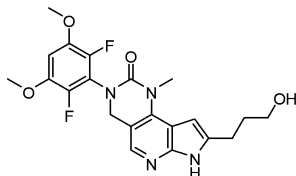
Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Колбу, содержащую смесь 8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-

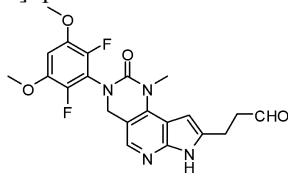
2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (40 мг, 0,088 ммоль), тетраakis(трифенил-фосфин)палладий(0) (10 мг, 0,009 ммоль) и йодид меди(I) (3 мг, 0,02 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл, 20 ммоль) вакуумировали, затем заполнили азотом. Затем добавили 2-пропин-1-ол (26 мл, 0,44 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (77 мкл, 0,44 ммоль). Полученный раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали, затем очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ACN/H₂O) с получением заданного продукта в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₁₉F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z: 429,1; найдено 429,1.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(3-гидроксипропил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



Продукт стадии 1 растворили в тетрагидрофуране (3 мл, 60 ммоль) и метаноле (3 мл, 100 ммоль), затем добавили палладий (10 мас.% на углеводе, 20 мг). Смесь перемешивали под водородом из баллона в течение 2 ч при комнатной температуре, затем отфильтровали через целит и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₃F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z: 433,2; найдено 433,2.

Стадия 3. 3-[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-8-ил]пропаналь

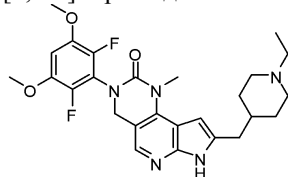


К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(3-гидроксипропил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (40, мг, 0,092 ммоль) в метилхлориде (5 мл, 80 ммоль) добавили периодинан Десс-Мартина (59 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакцию погасили насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным солевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₁F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z: 431,2; найдено 431,1.

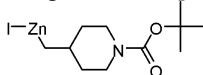
Стадия 4. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)пропил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

Неочищенный продукт стадии 3 растворили в метаноле (10 мл), затем добавили 1-этилпиперазин (59 мкл, 0,46 ммоль) и уксусную кислоту (100 мкл, 2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавили цианоборгидрид натрия (29 мг, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем реакцию погасили насыщенным раствором Na₂CO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным солевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток растворили в MeOH, затем очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ACN/H₂O) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₂₇H₃₅F₂N₆O₃ [M+H]⁺ m/z: 529,3; найдено 529,3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,00 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,09 (br, 4H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,87 (br, 4H), 2,80 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,19 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 73. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(1-этилпиперидин-4-ил)метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



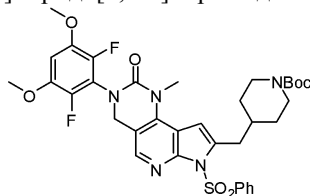
Стадия 1. {[1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]метил}(йод)цинк



К суспензии цинка (255 мг, 3,90 ммоль) и целита Р65 (50 мг) в *N,N*-диметилформамиде (0,6 мл, 8 ммоль) по каплям добавили 7:5 об./об. смесь (81 мкл) хлортриметилсилана:1,2-дибромэтана за 5 мин. Суспензию перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем по каплям добавили рас-

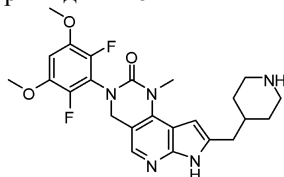
твор трет-бутил 4-(йодметил)пиперидин-1-карбоксилата (полученного с использованием опубликованных методик, описанных в WO 2007/030366: 976 мг, 3,00 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл, 19 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь нагревали при 65°C в течение 5 мин, затем охладили до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Смесь отфильтровали, а фильтрат применили непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2. трет-Бутил 4-{[3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил]метил} пиперидин-1-карбоксилат



Колбу, содержащую смесь 8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (163 мг, 0,275 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (22 мг, 0,027 ммоль), и йодид меди(I) (16 мг, 0,082 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл), вакуумировали, затем заполнили азотом. Добавили раствор из стадии 1 (0,82 мл), затем реакцию смесь снова вакуумировали и заполнили азотом. Полученную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение ночи. Смесь охладили до комнатной температуры, затем отфильтровали через целит и промыли EtOAc. Затем фильтрат промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя от 0 до 30% EtOAc в ДХМ, с получением заданного продукта (148 мг, 76%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₃₅H₄₀F₂N₅O₇S [M+H]⁺ m/z: 712,3; найдено 712,1.

Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

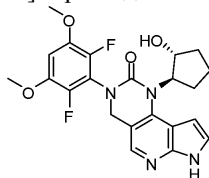


К раствору трет-бутил 4-{[3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил]метил} пиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,20 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл, 60 ммоль) добавили 1,0 М трет-бутоксид калия в ТГФ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NH₄Cl, затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором и высушили над Na₂SO₄, затем концентрировали. Остаток растворили в 2 мл ДХМ, затем добавили 2 мл ТФК. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток растворили в EtOAc, затем промыли насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором и высушили над Na₂SO₄, затем концентрировали с получением заданного продукта в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₂₈F₂N₅O₃ [M+H]⁺ m/z: 472,2; найдено 472,1.

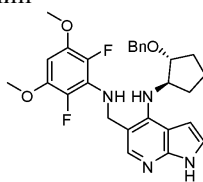
Стадия 4. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(1-этилпиперидин-4-ил)метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

К перемешанному раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (17 мг, 0,035 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавили 5,0 М ацетальдегид в ТГФ (35 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавили цианоборгидрид натрия (11 мг, 0,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ACN/H₂O) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₂₆H₃₂F₂N₅O₃ [M+H]⁺ m/z: 500,2; найдено 500,2.

Пример 74. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

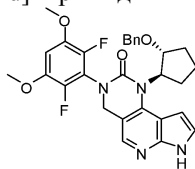


Стадия 1. N-[(1R,2R)-2-(Бензилокси)циклопентил]-5-[[2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



Смесь N-[(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (полученного так, как описано в примере 45, стадии 1 и 2: 100, мг, 0,283 ммоль), (1R,2R)-2-(бензилокси)циклопентанамина (Aldrich, кат. № 671533: 81,1 мг, 0,424 ммоль), ацетата палладия (6 мг, 0,03 ммоль), (R)-(+)-2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (20 мг, 0,03 ммоль) и карбоната цезия (280 мг, 0,85 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл, 40 ммоль) вакуумировали, затем заполнили азотом. Смесь нагревали до 160°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили EtOAc и отфильтровали, затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили флэш-хроматографией, элюируя от 0 до 5% MeOH в ДХМ, с получением заданного продукта (63 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{31}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 509,2; найдено 509,3.

Стадия 2. 1-[(1R,2R)-2-(Бензилокси)циклопентил]-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

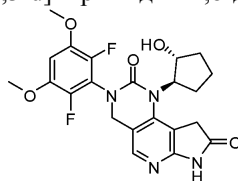


К раствору продукта стадии 1 в тетрагидрофуране (3 мл, 40 ммоль) добавили триэтиламин (90 мкл, 0,65 ммоль) и трифосген (56 мг, 0,19 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавили 3 мл 1н. раствора NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч, затем разбавили EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили флэш-хроматографией, элюируя от 0 до 5% MeOH в ДХМ, с получением заданного продукта в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{29}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 535,2; найдено 535,1.

Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

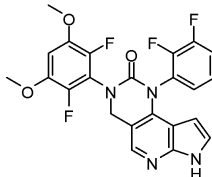
К раствору продукта стадии 2 в метаноле (5 мл) и тетрагидрофуране (5 мл) добавили палладий (10 мас.% на активированном угле, 20 мг) и несколько капель концентрированной HCl. Смесь перемешивали под водородом из баллона при комнатной температуре в течение 6 ч, затем отфильтровали через целит и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ACN/ H_2O) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 445,2; найдено 445,2. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,93 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,03 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 4,83 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,63 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,29-2,12 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,86-1,66 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 1H).

Пример 75. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-3,4,7,9-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион



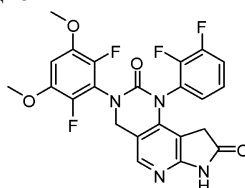
К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (пример 74: 8 мг, 0,02 ммоль) в изопропиловом спирте (5 мл) и воде (0,25 мл) добавили трибромид пиридиния (29 мг, 0,09 ммоль). Полученный желтый раствор нагревали до 30°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры, затем добавили цинк (24 мг, 0,37 ммоль) и уксусную кислоту (0,2 мл, 4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем отфильтровали и концентрировали. Остаток растворили в MeOH, затем очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ACN/ H_2O) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{23}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 461,2; найдено 461,2.

Пример 76. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,3-дифторфенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



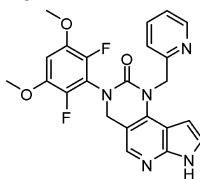
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 45, применяя 2,3-дифторанилин вместо циклопропиламина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{17}F_4N_4O_3$ ($M+H$)⁺ *m/z*: 473,1; найдено: 473,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,84 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77-7,65 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,07 (t, *J*=8,2 Гц, 1H), 5,15-4,85 (m, 2H), 4,48-4,42 (m, 1H), 3,90 (s, 6H).

Пример 77. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,3-дифторфенил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2,8-дион



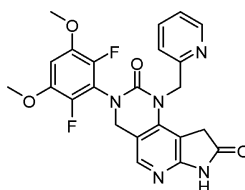
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 75, применяя 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,3-дифторфенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он (пример 76) вместо 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(1*R*,2*R*)-2-гидроксициклопентил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{17}F_4N_4O_4$ ($M+H$)⁺ *m/z*: 489,1; найдено: 489,0. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (q, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,48 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,36 (q, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,06 (t, *J*=8,1 Гц, 1H), 4,95 (d, *J*=14,0 Гц, 1H), 4,77 (d, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 6H), 2,55 (d, *J*=21,7 Гц, 1H), 2,35 (d, *J*=21,7 Гц, 1H).

Пример 78. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(пиридин-2-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



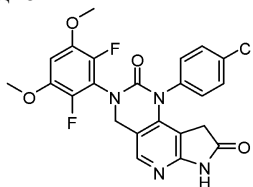
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 45, применяя 2-пиридинметанамин вместо циклопропиламина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{20}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ *m/z*: 452,2; найдено: 452,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,65 (s, 1H), 8,54 (d, *J*=4,2 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (td, *J*=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,17 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,04 (t, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,11-6,06 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,89 (s, 6H).

Пример 79. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(пиридин-2-илметил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2,8-дион

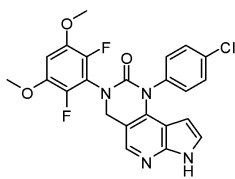


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 75, применяя 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(пиридин-2-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он (пример 78) вместо 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(1*R*,2*R*)-2-гидроксициклопентил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{20}F_2N_5O_4$ ($M+H$)⁺ *m/z*: 468,1; найдено: 468,1.

Пример 80. 1-(4-Хлорфенил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2,8-дион



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

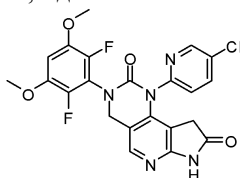


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 45, применяя п-хлоранилин вместо циклопропиламина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{18}ClF_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 471,1; найдено: 471,0.

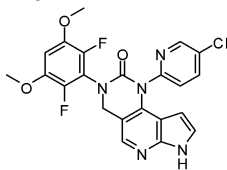
Стадия 2. 1-(4-Хлорфенил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион.

Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 75, применяя 1-(4-хлорфенил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он вместо 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{18}ClF_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 487,1; найдено: 487,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,05 (t, J=8,2 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 2,36 (s, 2H).

Пример 81. 1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион



Стадия 1. 1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

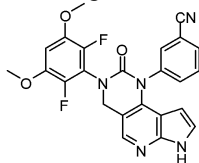


Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для примера 45, используя 2-амино-5-хлорпиридин вместо циклопропиламина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 472,1; найдено: 472,0.

Стадия 2. 1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион.

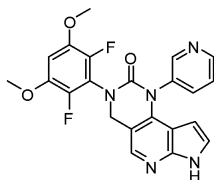
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 75, применяя 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он вместо 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она. ЖХ-МС, рассчитано для $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 488,1; найдено: 488,1.

Пример 82. 3-[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]бензонитрил



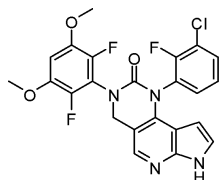
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 45, применяя 3-амино-бензонитрил вместо циклопропиламина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{18}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 462,1; найдено: 462,1.

Пример 83. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-пиридин-3-ил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



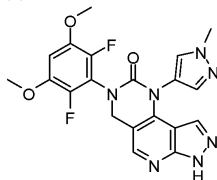
Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для примера 45, используя 3-пиридинамин вместо циклопропиламина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{18}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 438,1; найдено: 438,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,84 (s, 1H), 8,75-8,68 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,07 (t, J=8,2 Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,90 (s, 6H).

Пример 84. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он

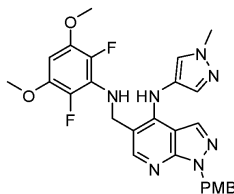


Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для примера 45, используя 3-хлор-2-фторанилин вместо циклопропиламина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 489,1; найдено: 489,0.

Пример 85. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он

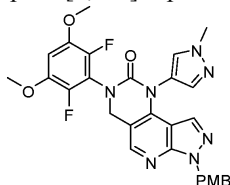


Стадия 1. 5-{[(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-1-(4-метоксибензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-амин



Емкость, содержащую смесь N-{[4-хлор-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил]метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (полученного так, как описано в примере 62, стадия 2: 100 мг, 0,2 ммоль), 1-метил-1Н-пиразол-4-амина (Astatech, кат. № CL4553: 31 мг, 0,32 ммоль), карбоната цезия (380 мг, 1,2 ммоль), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфина) (24 мг, 0,042 ммоль) и ацетата палладия (9,4 мг, 0,042 ммоль) в толуоле (3 мл) вакуумировали, затем заполнили азотом. Смесь перемешивали при 150°C в течение 1 ч, затем охладили до комнатной температуры и разбавили этилацетатом, промыли водой. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{28}F_2N_7O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 536,2; найдено: 536,2.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он

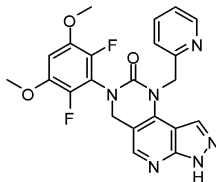


Неочищенный продукт стадии 1 растворили в тетрагидрофуране (3 мл, 40 ммоль) и охладили до 0°C, затем добавили трифосген (75 мг, 0,25 ммоль) и триэтиламин (150 мкл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{26}F_2N_7O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 562,2; найдено: 562,2.

Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он.

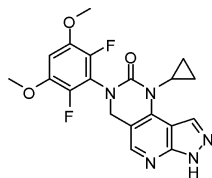
Продукт стадии 2 растворили в трифторуксусной кислоте (2 мл, 20 ммоль), а полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Затем его концентрировали, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ACN/H₂O) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₂₀H₁₈F₂N₇O₃ (M+H)⁺ m/z: 442,1; найдено: 442,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,07 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 6H).

Пример 86. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(пиридин-2-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



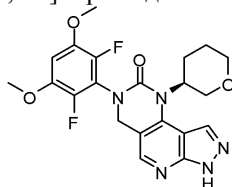
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 55, применяя 2-пиридинметанамин вместо 1-метил-1H-пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для C₂₂H₁₉F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 453,1; найдено: 453,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,61-8,55 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (td, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,06 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,89 (s, 6H).

Пример 87. 1-Циклопропил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



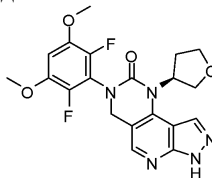
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 55, применяя циклопропиламин вместо 1-метил-1H-пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₈F₂N₅O₃ (M+H)⁺ m/z: 402,1; найдено: 402,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 13,58 (br, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,04 (t, J=8,2 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,38-3,29 (m, 1H), 1,19-1,12 (m, 2H), 0,73-0,66 (m, 2H).

Пример 88. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(3S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил]-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



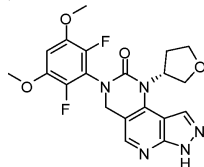
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя (3S)-тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлорид (J & W PharmLab, кат. № 20-1041S) вместо 1-метил-1H-пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₂F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z: 446,2; найдено: 446,1.

Пример 89. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для примера 55, используя (3S)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид (Advanced ChemBlocks, кат. № F4071) вместо 1-метил-1H-пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для C₂₀H₂₀F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z: 432,1; найдено: 432,2.

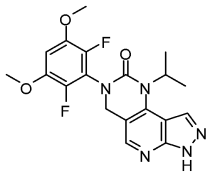
Пример 90. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 55, применяя (3R)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид (Advanced ChemBlocks, кат. № F4072) вместо 1-метил-1H-

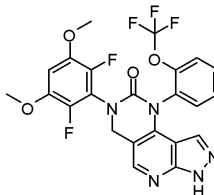
пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{20}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 432,1; найдено: 432,1.

Пример 91. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-изопропил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



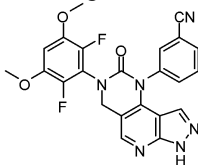
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 55, применяя 2-пропанамин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{20}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 404,2; найдено: 404,1.

Пример 92. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[2-(трифторметокси)фенил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



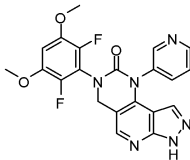
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 2-(трифторметокси)анилин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{17}F_5N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 522,1; найдено: 522,1.

Пример 93. 3-[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]бензонитрил



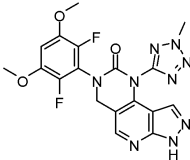
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 3-аминобензонитрил вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{17}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 463,1; найдено: 463,0.

Пример 94. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-пиридин-3-ил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



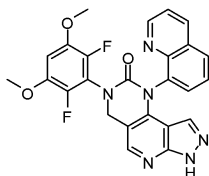
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 3-пиридинамин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{17}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 439,1; найдено: 439,2. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 13,68 (s, 1H), 8,80 (dd, J=4,8, 1,4 Гц, 1H), 8,76 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,90 (s, 6H).

Пример 95. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



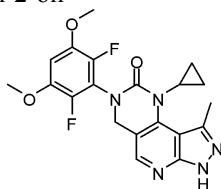
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 2-метил-2Н-тетразол-5-амин (Ark Pharm, кат. № АК-25219) вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{16}F_2N_9O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 444,1; найдено: 444,1. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 13,84 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,11 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,59 (s, 3H), 3,91 (s, 6H).

Пример 96. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-хинолин-8-ил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



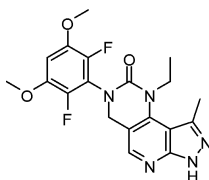
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 55, применяя 8-хинолинамин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{19}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 489,1; найдено: 489,2.

Пример 97. 1-Циклопропил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



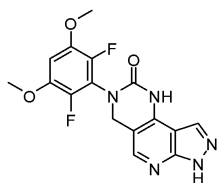
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 52, применяя 1-циклопропил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (пример 87) вместо 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{20}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 416,2; найдено: 416,1.

Пример 98. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-9-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

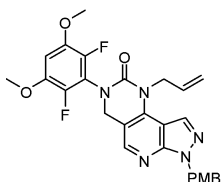


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 52, применяя 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (пример 57) вместо 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{20}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 404,2; найдено: 404,2. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 13,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,04 (t, J=8,1 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,13 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,88 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 1,21 (t, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 99. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

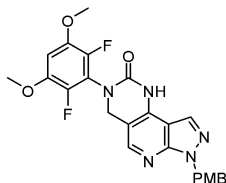


Стадия 1. 1-Аллил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(4-метоксибензил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 51, стадии 1 и 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{26}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 522,2; найдено: 522,2.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(4-метоксибензил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

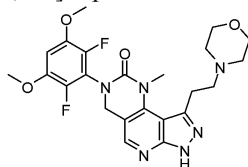


К раствору 1-аллил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(4-метоксибензил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (30,0 мг, 0,0575 ммоль) в этаноле (1,0 мл, 17 ммоль) и *N*-этилэтаниамине (1,0 мл, 9,7 ммоль) под азотом добавили 1,4-бис-(дифенилфосфино)бутан (7,6 мг, 0,017 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (16 мг, 0,017 ммоль). Полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 6 ч, затем концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 1 до 10% MeOH в ДХМ, с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₂₂F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z: 482,2; найдено: 482,2.

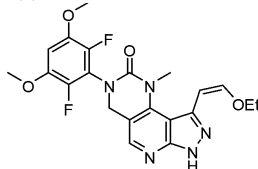
Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

Продукт стадии 2 растворили в ТФК (1 мл), затем нагревали до 75°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₁₆H₁₄F₂N₅O₃ (M+H)⁺ m/z: 362,1; найдено: 362,2.

Пример 100. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-9-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

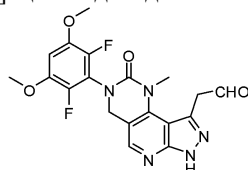


Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-[(*Z*)-2-этоксивинил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



Смесь 2-[(*Z*)-2-этоксивинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (157 мг, 0,792 ммоль), 9-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (180,0 мг, 0,3963 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (48 мг, 0,059 ммоль) и карбоната калия (160 мг, 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл)/воде (1,0 мл) нагревали при 88°C в течение 1,5 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, затем разбавили водой, экстрагировали ДХМ. Органический слой промыли насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили флэш-колонкой с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₂F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z: 446,2; найдено: 446,1.

Стадия 2. [3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-9-ил]ацетальдегид

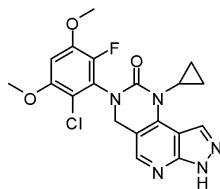


Продукт стадии 2 растворили в ацетоне (2 мл) и добавили десять капель концентрированной HCl. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем разбавили EtOAc и промыли насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

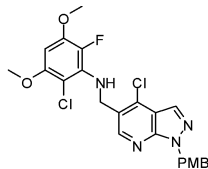
Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-9-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

К раствору продукта стадии 1 в MeOH добавили морфолин (3 экв.) и цианоборгидрид натрия (3 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₂₇F₂N₆O₄ (M+H)⁺ m/z: 489,2; найдено: 489,2. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,04 (t, J=8,2 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,07-3,97 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,77-3,46 (m, 11H), 3,30-3,13 (m, 2H).

Пример 101. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-циклопропил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



Стадия 1. 2-Хлор-N-{[4-хлор-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил]метил}-6-фтор-3,5-диметоксианилин

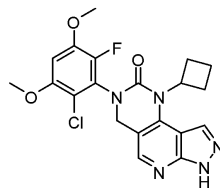


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 62, стадия 2, применяя 2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксианилин вместо 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{22}Cl_2FN_4O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 491,1; найдено: 491,1.

Стадия 2. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-циклопропил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

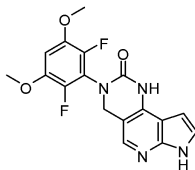
Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для примера 85, используя 2-хлор-N-{[4-хлор-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил]метил}-6-фтор-3,5-диметоксианилин вместо N-{[4-хлор-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил]метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина и циклопропиламин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин дигидрохлорида. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{18}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 418,1; найдено: 418,0.

Пример 102. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-циклобутил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



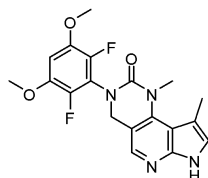
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 101, применяя циклобутиламин вместо циклопропиламина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{20}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 432,1; найдено: 432,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 13,63 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,01 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 2H).

Пример 103. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



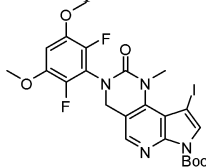
Смесь 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (пример 44, стадия 4: 52 мг, 0,095 ммоль) и 1,0 М трет-бутоксид калия в ТГФ (1,0 мл, 1,0 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток растворили в метаноле и добавили Pd/C (10%, 10 мг), и перемешивали реакционную смесь под водородом из баллона в течение 3 ч. Смесь отфильтровали, а фильтрат очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{15}F_2N_4O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 361,1; найдено: 361,1.

Пример 104. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,9-диметил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Стадия 1. трет-Бутил 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-йод-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-

7Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-7-карбоксилат

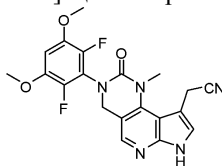


К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (пример 33: 0,99 г, 2,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл, 200 ммоль) добавили гидроксид калия (160 мг, 2,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавили йод (1,0 г, 4,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавили ди-трет-бутилдикарбонат (860 мг, 4,0 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (60 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавили EtOAc, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили с помощью колонки, элюируя от 0 до 10% AcOEt в CH_2Cl_2 . ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ (M+H)⁺ m/z: 601,1; найдено: 601,0.

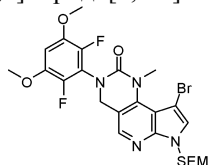
Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,9-диметил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

Смесь трет-бутил 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9-йод-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-7Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-7-карбоксилата (100,0 мг, 0,1666 ммоль), 2,0 М диметилцинк в толуоле (0,17 мл, 0,33 ммоль), бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия (5 мг, 0,01 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл, 60 ммоль) вакуумировали и заполнили азотом. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2,5 ч, затем охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат разбавили метанолом и очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (M+H)⁺ m/z: 389,1; найдено: 389,0. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,02 (t, J=8,1 Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,51 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Пример 105. [3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-9-ил]ацетонитрил



Стадия 1. 9-Бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



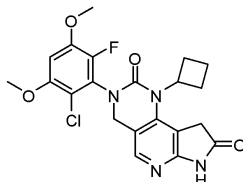
К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (пример 33: 400 мг, 1,07 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавили N-бромсукцинимид (210 мг, 1,2 ммоль). Полученный красный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию погасили водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промыли насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток растворили в ДМФ (5 мл) и охладили до 0°C, затем добавили NaN в минеральном масле (60 мас.%, 0,13 г, 3,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавили [β-(триметилсилил)этокси]метилхлорид (0,36 г, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавили водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 10% AcOEt в ДХМ, с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}$ (M+H)⁺ m/z: 583,1; найдено: 583,0.

Стадия 2. [3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-9-ил]ацетонитрил.

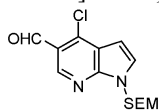
К смеси 9-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (60 мг, 0,10 ммоль), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфина) (1,2 мг, 0,002 ммоль), трис-(добензилиденацетон)дипалладия(0) (1,9 мг, 0,002 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавили (триметилсилил)ацетонитрил (17,6 мкл, 0,128 ммоль), затем дифторид цинка (8,50 мг, 0,0823 ммоль). Смесь вакуумировали, затем заполнили азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи, затем ох-

ладили до комнатной температуры и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток растворили в ДХМ (2 мл) и добавили ТФК (2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток растворили в MeOH, затем добавили этилендиамин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 414,1; найдено: 414,1.

Пример 106. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-циклобутил-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион

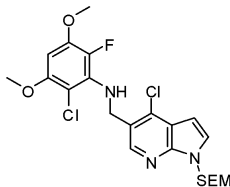


Стадия 1. 4-Хлор-1-{{2-(триметилсилил)этокс}метил}-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегид



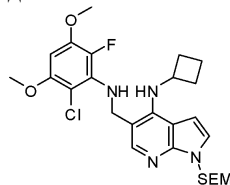
К раствору 4-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида (2,0 г, 11 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) частями добавили гидрид натрия (60 мас.% в минеральном масле, 580 мг, 14 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем по каплям добавили [β-(триметилсилил)этокс]метилхлорид (2,4 мл, 13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, затем погасили насыщенным раствором NH_4Cl . Затем смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промыли водой, насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 20% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта (2,3 г, 67%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 311,1; найдено: 311,0.

Стадия 2. 2-Хлор-N-[(4-хлор-1-{{2-(триметилсилил)этокс}метил}-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил]-6-фтор-3,5-диметоксианилин



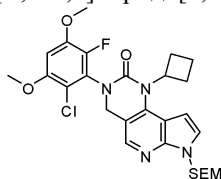
К раствору триацетоксиборгидрида натрия (1,8 г, 8,8 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) при 0°C по каплям добавили раствор 4-хлор-1-{{2-(триметилсилил)этокс}метил}-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида (600 мг, 1,9 ммоль) и 2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксианилина (400,0 мг, 1,945 ммоль) в метиленхлориде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем вылили в ледяную воду и нейтрализовали с помощью NaHCO_3 . Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой промыли насыщенным соевым раствором, высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 5% AcOEt в CH_2Cl_2 , с получением заданного продукта (0,6 г, 60%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 500,1; найдено: 500,0.

Стадия 3. 5-{{(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)амино}метил}-N-циклобутил-1-{{2-(триметилсилил)этокс}метил}-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



Смесь 2-хлор-N-[(4-хлор-1-{{2-(триметилсилил)этокс}метил}-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил]-6-фтор-3,5-диметоксианилина (0,10 г, 0,20 ммоль), циклобутиламина (34 мкл, 0,40 ммоль), ацетата палладия (4,5 мг, 0,020 ммоль), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфина) (10 мг, 0,02 ммоль) и карбоната цезия ($2,0 \times 10^2$ мг, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл, 20 ммоль) вакуумировали, затем заполнили азотом. Смесь перемешивали при 160°C в течение ночи. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры, затем разбавили этилацетатом (20 мл), отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя MeOH в ДХМ (0-5%), с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{ClFN}_4\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 535,2; найдено: 535,1.

Стадия 4. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-циклобутил-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

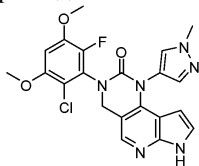


К раствору 5-{[(2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-N-циклобутил-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин (82 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавили триэтиламин (110 мкл, 0,76 ммоль), затем трифосген (68 мг, 0,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавили 1н. раствор NaOH (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₂₇H₃₅ClFN₄O₄Si (M+H)⁺ m/z: 561,2; найдено: 561,1.

Стадия 5. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-циклобутил-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион.

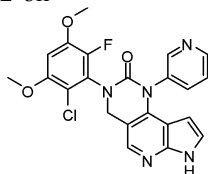
К смеси 3-(2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-циклобутил-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (82 мг, 0,15 ммоль) в изопропиловом спирте (0,6 мл) и воде (0,04 мл) добавили трибромид пиридиния (180 мг, 0,51 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 30°C в течение 2 ч, затем охладили до комнатной температуры и добавили уксусную кислоту (0,5 мл, 9 ммоль) и цинк (95 мг, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем отфильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток растворили в ДХМ (1 мл) и добавили ТФК (1 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток растворили в MeOH (2 мл), затем добавили этилендиамин (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₁ClFN₄O₄ (M+H)⁺ m/z: 447,1; найдено: 447,0.

Пример 107. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



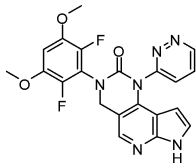
Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для примера 45, используя 2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксианилин вместо 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина на стадии 1 и 1-метил-1Н-пиразол-4-амин дигидрохлорид вместо циклопропиламина на стадии 3. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₁₉ClFN₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 457,1; найдено: 457,0.

Пример 108. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-пиридин-3-ил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



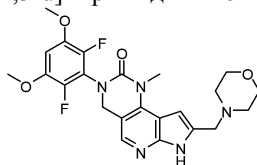
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 107, применяя 3-пиридинамин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин дигидрохлорида. ЖХ-МС рассчитано для C₂₂H₁₈ClFN₅O₃ (M+H)⁺ m/z: 454,1; найдено: 454,1.

Пример 109. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-пиридазин-3-ил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

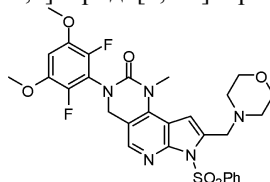


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 45, применяя пиридазин-3-амин вместо циклопропиламина на стадии 3. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₁₇F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 439,1; найдено: 439,2.

Пример 110. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



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

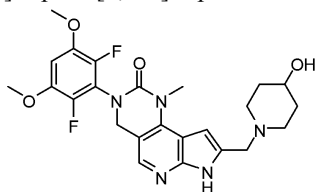


К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбальдегида (пример 70, стадия 1: 1,09 г, 2,01 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) добавили морфолин (880 мкл, 10, ммоль), затем уксусную кислоту (1,0 мл, 18 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (1,3 г, 6,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена до заданного продукта. Реакцию погасили насыщенным раствором NaHCO_3 , затем экстрагировали ДХМ. Органические экстракты объединили, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 40% $\text{EtOAc}/\text{ДХМ}$, с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества (930 мг, 75%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z: 614,2; найдено: 614,0.

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

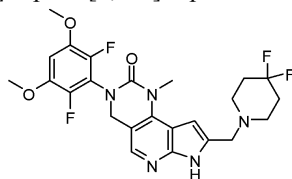
Продукт стадии 1 растворили в тетрагидрофуране (65 мл), затем добавили 1,0 М тетра-н-бутиламмония фторид в ТГФ (4,5 мл, 4,5 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1,5 ч, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена до заданного продукта. Смесь охладили до комнатной температуры, затем погасили водой и экстрагировали ДХМ. Собранные экстракты объединили, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$, с получением заданного продукта (649 мг, 68%), который дополнительно очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z: 474,2; найдено: 474,2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,03 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,81 (br, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,18 (br, 4H).

Пример 111. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 70, применяя 4-гидроксипиперидин вместо 1-этилпиперазина на стадии 2. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z: 488,2; найдено: 488,1.

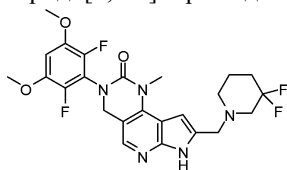
Пример 112. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 70, применяя 4,4-дифторпиперидина гидрохлорид вместо 1-этилпиперазина на стадии 2. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z: 508,2; найдено: 508,2.

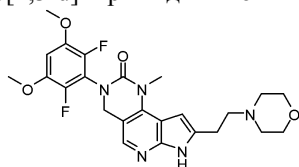
Пример 113. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]-1-метил-

1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

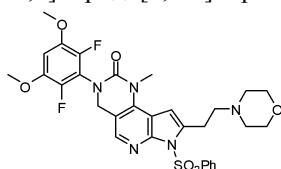


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 70, применяя 3,3-дифторпиперидина гидрохлорид вместо 1-этилпиперазина на стадии 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{26}F_4N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 508,2; найдено: 508,2.

Пример 114. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(2-морфолин-4-илэтил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

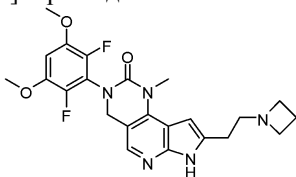


К раствору [3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил]ацетальдегида (пример 71, стадия 2: 522 мг, 0,938 ммоль) в метиленхлориде (25 мл, 390 ммоль) добавили морфолин (0,41 мл, 4,7 ммоль), затем уксусную кислоту (0,32 мл, 5,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (696 мг, 3,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена до заданного продукта. Смесь нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты промыли насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 50% EtOAc/ДХМ, затем от 0 до 10% MeOH/ДХМ, с получением заданного продукта (483 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{32}F_2N_5O_6S$ (M+H)⁺ m/z: 628,2; найдено: 628,0.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

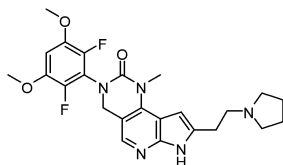
Продукт стадии 1 растворили в тетрагидрофуране (25 мл), затем добавили 1,0 М трет-бутоксид калия в ТГФ (2,3 мл, 2,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена до заданного продукта. Реакцию погасили насыщенным раствором NH_4Cl , затем экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 10% MeOH/ДХМ, с получением заданного продукта (258 мг, 56%) в виде белого твердого вещества, которое дополнительно очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 488,2; найдено: 488,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,88 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,04 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,57-3,46 (m, 4H), 3,22-3,09 (m, 4H).

Пример 115. 8-(2-Азетидин-1-илэтил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



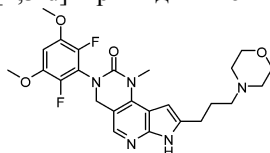
Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для примера 71, используя азетидина гидрохлорид вместо 1-этилпиперазина на стадии 3. ЖХ-МС, рассчитано для $C_{23}H_{26}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 458,2; найдено: 458,3.

Пример 116. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(2-пирролидин-1-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



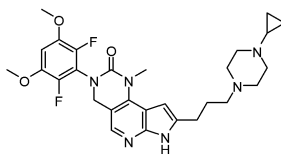
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 71, применяя пирролидин вместо 1-этилпиперазина на стадии 3. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{28}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 472,2; найдено: 472,3.

Пример 117. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(3-морфолин-4-илпропил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



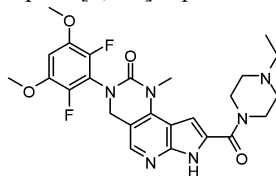
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 72, применяя морфолин вместо 1-этилпиперазина на стадии 4. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 502,2; найдено: 502,2.

Пример 118. 8-[3-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)пропил]-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



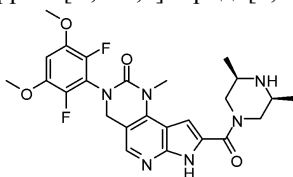
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 72, применяя 1-циклопропилпиперазина дигидрохлорид (Oakwood, кат. № 029229) вместо 1-этилпиперазина на стадии 4. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{35}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 541,3; найдено: 541,2.

Пример 119. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



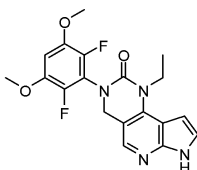
Это соединение получили с помощью таких же приемов, как описаны для примера 40, стадия 3, применяя 1-этилпиперазин вместо 1-метилпиперазина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{29}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 515,2; найдено: 515,2.

Пример 120. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



Это соединение получили с помощью таких же приемов, как описаны для примера 40, стадия 3, используя *trans*-2,6-диметилпиперазин (Aldrich, кат. № D179809) вместо 1-метилпиперазина. Очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{29}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 515,2; найдено: 515,1.

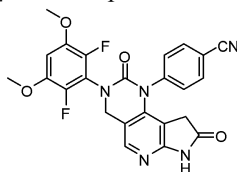
Пример 121. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



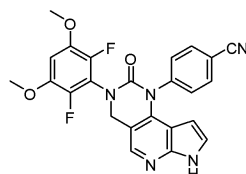
Это соединение получили так, как описано в примере 49, стадии 1-3. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 389,1; найдено: 389,1. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,86 (s, 1H), 7,99 (s, 1H),

7,52-7,46 (m, 1H), 7,04 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,67-6,62 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,18 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,34 (t, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 122. 4-[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2,8-диоксо-2,3,4,7,8,9-гексагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]бензонитрил



Стадия 1. 4-[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]бензонитрил

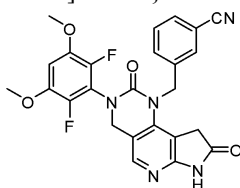


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 45, применяя 4-аминобензонитрил вместо циклопропиламина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{18}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 462,1; найдено: 462,0.

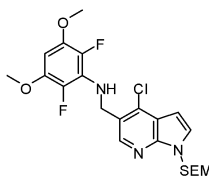
Стадия 2. 4-[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2,8-диоксо-2,3,4,7,8,9-гексагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]бензонитрил.

Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 75, применяя 4-[3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]бензонитрил (полученный на стадии 1) вместо 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{18}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 478,1; найдено: 478,0.

Пример 123. 3-{[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2,8-диоксо-2,3,4,7,8,9-гексагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил] метил} бензонитрил

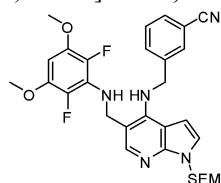


Стадия 1. N-[(4-Хлор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин



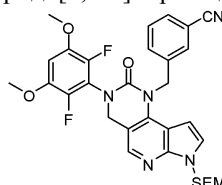
К раствору триацетоксиборгидрида натрия (6,2 г, 29 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10,0 мл, 1,30E2 ммоль) при 0°C добавили раствор 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (1,52 г, 8,03 ммоль) в метиленхлориде (10 мл), затем раствор 4-хлор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида (пример 106, стадия 1: 2,27 г, 7,30 ммоль) в метиленхлориде (40 мл, 700 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем вылили в холодный водный раствор NaHCO₃, а затем экстрагировали метиленхлоридом. Органическую фазу промыли насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией, элюируя от 0 до 40% EtOAc в ДХМ, с получением заданного продукта в виде желтого маслянистого вещества, которое затвердело при стоянии (3,32 г, 94%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{29}ClF_2N_3O_3Si$ [M+H]⁺ m/z: 484,2; найдено: 484,1.

Стадия 2. 3-{[(5-{[(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино]метил} бензонитрил



Смесь N-[(4-хлор-1-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (110 мг, 0,23 ммоль), 3-(аминометил)бензонитрила (45,0 мг, 0,341 ммоль), ацетата палладия (5,1 мг, 0,023 ммоль), (R)-(+)-2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (14 мг, 0,023 ммоль) и карбоната цезия (220 мг, 0,68 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл, 40 ммоль) вакуумировали, затем заполнили азотом. Полученную смесь перемешивали при 150°C в течение 2 ч, затем охладили до комнатной температуры и разбавили водой, и экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным солевым раствором, затем высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС, рассчитано для C₃₀H₃₆F₂N₅O₃Si (M+H)⁺ m/z: 580,3; найдено: 580,2.

Стадия 3. 3-[(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил)метил]бензонитрил



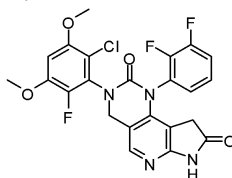
Неочищенный продукт стадии 2 растворили в тетрагидрофуране (5 мл, 60 ммоль), затем добавили триэтиламин (0,16 мл, 1,1 ммоль), затем трифосген (74 мг, 0,25 ммоль). Полученную коричневую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем реакцию погасили с помощью 3 мл 1N. раствора NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем экстрагировали EtOAc. Затем органический слой промыли водой, насыщенным солевым раствором и высушили над Na₂SO₄, и концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 50% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₁H₃₄F₂N₅O₄Si (M+H)⁺ m/z: 606,2; найдено: 606,3.

Стадия 4. 3-{[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2,8-диоксо-2,3,4,7,8,9-гексагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил)метил}бензонитрил.

К раствору 3-[(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил)метил]бензонитрила (60, мг, 0,099 ммоль) в изопропиловом спирте (5 мл, 60 ммоль) и воде (0,5 мл, 30 ммоль) добавили трибромид пиридиния (160 мг, 0,50 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при 35°C в течение 1 ч, затем охладили до комнатной температуры и добавили цинк (130 мг, 2,0 ммоль) и уксусную кислоту (0,11 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем отфильтровали и промыли MeOH/ДХМ. Фильтрат концентрировали и растерли остаток с водой, а белое твердое вещество собрали фильтрацией, затем промыли водой и высушили.

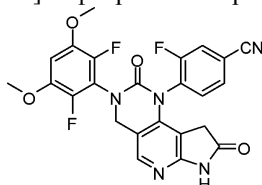
Полученное выше твердое вещество растворили в 2 мл ДХМ, затем добавили 2 мл ТФК. Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток растворили в 5 мл MeOH, затем добавили этилендиамин (0,33 мл, 5,0 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₂₅H₂₀F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z: 492,1; найдено: 492,1.

Пример 124. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,3-дифторфенил)-3,4,7,9-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2,8-дион



Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для примера 106, используя 2,3-дифторанилин вместо циклобутиламина на стадии 3. ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₁₇ClF₃N₄O₄ (M+H)⁺ m/z: 505,1; найдено: 505,0.

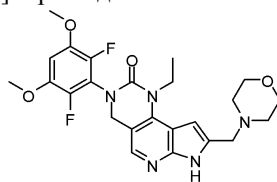
Пример 125. 4-[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2,8-диоксо-2,3,4,7,8,9-гексагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]-3-фторбензонитрил



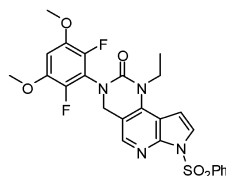
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 123, применяя 4-

амино-3-фторбензонитрил вместо 3-(аминометил)бензонитрила на стадии 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{17}F_3N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 496,1; найдено: 496,0.

Пример 126. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

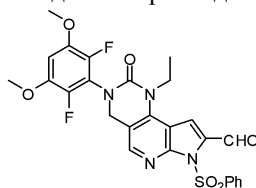


Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



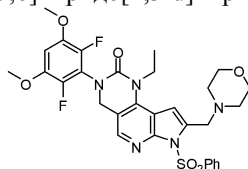
К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (пример 49, стадия 3: 900 мг, 2,32 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл), охлажденному до 0°C, добавили гидрид натрия (185 мг, 4,63 ммоль, 60 мас.% в минеральном масле). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавили бензолсульфонилхлорид (0,444 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена до заданного продукта. Реакцию погасили насыщенным раствором NH_4Cl и разбавили водой. Белый осадок собрали фильтрацией, затем промыли водой и гексанами, высушили с получением заданного продукта (1,2 г, 98%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{23}F_2N_4O_5S$ [M+H]⁺ m/z: 529,1; найдено: 529,1.

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



К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (1,75 г, 3,31 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) при -78°C добавили свежеприготовленный диизопропиламид лития (1 М в тетрагидрофуране (ТГФ), 3,48 мл, 3,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем медленно добавили N,N-диметилформамид (1,4 мл, 18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем погасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединили, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией, элюируя от 0 до 20% EtOAc в ДХМ, с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества (1,68 г, 91%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{23}F_2N_4O_6S$ (M+H)⁺ m/z: 557,1; найдено: 556,9.

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



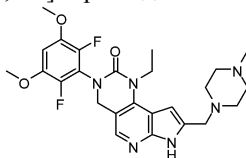
К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбальдегида (1,73 г, 3,11 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавили морфолин (0,95 мл, 11 ммоль), затем уксусную кислоту (2 мл, 30 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (2,3 г, 11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена до заданного продукта. Реакцию погасили насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали этилацетатом (EtOAc). Органические экстракты объединили, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над

Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией, элюируя от 0 до 40% EtOAc в ДХМ, с получением заданного продукта в виде желтого твердого вещества (1,85 г, 95%). ЖХ-МС рассчитано для C₃₀H₃₂F₂N₅O₆S (M+H)⁺ m/z: 628,2; найдено: 628,0.

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

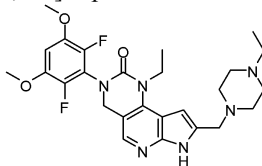
К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (1,5 г, 2,4 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавили тетра-н-бутиламмония фторид (1 М в ТГФ, 7,2 мл, 7,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч, затем охладили до комнатной температуры и погасили водой. Смесь экстрагировали дихлорметаном (ДХМ), а органические экстракты объединили, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией, элюируя от 0 до 10% MeOH в ДХМ, с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества, которое дополнительно очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/H₂O). ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₂₈F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z: 488,2; найдено: 488,0. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,09 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,05 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,17 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,97 (br, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,65 (br, 2H), 3,37 (br, 2H), 3,15 (br, 2H), 1,37 (t, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 127. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



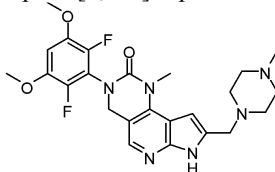
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 126, применяя 1-метилпиперазин вместо морфолина на стадии 3. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/H₂O). ЖХ-МС рассчитано для C₂₅H₃₁F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 501,2; найдено: 501,1.

Пример 128. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



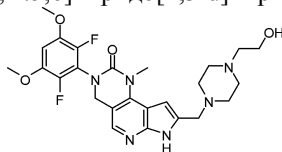
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 126, применяя 1-этилпиперазин вместо морфолина на стадии 3. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/H₂O). ЖХ-МС рассчитано для C₂₆H₃₃F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 515,3; найдено: 515,1.

Пример 129. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

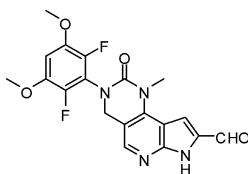


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 126, исходя из 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбальдегида (пример 70, стадия 1) и 1-метилпиперазина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/H₂O). ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₂₉F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 487,2; найдено: 487,1.

Пример 130. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбальдегид

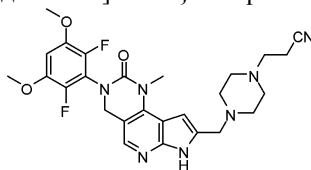


К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-карбальдегида (пример 70, стадия 1: 500 мг, 0,9 ммоль) в смеси тетрагидрофуране (25 мл), изопропилового спирта (2,5 мл) и воды (2,5 мл) добавили 6,0 М гидроксид калия в воде (1,54 мл, 9,24 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем нагрели до 40°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры и нейтрализовали 1н. раствором HCl, затем добавили насыщенный раствор NH₄Cl. Полученный светло-желтый осадок собрали фильтрацией и высушили с получением заданного продукта (350 мг, 90%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₇F₂N₄O₃ (M+H)⁺ m/z: 403,1; найдено: 402,9.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-{{4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил}метил}-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он.

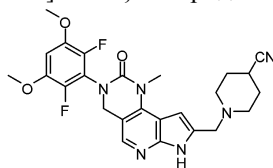
К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-карбальдегида (13 мг, 0,032 ммоль) в метиленхлориде (3 мл) добавили 1-пиперазинэтанол (20 мкл, 0,16 ммоль), затем уксусную кислоту (55 мкл, 0,97 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (40, мг, 0,19 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию погасили насыщенным раствором NaHCO₃, затем экстрагировали метиленхлоридом. Органические экстракты объединили, затем высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/H₂O) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₂₅H₃₁F₂N₆O₄ (M+H)⁺ m/z: 517,2; найдено: 517,1.

Пример 131. 3-(4-{{3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-ил}метил}пиперазин-1-ил)пропаннитрил



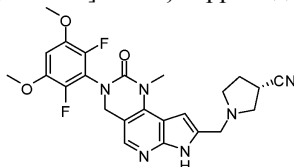
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 130, применяя 3-пиперазин-1-илпропаннитрил вместо 1-пиперазинэтанола на стадии 2. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/H₂O). ЖХ-МС рассчитано для C₂₆H₃₀F₂N₇O₃ (M+H)⁺ m/z: 526,2; найдено: 526,1.

Пример 132. 1-{{3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-ил}метил}пиперидин-4-карбонитрил



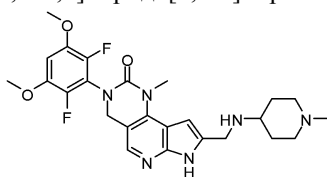
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 130, применяя пиперидин-4-карбонитрил вместо 1-пиперазинэтанола на стадии 2. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/H₂O). ЖХ-МС рассчитано для C₂₅H₂₇F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 497,2; найдено: 496,9.

Пример 133. (3S)-1-{{3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-ил}метил}пирролидин-3-карбонитрил



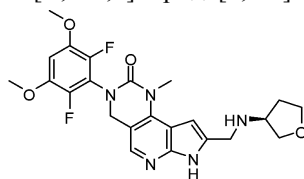
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 130, применяя (3S)-пирролидин-3-карбонитрила гидрохлорид вместо 1-пиперазинэтанола на стадии 2. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/H₂O). ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₂₅F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 483,2; найдено: 483,2.

Пример 134. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-{{(1-метилпиперидин-4-ил)амино}метил}-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



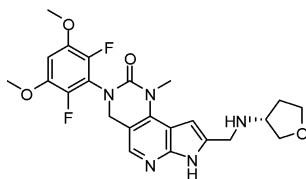
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 130, применяя 1-метилпиперидин-4-амин вместо 1-пиперазинэтанола на стадии 2. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/Н₂О). ЖХ-МС рассчитано для C₂₅H₃₁F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 501,2; найдено: 501,0.

Пример 135. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-{{(3S)-тетрагидрофуран-3-иламино}метил}-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



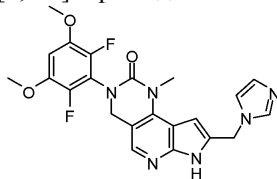
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 130, применяя (3S)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид вместо 1-пиперазинэтанола на стадии 2. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/Н₂О). ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₂₆F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z: 474,2; найдено: 474,0.

Пример 136. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-{{(3R)-тетрагидрофуран-3-иламино}метил}-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

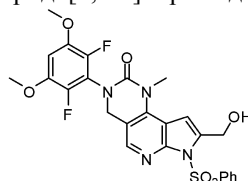


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 130, применяя (3R)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид вместо 1-пиперазинэтанола на стадии 2. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/Н₂О). ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₂₆F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z: 474,2; найдено: 474,2.

Пример 137. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(1Н-имидазол-1-илметил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

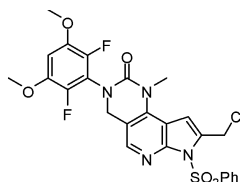


Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(гидроксиметил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



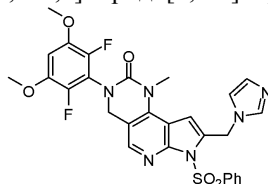
К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбальдегида (пример 70, стадия 1: 101 мг, 0,186 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), охлажденному до 0°С добавили тетрагидроборат натрия (21 мг, 0,56 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 2 ч и погасили водой, затем экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединили, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₂₅H₂₃F₂N₄O₆S (M+H)⁺ m/z: 545,1; найдено: 545,0.

Стадия 2. 8-(Хлорметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Неочищенный продукт стадии 1 растворили в метиленхлориде (5 мл) и охладили до 0°C, затем добавили N,N-диизопропилэтиламин (65 мкл, 0,37 ммоль), затем метансульфонилхлорид (19 мкл, 0,24 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию погасили водой, затем экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединили, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₂₅H₂₂ClF₂N₄O₅S (M+H)⁺ m/z: 563,1; найдено: 562,9.

Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(1H-имидазол-1-илметил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

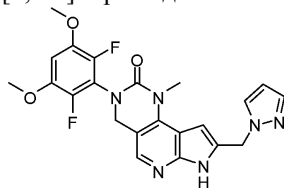


Смесь 8-(хлорметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (30, мг, 0,053 ммоль), 1H-имидазола (18 мг, 0,27 ммоль) и карбоната цезия (87 мг, 0,27 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена до заданного продукта. Смесь охладили до комнатной температуры и разбавили дихлорметаном, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄, затем концентрировали. Остаток применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₂₈H₂₅F₂N₆O₅S (M+H)⁺ m/z: 595,2; найдено: 595,2.

Стадия 4. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(1H-имидазол-1-илметил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

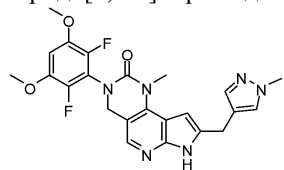
Неочищенный продукт стадии 3 растворили в тетрагидрофуране (3 мл), затем добавили 1,0 М тетра-н-бутиламмония фторид в ТГФ (0,27 мл, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена до заданного продукта. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, затем погасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты объединили, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄, затем концентрировали. Остаток растворили в MeOH, затем очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/Н₂O) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₂₂H₂₁F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 455,2; найдено: 455,1.

Пример 138. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1H-пиразол-1-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

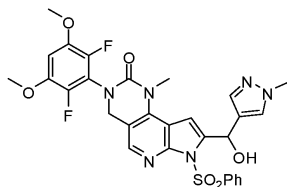


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 137, применяя 1H-пиразол вместо 1H-имидазола и перемешивая реакционную смесь при 80°C на стадии 3. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/Н₂O). ЖХ-МС рассчитано для C₂₂H₂₁F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 455,2; найдено: 454,9.

Пример 139. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



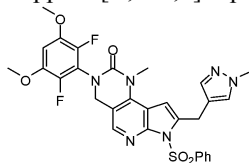
Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[гидрокси(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (70,0 мг, 0,136 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при -78°C добавили свежеприготовленный диизопропиламид лития (0,5 М в ТГФ, 0,3 мл, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавили раствор 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (45 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем реакцию погасили водой. Смесь нагрели до комнатной температуры, затем экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединили, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором.

Органический слой высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₂₉H₂₇F₂N₆O₆S (M+H)⁺ m/z: 625,2; найдено: 624,9.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

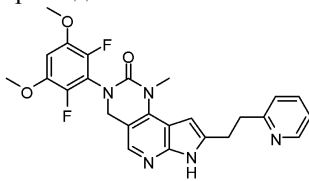


Емкость, содержащую смесь 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[гидрокси(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (неочищенный продукт стадии 1: 50 мг, 0,08 ммоль), 2,4-бис-(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетана (32 мг, 0,080 ммоль) и гексакарбонил молибдена (6 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) вакуумировали, затем заполнили азотом. Полученную смесь перемешивали при 190°C в течение 2 ч, затем охладили до комнатной температуры и погасили водой, затем экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединили, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄, затем концентрировали. Остаток применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₂₉H₂₇F₂N₆O₅S (M+H)⁺ m/z: 609,2; найдено: 609,0.

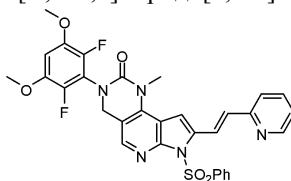
Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

Неочищенный продукт стадии 2 растворили в ТГФ (2 мл), затем добавили 1,0 М трет-бутоксид калия в ТГФ (0,40 мл, 0,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем разбавили MeOH и очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/H₂O). ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₂₃F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 469,2; найдено: 469,0.

Пример 140. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(2-пиридин-2-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



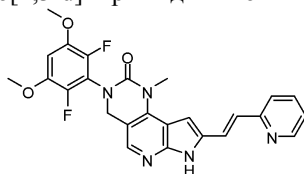
Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-8-[(Е)-2-пиридин-2-илвинил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



Емкость, содержащую смесь 8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (40,0 мг, 0,0674 ммоль), 2-винилпиридина (21 мг, 0,20 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (3 мг, 0,004 ммоль) и октагидрата гидроксида бария (42 мг, 0,13 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл, 20 ммоль), и несколько капель воды, вакуумировали, затем заполнили азотом. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч, затем охладили до ком-

натной температуры. Смесь разбавили водой, затем экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединили, затем промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 618,2; найдено: 617,9.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(E)-2-пиридин-2-илвинил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

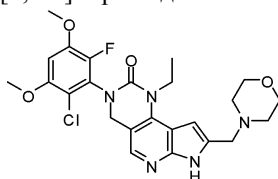


Неочищенный продукт стадии 1 растворили в ТГФ (2 мл), затем добавили 1,0 М тетра-н-бутиламмония фторид в ТГФ (674 мкл, 0,674 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, затем охладили до комнатной температуры и разбавили EtOAc. Смесь промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 478,2; найдено: 478,1.

Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(2-пиридин-2-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

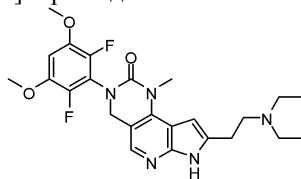
Неочищенный продукт стадии 2 растворили в MeOH (2 мл), затем добавили палладий (10 мас.% на активированном угле, 30 мг). Смесь перемешивали под водородом из баллона при комнатной температуре в течение 2 ч, затем отфильтровали и концентрировали. Остаток растворили в MeOH, затем очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/ H_2O). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 480,2; найдено: 480,0.

Пример 141. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



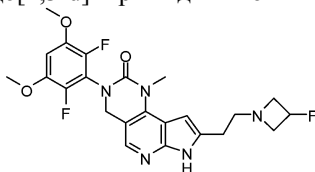
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 126, применяя 3-(2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (пример 63, стадия 5) вместо 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/ H_2O). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClFN}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 504,2; найдено: 504,0.

Пример 142. 8-[2-(Диэтиламино)этил]-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



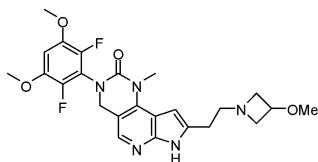
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 71, применяя диэтиламин вместо 1-этилпиперазина на стадии 3. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 474,2; найдено: 474,0.

Пример 143. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



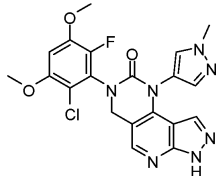
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 71, применяя 3-фторазетидина гидрохлорид вместо 1-этилпиперазина на стадии 3. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 476,2; найдено: 476,0.

Пример 144. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



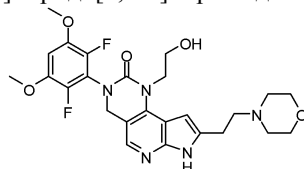
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 71, применяя 3-метоксиазетидина гидрохлорид вместо 1-этилпиперазина на стадии 3. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{28}F_2N_5O= (M+H)^+$ m/z: 488,2; найдено: 488,0.

Пример 145. 3-(2-Хлор-6-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

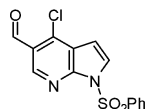


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 101, применяя 1-метил-1Н-пиразол-4-амин вместо циклопропиламина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{18}ClFN_7O_3 (M+H)^+$ m/z: 458,1; найдено: 457,9. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 13,56 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,04 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,91 (d, J=4,4 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

Пример 146. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

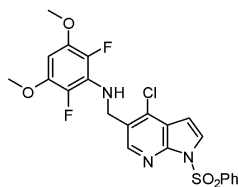


Стадия 1. 4-Хлор-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегид



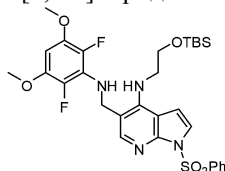
4-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегид (1,08 г, 6,00 ммоль) и карбонат цезия (3,91 г, 12,0 ммоль) растворили в N,N-диметилформамиде (10 мл), образовалась светло-желтая суспензия. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем по каплям добавили бензолсульфонилхлорид (1,53 мл, 12,0 ммоль). После завершения добавления получили ветло-розовую суспензию. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена до заданного продукта. Реакционную смесь разбавили водой. Твердое вещество собрали фильтрацией и промыли водой, затем высушили с получением белого твердого вещества (1,92 г, количественно), которое применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{10}ClN_2O_3S (M+H)^+$ m/z: 321,0; найдено: 320,9.

Стадия 2. N-{[4-Хлор-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил]метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 123, стадия 1, применяя 4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегид вместо 4-хлор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{19}ClF_2N_3O_4S (M+H)^+$ m/z: 494,1; найдено: 494,1.

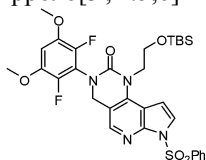
Стадия 3. N-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-{[(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]метил}-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



Емкость, содержащую смесь N-{[4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-

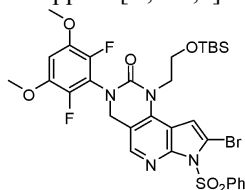
ил]метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (480 мг, 0,97 ммоль), 2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этанамин (337 мг, 1,92 ммоль), ацетата палладия (22 мг, 0,097 ммоль), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфина) (56 мг, 0,097 ммоль) и карбоната цезия (630 мг, 1,94 ммоль) в толуоле (10 мл) дегазировали, затем заполнили азотом. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена до заданного продукта. Смесь охладили до комнатной температуры, затем разбавили ДХМ и отфильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очистили с помощью колонки, элюируя от 0 до 30% EtOAc/ДХМ, с получением заданного продукта (625 мг, количественно). ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{39}F_2N_4O_5SSi$ ($M+H$)⁺ m/z: 633,2; найдено: 633,1.

Стадия 4. 1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



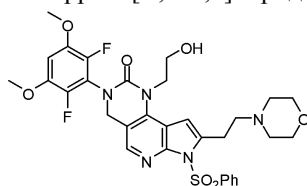
Продукт стадии 3 растворили в тетрагидрофуране (10 мл), затем добавили триэтиламин (0,70 мл, 5,0 ммоль), затем трифосген (290 мг, 0,97 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем реакцию погасили с помощью 10 мл 1н. раствора NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем экстрагировали EtOAc. Затем объединенный экстракт промыли водой, насыщенным соевым раствором и высушили над Na_2SO_4 , и концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 30% EtOAc/ДХМ, с получением заданного продукта (313 мг, 49%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{37}F_2N_4O_6SSi$ ($M+H$)⁺ m/z: 659,2; найдено: 659,2.

Стадия 5. 8-Бром-1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



К раствору 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (313 мг, 0,475 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) при -78°C добавили свежеприготовленный раствор диизопропиламина лития (1 М в ТГФ, 0,5 мл, 0,5 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавили раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (155 мг, 0,475 ммоль) в 1 мл ТГФ. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем погасили насыщенным раствором NH_4Cl . Смесь нагрели до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc. Затем объединенный экстракт промыли водой, насыщенным соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 20% EtOAc/ДХМ, с получением заданного продукта (320 мг, 91%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{36}BrF_2N_4O_6SSi$ ($M+H$)⁺ m/z: 737,1; найдено: 736,9.

Стадия 6. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-8-(2-морфолин-4-илэтил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



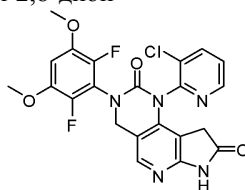
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 71, стадии 1-3, исходя из 8-бром-1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (продукт стадии 5) и морфолина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{34}F_2N_5O_7S$ ($M+H$)⁺ m/z: 658,2; найдено: 658,2.

Стадия 7. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-8-(2-морфолин-4-илэтил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (16 мг, 0,024 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавили 1,0 М тетра-н-бутиламмония фторид в ТГФ (120 мкл, 0,12 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при 50°C в течение 20 мин, в это время ЖХ-МС показал, что реакция завершена до заданного продукта. Смесь охладили до комнатной температуры, затем погасили несколькими каплями ТФК. Смесь разбавили MeOH, затем очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода) с получением продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано

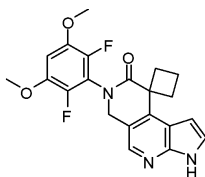
для $C_{25}H_{30}F_2N_5O_5$ ($M+H$)⁺ m/z: 518,2; найдено: 518,0.

Пример 147. 1-(3-Хлорпиридин-2-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3,4,7,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиридин-2,8-дион



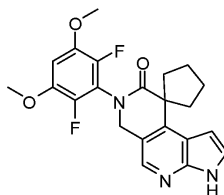
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 123, применяя 3-хлорпиридин-2-амин вместо 3-(аминометил)бензонитрила на стадии 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 488,1; найдено: 488,1.

Пример 148. 7'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6',7'-дигидроспиро[циклобутан-1,9'-пирроло[2,3-с][2,7]нафтиридин]-8'(3'Н)-он.



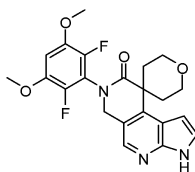
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 66, применяя 1,3-дибромпропан вместо 1-бром-2-хлорэтана. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{20}F_2N_3O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 400,1; найдено: 400,0.

Пример 149. 7'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6',7'-дигидроспиро[циклопентан-1,9'-пирроло[2,3-с][2,7]нафтиридин]-8'(3'Н)-он



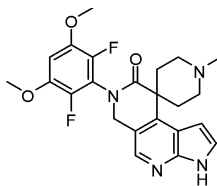
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 66, применяя 1,4-дибромбутан вместо 1-бром-2-хлорэтана. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{22}F_2N_3O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 414,2; найдено: 414,1.

Пример 150. 7'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2,3,5,6,6',7'-гексагидроспиро[пиран-4,9'-пирроло[2,3-с][2,7]нафтиридин]-8'(3'Н)-он

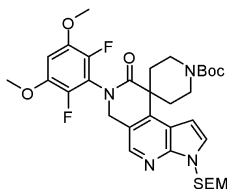


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 66, применяя бис-(2-бромэтиловый)эфир вместо 1-бром-2-хлорэтана. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{22}F_2N_3O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 430,2; найдено: 430,0.

Пример 151. 7'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-6',7'-дигидроспиро[пиперидин-4,9'-пирроло[2,3-с][2,7]нафтиридин]-8'(3'Н)-он

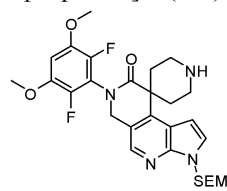


Стадия 1. трет-Бутил-7'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8'-оксо-3'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3',6',7',8'-тетрагидро-1Н-спиро[пиперидин-4,9'-пирроло[2,3-с][2,7]нафтиридин]-1-карбоксилат



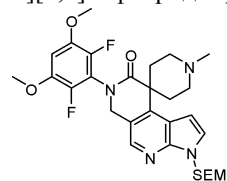
Азот продували через раствор 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-она (пример 60, стадия 2: 50,0 мг, 0,102 ммоль) в ДМФ (1,1 мл) в течение 10 мин, а затем добавили карбонат цезия (100,0 мг, 0,31 ммоль) и трет-бутил-бис-(2-хлорэтил)карбамат (0,0742 г, 0,306 ммоль) под азотом, а затем смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь отфильтровали, а затем концентрировали. Остаток применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{45}F_2N_4O_6Si$ (M+H)⁺ m/z: 659,3; найдено: 659,4.

Стадия 2. 7'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-6',7'-дигидро-спиро[пиперидин-4,9'-пирроло[2,3-с][2,7]нафтиридин]-8'(3'H)-он



К раствору трет-бутил-7'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8'-оксо-3'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3',6',7',8'-тетрагидро-1Н-спиро[пиперидин-4,9'-пирроло[2,3-с][2,7]нафтиридин]-1-карбоксилата (95,5 мг, 0,145 ммоль) (неочищенный продукт стадии 1) в метиленхлориде (0,5 мл) добавили хлороводород (4 М в 1,4-диоксане, 0,5 мл, 2 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем растворитель удалили под пониженным давлением, а остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{37}F_2N_4O_4Si$ (M+H)⁺ m/z: 559,3; найдено: 559,3.

Стадия 3. 7'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-6',7'-дигидро-спиро[пиперидин-4,9'-пирроло[2,3-с][2,7]нафтиридин]-8'(3'H)-он

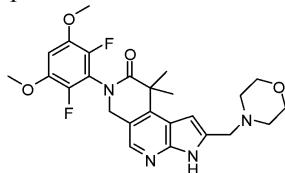


Смесь 7'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-{[2-(триметилсилил)этокси]-метил}-6',7'-дигидро-спиро[пиперидин-4,9'-пирроло[2,3-с][2,7]нафтиридин]-8'(3'H)-она (20,0 мг, 0,0358 ммоль) и формальдегида (9,0 М в воде, 12 мкл, 0,11 ммоль) в метиленхлориде (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, а затем добавили триацетоксисборгидрид натрия (23 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем разбавили метиленхлоридом и промыли 1н. раствором NaOH, водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{39}F_2N_4O_4Si$ (M+H)⁺ m/z: 573,3; найдено: 573,3.

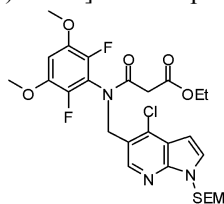
Стадия 4. 7'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-6',7'-дигидро-спиро[пиперидин-4,9'-пирроло[2,3-с][2,7]нафтиридин]-8'(3'H)-он.

К раствору 7'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-3'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-6',7'-дигидро-спиро[пиперидин-4,9'-пирроло[2,3-с][2,7]нафтиридин]-8'(3'H)-она (20,0 мг, 0,035 ммоль) в метиленхлориде (0,3 мл) добавили ТФК (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток растворили в метаноле (0,3 мл), а затем добавили этилендиамин (0,2 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч, затем охладили до комнатной температуры и очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{25}F_2N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z: 443,2; найдено: 443,2.

Пример 152. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-2-(морфолин-4-илметил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он

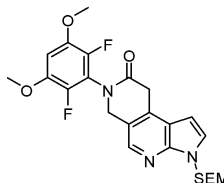


Стадия 1. Этил 3-[[4-хлор-1-{2-(триметилсилил)этоксидиметил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил]метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]-3-оксопропаноат



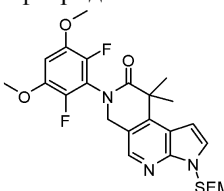
Смесь N-[(4-хлор-1-{2-(триметилсилил)этоксидиметил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (пример 123, стадия 1: 1,45 г, 3,00 ммоль) и триэтиламина (0,84 мл, 6,0 ммоль) в этилмалонате (5,0 мл, 33 ммоль) перемешивали при 165°C в течение 4 ч, затем охладили до комнатной температуры. Смесь концентрировали под пониженным давлением, затем очистили на колонке, элюируя от 0 до 40% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта (0,8 г, 44%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{35}ClF_2N_3O_6Si$ $(M+H)^+$ m/z: 598,2; найдено: 598,0.

Стадия 2. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



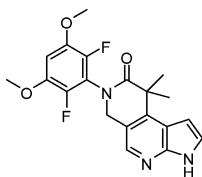
К раствору этил 3-[[4-хлор-1-{2-(триметилсилил)этоксидиметил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил]метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]-3-оксопропаноата (1,60 г, 2,68 ммоль) в толуоле (10 мл) добавили бис-(триметилсилил)амид натрия (589 мг, 3,21 ммоль) и перемешивали смесь в течение 15 мин при комнатной температуре под азотом. Затем добавили дибромбис(три-трет-бутилфосфино)дипалладий(I) (Aldrich, кат. № 677728: 62 мг, 0,080 ммоль) и вакуумировали смесь, затем заполнили азотом три раза. Затем реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение ночи. Смесь охладили до комнатной температуры, затем разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 40% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта (0,81 г, 62%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{30}F_2N_3O_4Si$ $[M+H]^+$ m/z: 490,2; найдено: 490,1.

Стадия 3. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-3-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



Азот продували через раствор 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-она (1,00 г, 2,04 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) в течение 20 мин, а затем добавили карбонат цезия (2,0 г, 6,1 ммоль) и метилиодид (509 мкл, 8,17 ммоль) под азотом. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь отфильтровали, а затем концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 40% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта (0,95 г, 90%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{34}F_2N_3O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z: 518,2; найдено: 518,2.

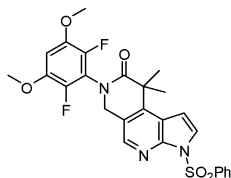
Стадия 4. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



К раствору 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-3-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-она (1,0 г, 1,9 ммоль) в метиленхлориде (4 мл) добавили трифторуксусную кислоту (4 мл, 50 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворили в метаноле (6 мл), а затем добавили этилендиамин (3 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч, затем охлади-

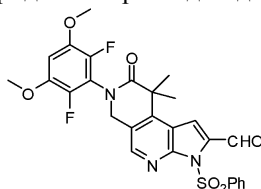
ли до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растерли с водой, а осадок собрали фильтрацией, затем промыли водой и высушили с получением заданного продукта (0,67 г, 90%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{20}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z : 388,1; найдено: 388,2.

Стадия 5. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-3-(фенилсульфонил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



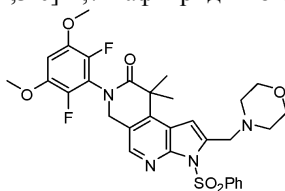
К раствору 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-она (0,070 г, 0,18 ммоль) в диметилформамиде (ДМФ) (1,0 мл) добавили гидрид натрия (0,0108 г, 0,271 ммоль) (60% дисперсия NaH в минеральном масле) при 0°C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. В это время добавили бензолсульфонилхлорид (25,4 мкл, 0,199 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при 0°C. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl , затем экстрагировали метиленхлоридом. Затем объединенный экстракт промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя этилацетатом в ДХМ (от 0 до 10%) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{24}F_2N_3O_5S$ $[M+H]^+$ m/z : 528,1; найдено 528,1.

Стадия 6. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-8-оксо-3-(фенилсульфонил)-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-2-карбальдегид



К раствору 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-3-(фенилсульфонил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-она (0,80 г, 1,5 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при -78°C добавили свежеприготовленный диизопропиламид лития (1 М в ТГФ, 2,3 мл, 2,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, а затем добавили N,N-диметилформамид (0,69 мл, 8,9 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем погасили водой и нагрели до комнатной температуры. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, а затем концентрировали. Смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{24}F_2N_3O_6S$ $(M+H)^+$ m/z : 556,1; найдено: 556,0.

Стадия 7. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-2-(морфолин-4-илметил)-3-(фенилсульфонил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



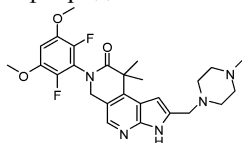
К раствору 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-8-оксо-3-(фенилсульфонил)-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-2-карбальдегида (0,50 г, 0,90 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (12 мл) добавили морфолин (0,47 мл, 5,4 ммоль), затем уксусную кислоту (0,15 мл, 2,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (570 мг, 2,7 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавили метиленхлоридом, затем промыли 1н. NaOH, водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и затем концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 20% EtOAc/ДХМ, с получением заданного продукта (0,40 г, 71%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{33}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z : 627,2; найдено 627,3.

Стадия 8. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-2-(морфолин-4-илметил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он

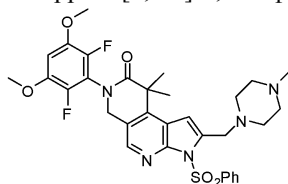
К смеси 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-2-(морфолин-4-илметил)-3-(фенилсульфонил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-она (0,48 г, 0,76 ммоль) в тетрагидрофуране (8,0 мл) добавили 1,0 М тетра-н-бутиламмония фторид в ТГФ (4,5 мл, 4,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч, затем охладили до комнатной температуры и погасили водой.

Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{29}F_2N_4O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 487,2; найдено: 487,0. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,81 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,06 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,81 (s, 4H), 3,17 (s, 4H), 1,75 (s, 6H).

Пример 153. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-2-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3,6,7,9-тетрагидро-8H-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



Стадия 1. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-2-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(фенилсульфонил)-3,6,7,9-тетрагидро-8H-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он

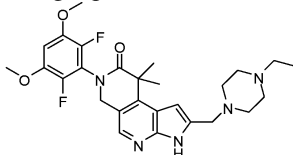


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 152, стадия 7, применяя N-метилпиперазин вместо морфолина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{36}F_2N_5O_5S$ ($M+H$)⁺ m/z: 640,2; найдено: 640,3.

Стадия 2. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-2-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3,6,7,9-тетрагидро-8H-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он.

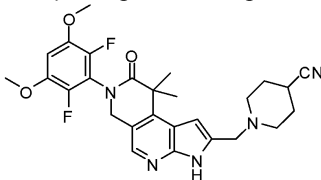
К раствору 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-2-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(фенилсульфонил)-3,6,7,9-тетрагидро-8H-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-она (25,0 мг) в ТГФ (1,0 мл) добавили 1 М ТВАФ в ТГФ (0,1 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин, затем охладили до комнатной температуры и очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{32}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 500,2; найдено: 500,0.

Пример 154. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-9,9-диметил-3,6,7,9-тетрагидро-8H-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



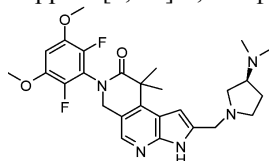
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 153, применяя N-этилпиперазин вместо N-метилпиперазина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 514,3; найдено: 514,0. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,92 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,08 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,51 (br, 2H), 3,24-3,08 (m, 4H), 3,03 (br, 2H), 2,57 (br, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,18 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 155. 1-{[7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-2-ил]метил}пиперидин-4-карбонитрил



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 153, применяя пиперидин-4-карбонитрил вместо N-метилпиперазина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{30}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 510,2; найдено: 510,0.

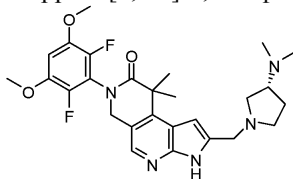
Пример 156. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-{[(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]метил}-9,9-диметил-3,6,7,9-тетрагидро-8H-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 153, применяя (3S)-N,N-диметилпирролидин-3-амин вместо N-метилпиперазина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$

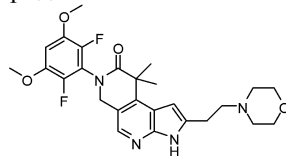
(M+H)⁺ m/z: 514,3; найдено: 514,1.

Пример 157. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-[(3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]метил]-9,9-диметил-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он

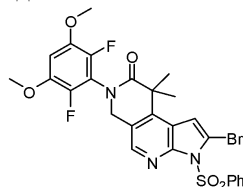


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 153, применяя (3S)-N,N-диметилпирролидин-3-амин вместо N-метилпиперазина. ЖХ-МС рассчитано для C₂₇H₃₄F₂N₅O₃ (M+H)⁺ m/z: 514,3; найдено: 514,1.

Пример 158. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он

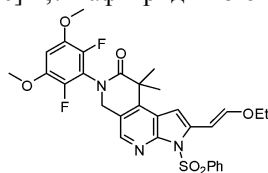


Стадия 1. 2-Бром-7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-3-(фенилсульфонил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



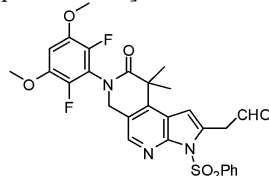
К раствору 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-3-(фенилсульфонил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-она (пример 152, стадия 5: 0,25 г, 0,47 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при -78°C добавили свежеприготовленный раствор диизопропиламида лития (1 М в ТГФ, 0,7 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавили раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (0,23 г, 0,71 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем погасили водой и нагрели до комнатной температуры. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный экстракт промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 10% EtOAc/ДХМ, с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₂₆H₂₃BrF₂N₃O₅S (M+H)⁺ m/z: 606,1; найдено: 605,8.

Стадия 2. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-[(Е)-2-этоксивинил]-9,9-диметил-3-(фенилсульфонил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



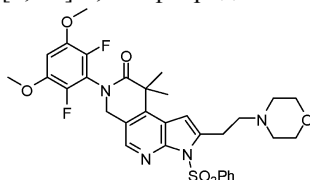
К смеси 2-бром-7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-3-(фенилсульфонил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-она (0,10 г, 0,16 ммоль), 2-[(Е)-2-этоксивинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (Aldrich, кат. № 731528: 0,033 г, 0,16 ммоль) и карбоната натрия (0,035 г, 0,33 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл, 10 ммоль) в воде (0,2 мл, 10 ммоль) добавили дихлор(бис{ди-трет-бутил[4-(диметиламино)фенил]фосфоранил})палладий (3,5 мг, 0,0049 ммоль). Смесь вакуумировали, затем повторно заполнили N₂ три раза. Затем реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение ночи, затем охладили до комнатной температуры и разбавили ДХМ. Смесь промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили на колонке, элюируя от 0 до 10% EtOAc/ДХМ, с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₀H₃₀F₂N₃O₆S (M+H)⁺ m/z: 598,2; найдено: 598,2.

Стадия 3. [7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-8-оксо-3-(фенилсульфонил)-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-2-ил]ацетальдегид



Продукт стадии 2 растворили в тетрагидрофуране (1,0 мл), а затем добавили концентрированную HCl (0,1 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавили метиленхлоридом, затем промыли насыщенным раствором NaHCO₃, водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₂₈H₂₆F₂N₃O₆S (M+H)⁺ m/z: 570,1; найдено: 570,0.

Стадия 4. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-3-(фенилсульфонил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он

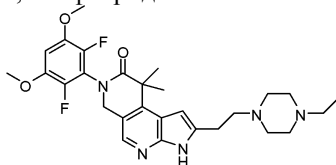


Смесь [7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-8-оксо-3-(фенилсульфонил)-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-2-ил]ацетальдегида (30,0 мг, 0,0527 ммоль), морфолина (0,06 мл, 0,7 ммоль) и уксусной кислоты (0,030 мл) в метиленхлориде (0,8 мл, 10 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (33 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором NaHCO₃, водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₃₂H₃₅F₂N₄O₆S (M+H)⁺ m/z: 641,2; найдено: 641,0.

Стадия 5. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он.

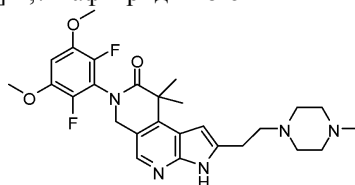
К раствору 7-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-3-(фенилсульфонил)-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-она (25,0 мг) в ТГФ (0,5 мл) добавили 1 М трет-бутоксид калия в ТГФ (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₂₆H₃₁F₂N₄O₄ (M+H)⁺ m/z: 501,2; найдено: 501,0.

Пример 159. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил]-9,9-диметил-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



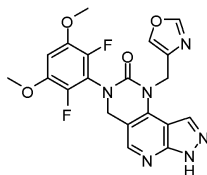
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 158, применяя N-этилпиперазин вместо морфолина на стадии 4. ЖХ-МС рассчитано для C₂₈H₃₆F₂N₅O₃ (M+H)⁺ m/z: 528,3; найдено: 528,0.

Пример 160. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-9,9-диметил-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 158, применяя N-метилпиперазин вместо морфолина на стадии 4. ЖХ-МС рассчитано для C₂₇H₃₄F₂N₅O₃ (M+H)⁺ m/z: 514,3; найдено: 514,0.

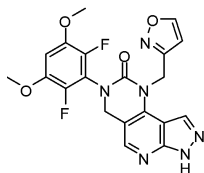
Пример 161. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(1,3-оксазол-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирозоло[4,3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 1-(1,3-оксазол-4-ил)метанамина гидрохлорид вместо 1-метил-1Н-пирозол-4-амина на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для C₂₀H₁₇F₂N₆O₄ (M+H)⁺

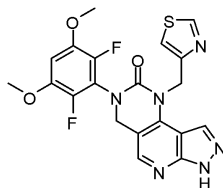
m/z: 443,1; найдено: 443,1.

Пример 162. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(изоксазол-3-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



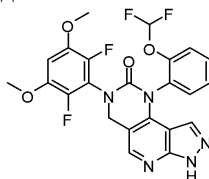
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 1-изоксазол-3-илметанамина гидрохлорид вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{17}F_2N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z: 443,1; найдено: 443,1.

Пример 163. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(1,3-тиазол-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



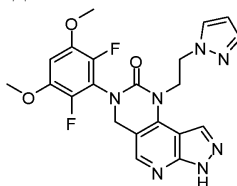
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 1-(1,3-тиазол-4-ил)метанамина гидрохлорид вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{17}F_2N_6O_3S$ (M+H)⁺ m/z: 459,1; найдено: 459,0.

Пример 164. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



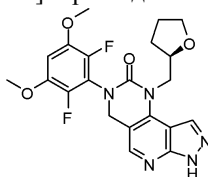
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 2-(дифторметокси)анилин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{18}F_4N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 504,1; найдено: 503,9.

Пример 165. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[2-(1Н-пиразол-1-ил)этил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 2-(1Н-пиразол-1-ил)этанамин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺ m/z: 456,2; найдено: 456,0.

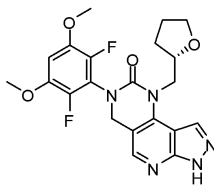
Пример 166. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 1-[(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамина вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 446,2; найдено: 445,9.

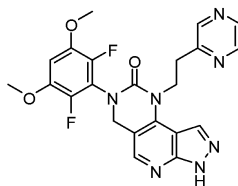
Пример 167. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1,3,4,7-

тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



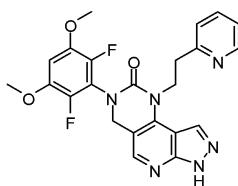
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амина на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 446,2; найдено: 446,0.

Пример 168. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-пиразин-2-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



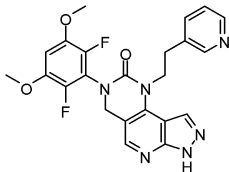
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 2-пиразин-2-илэтанамин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амина на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 10, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{20}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺ m/z: 468,2; найдено: 468,0.

Пример 169. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-пиридин-2-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



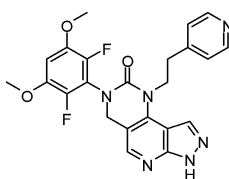
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 2-пиридин-этанамин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амина на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z: 467,2; найдено: 467,1.

Пример 170. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-пиридин-3-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



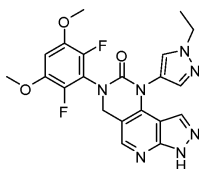
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 2-пиридин-3-илэтанамин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амина на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z: 467,2; найдено: 467,1.

Пример 171. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-пиридин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



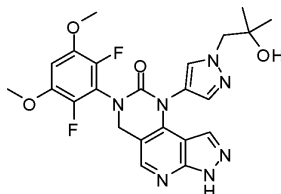
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 2-пиридин-4-илэтанамин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амина на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 10, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z: 467,2; найдено: 467,0.

Пример 172. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

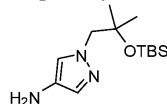


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 1-этил-1Н-пиразол-4-амин (Ark Pharm, кат. № АК-43711) вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺ m/z: 456,2; найдено: 456,2.

Пример 173. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Стадия 1. 1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-амин

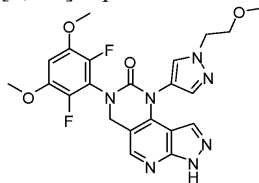


Смесь 4-нитро-1Н-пиразола (0,50 г, 4,4 ммоль), 2,2-диметил-оксирана (1,1 мл, 13 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ена (1,3 мл, 8,8 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток растворили в тетрагидрофуране (20 мл), затем добавили трет-бутилдиметилсилил хлорид (0,73 г, 4,9 ммоль), 1Н-имидазол (30 мг, 0,44 ммоль) и триэтиламин (2,5 мл, 18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , затем отфильтровали и концентрировали. Остаток растворили в метаноле (30 мл), затем добавили палладий (10 мас.% на углеороде, 110 мг, 0,10 ммоль). Суспензию перемешивали под атмосферой H_2 (из баллона) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта, который применили на следующей стадии без дополнительной очистки.

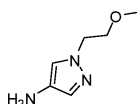
Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для примера 85, используя 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-амин (продукт стадии 1) вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{24}F_2N_7O_4$ (M+H)⁺ m/z: 500,2; найдено: 500,0.

Пример 174. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Стадия 1. 1-(2-Метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-амин



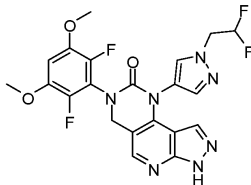
Смесь 4-нитро-1Н-пиразола (0,5 г, 4 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтана (0,84 мл, 8,8 ммоль) и карбоната калия (1,2 г, 8,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл, 100 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили водой, затем экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, затем концентрировали. Остаток растворили в метаноле (10 мл), затем добавили каталитическое количество палладия (10 мас.% на активированном углеороде). Суспензию перемешивали под H_2 из баллона при комнатной температуре в течение 2 ч, затем отфильтровали и кон-

центрировали. Остаток применили на следующей стадии без дополнительной очистки.

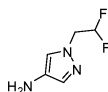
Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

Это соединение получили, используя такие же приемы, как описаны для примера 55, используя 1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-амин (продукт стадии 1) вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амина на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{22}F_2N_7O_4$ (M+H)⁺ m/z: 486,2; найдено: 486,2.

Пример 175. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Стадия 1. 1-(2,2-Дифторэтил)-1Н-пиразол-4-амин

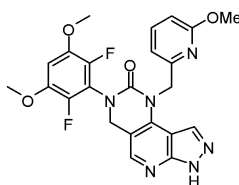


Смесь 4-нитро-1Н-пиразола (0,25 г, 2,2 ммоль), 1,1-дифтор-2-йодэтана (0,23 мл, 2,4 ммоль) и карбоната калия (0,61 г, 4,4 ммоль) в ацетонитриле (8 мл, 200 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили водой, затем экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄, затем концентрировали. Остаток растворили в метаноле (8 мл), затем добавили палладий (10 мас.% на активированном угле, 50 мг). Суспензию перемешивали под атмосферой H₂ (из баллона) при комнатной температуре в течение 2 ч, затем отфильтровали и концентрировали. Остаток применили на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

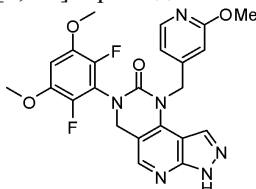
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-амин (продукт стадии 1) вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амина на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{18}F_4N_7O_3$ (M+H)⁺ m/z: 492,1; найдено: 492,0.

Пример 176. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(6-метоксипиридин-2-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



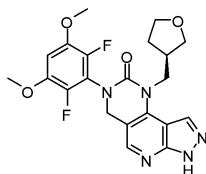
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 1-(6-метоксипиридин-2-ил)метанамин (Ark Pharm, кат. № АК-28243) вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амина на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{21}F_2N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z: 483,2; найдено: 483,0.

Пример 177. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



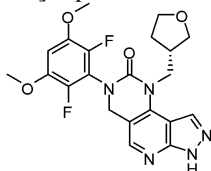
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 55, применяя 1-(2-метоксипиридин-4-ил)метанамин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амина на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{21}F_2N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z: 483,2; найдено: 483,0.

Пример 178. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



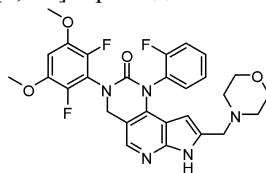
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]метанамин (AstaTech, кат. № 68889) вместо 1-метил-1H-пиразол-4-амина на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 446,2; найдено: 446,0.

Пример 179. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметил]-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

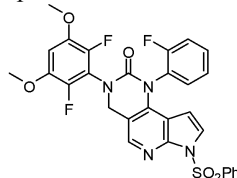


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]метанамин (AstaTech, кат. № 68891) вместо 1-метил-1H-пиразол-4-амина на стадии 1. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 446,2; найдено: 446,0.

Пример 180. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

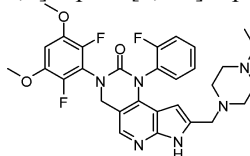


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 146, стадии 1-4, применяя 2-фторбензоламин вместо 2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этанамин на стадии 3. ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{22}F_3N_4O_5S$ $(M+H)^+$ m/z: 595,1; найдено: 595,1.

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

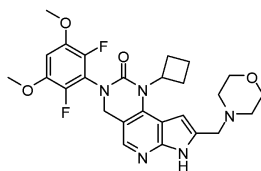
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 126, стадии 2-4, исходя из 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (продукт стадии 1). Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 554,2; найдено: 553,9.

Пример 181. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1-(2-фторфенил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



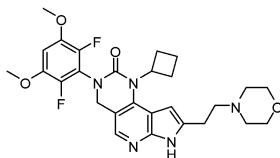
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 180, применяя 1-этилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 581,2; найдено: 581,0.

Пример 182. 1-Циклобутил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



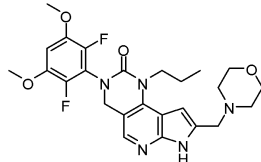
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 180, применяя циклобутиламин вместо 2-фторбензоламина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{30}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z : 514,2; найдено: 514,0.

Пример 183. 1-Циклобутил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

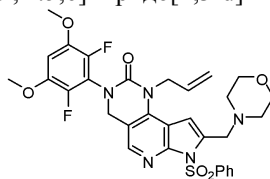


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 146, применяя циклобутиламин вместо 2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этанамина на стадии 3. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{32}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z : 528,2; найдено: 528,0.

Пример 184. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(морфолин-4-илметил)-1-пропил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

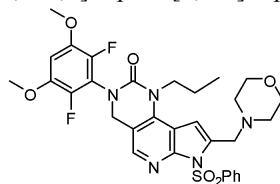


Стадия 1. 1-Аллил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 126, стадии 1-3, исходя из 1-аллил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (продукт из примера 44, стадия 2). ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{32}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z : 640,2; найдено 640,2.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1-пропил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

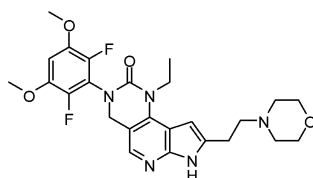


К раствору 1-аллил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (20,0 мг, 0,0313 ммоль) в метаноле (1,0 мл) добавили гидроксид палладия (20 мас.% на углеороде, 5,0 мг). Полученную смесь перемешивали под атмосферой водорода в течение 2 ч, затем ее отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт применили непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{34}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z : 642,2; найдено 642,2.

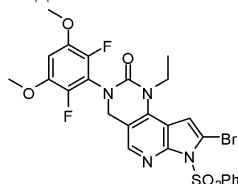
Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(морфолин-4-илметил)-1-пропил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

Это соединение синтезировали, применяя такой же способ, как описан в примере 126, стадия 4, применяя 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1-пропил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он (продукт стадии 2) в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z : 502,2; найдено 502,2.

Пример 185. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



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

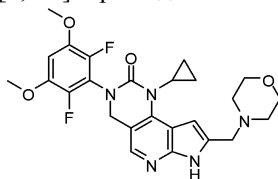


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 39, стадия 5, исходя из 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (продукт из примера 126, стадия 1). ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{22}BrF_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z : 607,0; найдено 607,0.

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

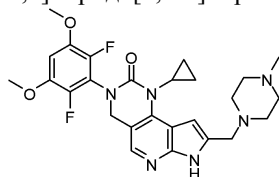
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 71, исходя из 8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (продукт стадии 1) и морфолина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z : 502,2; найдено 502,0. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,04 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,16 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,58-3,43 (m, 4H), 3,25-3,07 (m, 4H), 1,34 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 186. 1-Циклопропил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



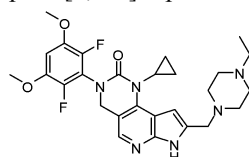
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 180, применяя циклопропиламин вместо 2-фторбензоламина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{28}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z : 500,2; найдено: 500,0.

Пример 187. 1-Циклопропил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



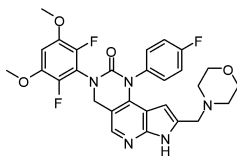
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 186, применяя 1-метилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{31}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z : 513,2; найдено: 513,0.

Пример 188. 1-Циклопропил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



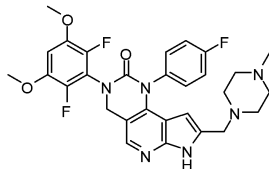
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 186, применяя 1-этилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{33}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z : 527,3; найдено: 527,1.

Пример 189. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(4-фторфенил)-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



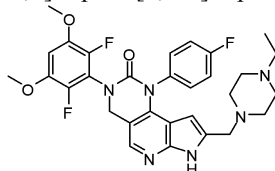
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 180, применяя п-фторанилин вместо 2-фторбензоламина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 554,2; найдено: 554,0.

Пример 190. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(4-фторфенил)-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



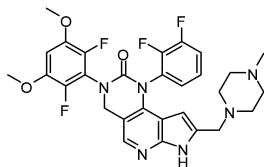
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 189, применяя 1-метилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 567,2; найдено: 567,0.

Пример 191. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(4-фторфенил)-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



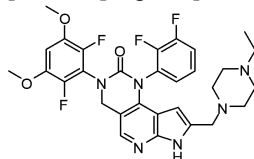
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 189, применяя 1-этилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 581,2; найдено: 581,1.

Пример 192. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,3-дифторфенил)-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



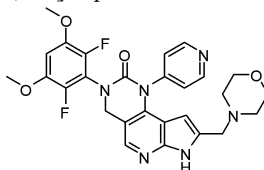
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 190, применяя 2,3-дифторанилин вместо 4-фторанилина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{29}F_4N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 585,2; найдено: 585,0.

Пример 193. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,3-дифторфенил)-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



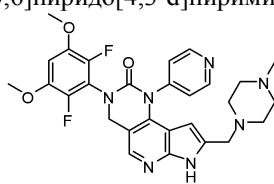
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 192, применяя 1-этилпиперазин вместо 1-метилпиперазина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{31}F_4N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 599,2; найдено: 599,0.

Пример 194. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(морфолин-4-илметил)-1-пиридин-4-ил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



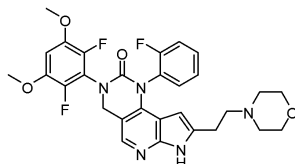
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 180, применяя 4-пиридинамин вместо 2-фторбензоламина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{27}F_2N_6O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 537,2; найдено: 537,0.

Пример 195. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-пиридин-4-ил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

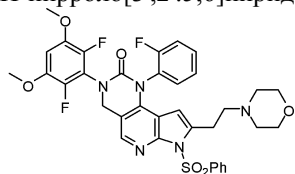


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 194, применяя 1-метилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{30}F_2N_7O_3$ ($M+H$)⁺ *m/z*: 550,2; найдено: 550,1.

Пример 196. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-8-(2-морфолин-4-илэтил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

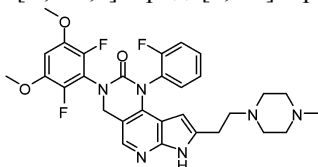


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 146, стадии 1-6, применяя 2-фтор-бензоламин вместо 2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этанамин на стадии 3. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{33}F_3N_5O_6S$ ($M+H$)⁺ *m/z*: 708,2; найдено: 708,2.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

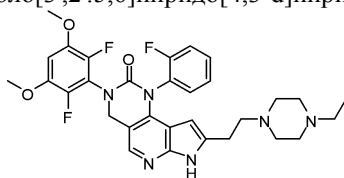
Продукт стадии 1 растворили в тетрагидрофуране, затем добавили трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ, 5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем погасили несколькими каплями ТГФ и очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ ($M+H$)⁺ *m/z*: 568,2; найдено: 568,2.

Пример 197. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-8-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



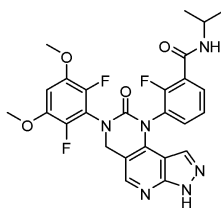
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 196, применяя 1-метилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ ($M+H$)⁺ *m/z*: 581,2; найдено: 581,2.

Пример 198. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторфенил)-8-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он

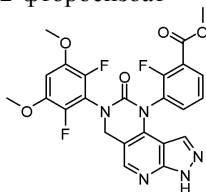


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 196, применяя 1-этилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{34}F_3N_6O_3$ ($M+H$)⁺ *m/z*: 595,3; найдено: 595,2.

Пример 199. 3-[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]-2-фтор-N-изопропилбензамид

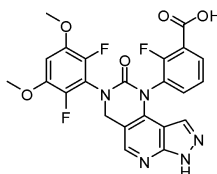


Стадия 1. Метил 3-[3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]-2-фторбензоат



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 55, применяя метил 3-амино-2-фторбензоат вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амина на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{19}F_3N_5O_5$ $(M+H)^+$ m/z: 514,1; найдено: 514,0.

Стадия 2. 3-[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]-2-фторбензойная кислота

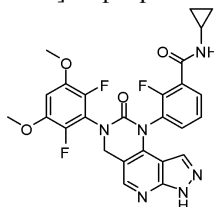


Продукт стадии 1 растворили в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (5 мл), затем добавили моногидрат гидроксида лития (0,11 г, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, затем охладили до комнатной температуры и довели до pH 5 с помощью 2н. водного раствора HCl. Смесь экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные органические слои промыли насыщенным соевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением заданного продукта, который применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{17}F_3N_5O_5$ $(M+H)^+$ m/z: 500,1; найдено: 499,9.

Стадия 3. 3-[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]-2-фтор-N-изопропилбензамид.

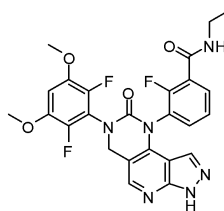
К смеси 3-[3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]-2-фторбензойной кислоты (8,9 мг, 0,018 ммоль), 2-пропанамина (1,6 мг, 0,027 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (8,7 мг, 0,020 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (9,3 мкл, 0,054 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем очистили препаративной ВЭЖХ (pH 10, ацетонитрил/вода) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{24}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 541,2; найдено: 541,0.

Пример 200. N-Циклопропил-3-[3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]-2-фторбензамид



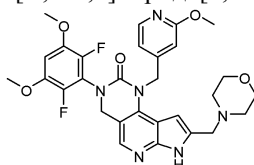
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 199, применяя циклопропиламин вместо 2-пропанамина на стадии 3. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 10, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{22}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 539,2; найдено: 539,0.

Пример 201. 3-[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]-N-этил-2-фторбензамид

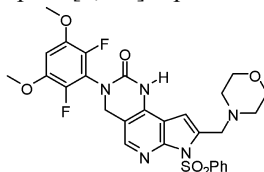


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 199, применяя этиламин (2,0 М в ТГФ) вместо 2-пропанамина на стадии 3. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 10, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{22}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 527,2; найдено: 527,0.

Пример 202. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он

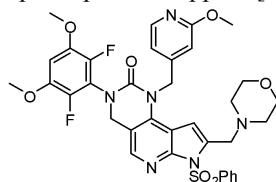


Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он



К раствору 1-аллил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она (18,0 мг, 0,028 ммоль, из примера 184, стадия 1) в тетрагидрофуране (0,6 мл) и диметилаmine (0,6 мл) добавили 1,4-бис-(дифенилфосфино)бутан (10,0 мг, 0,0227 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (10,0 мг, 0,0109 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи, затем ее концентрировали in vacuo и очистили на колонке с получением продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{28}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 600,2; найдено 600,1.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он

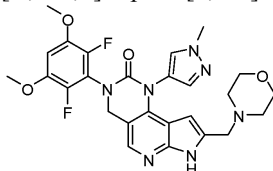


К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она (10,0 мг, 0,0167 ммоль, из стадии 7), (2-метоксипиридин-4-ил)метанола (23,2 мг, 0,167 ммоль, приобрели у Ark Pharma, номер по каталогу: АК-28607) в тетрагидрофуране (1,0 мл, 12 ммоль) добавили трифенилфосфин (26,0 мг, 0,0991 ммоль) и диэтилазодикарбоксилат (16 мкл, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили MeOH (4,0 мл) и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 10) с получением продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{35}F_2N_6O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 721,2; найдено 721,0.

Стадия 3. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он.

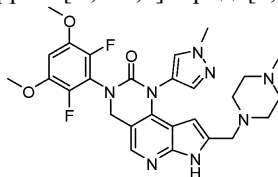
Это соединение синтезировали, применяя такой же способ, как описан в примере 126, стадия 4, применяя 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он (продукт стадии 2) в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{31}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 581,2; найдено 581,1.

Пример 203. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он



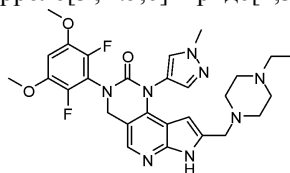
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 180, применяя 1-метил-1Н-пиразол-4-амин (Astatech Inc, № по каталогу CL4553) вместо 2-фторбензоламина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{28}F_2N_7O_4$ (M+H)⁺ m/z: 540,2; найдено: 540,1.

Пример 204. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



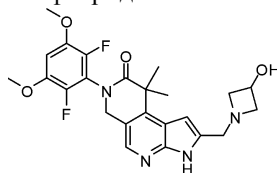
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 203, применяя 1-метилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{31}F_2N_8O_3$ (M+H)⁺ m/z: 553,2; найдено: 553,2.

Пример 205. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



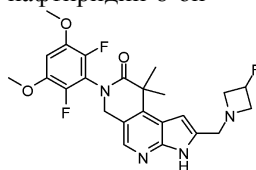
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 203, применяя 1-этилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{33}F_2N_8O_3$ (M+H)⁺ m/z: 567,3; найдено: 567,0.

Пример 206. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил]-9,9-диметил-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



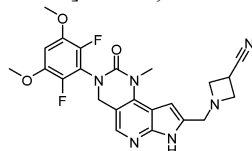
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 152, применяя азетидин-3-ола гидрохлорид вместо морфолина на стадии 7. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{27}F_2N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z: 473,2; найдено: 473,1.

Пример 207. 7-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]-9,9-диметил-3,6,7,9-тетрагидро-8Н-пирроло[2,3-с]-2,7-нафтиридин-8-он



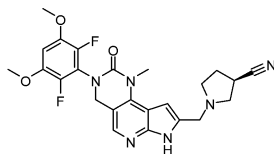
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 152, применяя 3-фторазетидина гидрохлорид вместо морфолина на стадии 7. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{26}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z: 475,2; найдено: 475,0.

Пример 208. 1-{[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил] метил}азетидин-3-карбонитрил



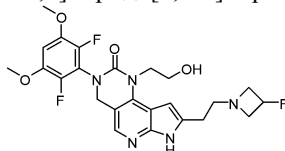
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 70, применяя азетидин-3-карбонитрила гидрохлорид вместо 1-этилпиперазина на стадии 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{23}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z: 469,2; найдено: 469,0.

Пример 209. (3R)-1-{[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил] метил}пирролидин-3-карбонитрил



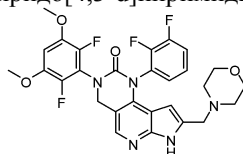
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 70, применяя (3R)-пирролидин-3-карбонитрила гидрохлорид вместо 1-этилпиперазина на стадии 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{25}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 483,2; найдено: 483,0.

Пример 210. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этил]-1-(2-гидрокси-этил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



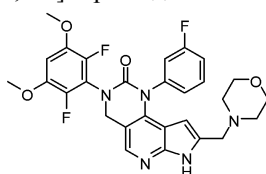
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 146, применяя 3-фторазетидина гидрохлорид вместо морфолина на стадии 6. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{27}F_3N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 506,2; найдено: 506,0.

Пример 211. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,3-дифторфенил)-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



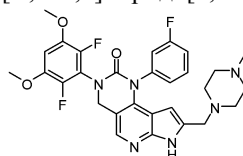
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 192, применяя морфолин вместо 1-метилпиперазина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{26}F_4N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 572,2; найдено: 571,9.

Пример 212. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3-фторфенил)-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



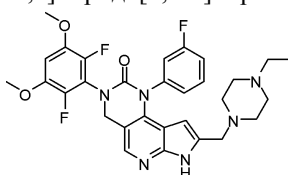
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 180, применяя 3-фторбензоламин вместо 2-фторбензоламина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 554,2; найдено: 554,2.

Пример 213. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3-фторфенил)-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



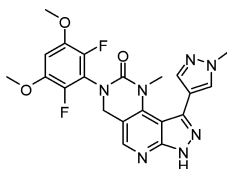
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 212, применяя 1-метилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 567,2; найдено: 567,2.

Пример 214. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3-фторфенил)-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



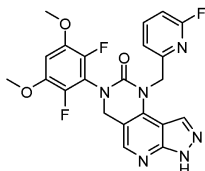
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 212, применяя 1-метилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 567,2; найдено: 567,2.

Пример 215. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-9-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пироло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



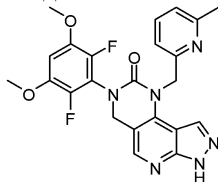
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 69, применяя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол вместо 1-этил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 456,2; найдено: 456,1.

Пример 216. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(6-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



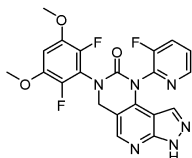
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 55, применяя 1-(6-фторпиридин-2-ил)метанамина гидрохлорид вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{18}F_3N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 471,1; найдено: 471,0.

Пример 217. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



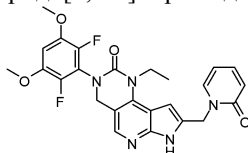
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 55, применяя 1-(6-метилпиридин-2-ил)метанамин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 467,2; найдено: 466,9.

Пример 218. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3-фторпиридин-2-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он

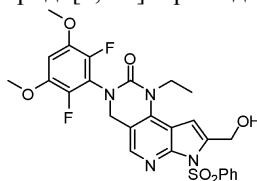


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 85, применяя 3-фторпиридин-2-амин вместо 1-метил-1Н-пиразол-4-амин на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{16}F_3N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 457,1; найдено: 457,1.

Пример 219. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-[(2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(гидроксиметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



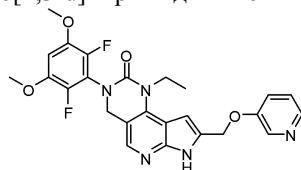
К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбальдегида (0,60 г, 1,1 ммоль, из примера 126, стадия 2) в метиленхлориде (20 мл) добавили триацетоксиборгидрид натрия (0,80 г, 3,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои

промыли насыщенным соевым раствором, высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке с MeOH в ДХМ (0-5%) с получением заданного продукта (0,40 г, 66%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S} (\text{M}+\text{H})^+$ m/z : 559,1; найдено: 558,9.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-[(2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он.

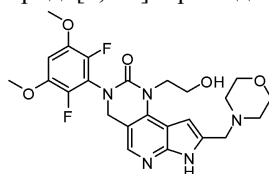
Трифенилфосфин (21 мг, 0,079 ммоль) добавили к раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(гидроксиметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она (22 мг, 0,039 ммоль) и 2-гидроксипиридина (7,4 мг, 0,078 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) при комнатной температуре. Добавили раствор диэтил-азодикарбоксилата (12 мкл, 0,079 ммоль) в тетрагидрофуране (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили раствор NaOMe в MeOH (25 мас.%, 0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (pH 10) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4 (\text{M}+\text{H})^+$ m/z : 496,2; найдено: 496,0.

Пример 220. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-[(пиридин-3-илокси)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



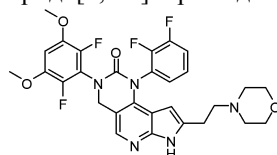
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 219, применяя 3-пиридинол вместо 2-гидроксипиридина на стадии 2. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4 (\text{M}+\text{H})^+$ m/z : 496,2; найдено: 496,0.

Пример 221. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



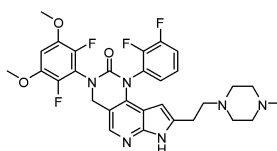
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 126 (стадии 2-4), применяя 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он (из примера 146, стадия 4) в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5 (\text{M}+\text{H})^+$ m/z : 504,2; найдено: 504,0.

Пример 222. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,3-дифторфенил)-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



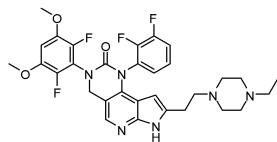
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 196, стадии 1-2, применяя 2,3-дифторанилин вместо 2-фторбензоламина на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_4 (\text{M}+\text{H})^+$ m/z : 586,2; найдено: 586,0.

Пример 223. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,3-дифторфенил)-8-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



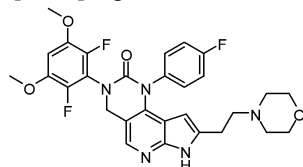
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 222, применяя 1-метилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3 (\text{M}+\text{H})^+$ m/z : 599,2; найдено: 599,0.

Пример 224. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,3-дифторфенил)-8-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он



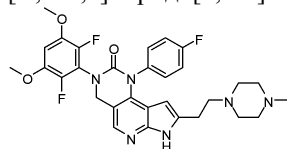
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 222, применяя 1-этилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{33}F_4N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 613,2; найдено: 613,0.

Пример 225. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(4-фторфенил)-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



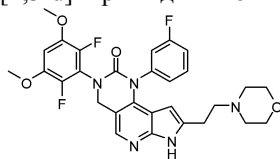
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 196, стадии 1-2, применяя 4-фторбензоламин вместо 2-фторбензоламина на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 568,2; найдено: 568,0.

Пример 226. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(4-фторфенил)-8-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



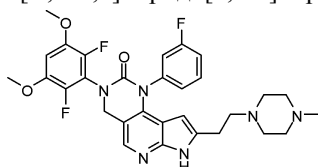
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 225, применяя 1-метилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 581,2; найдено: 581,0.

Пример 227. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3-фторфенил)-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



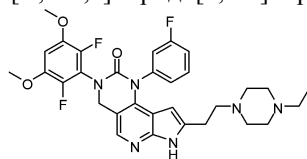
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 196, стадии 1-2, применяя 3-фторбензоламин вместо 2-фторбензоламина на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 568,2; найдено: 568,0.

Пример 228. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3-фторфенил)-8-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



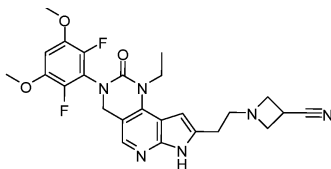
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 227, применяя 1-метилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 581,2; найдено: 581,0.

Пример 229. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3-фторфенил)-8-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



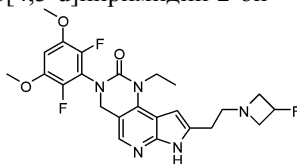
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 227, применяя 1-этилпиперазин вместо морфолина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода). ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{34}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 595,3; найдено: 595,0.

Пример 230. 1-{2-[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил]этил}азетидин-3-карбонитрил



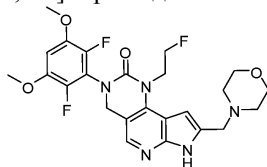
Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 71, исходя из 8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она (пример 185, стадия 1) и азетидин-3-карбонитрила гидрохлорида. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{27}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 497,2; найдено 496,9.

Пример 231. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он

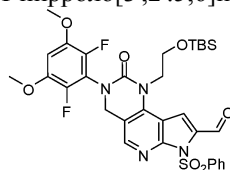


Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 71, исходя из 8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она (пример 185, стадия 1) и 3-фторазетидина гидрохлорида. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{27}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 490,2; найдено 489,9.

Пример 232. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторэтил)-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-он

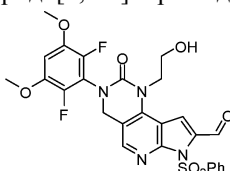


Стадия 1. 1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-карбальдегид



К раствору 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она (456 мг, 0,69 ммоль) (пример 146, стадия 4) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C добавили LDA (свежеприготовленный, 1 М в ТГФ, 1,44 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавили N,N-диметилформамид (0,77 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем погасили насыщенным раствором NH_4Cl при -78°C . Смесь нагрели до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением заданного продукта (452 мг) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применили на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{37}F_2N_4O_7\text{SSi}$ $[M+H]^+$ m/z: 687,2; найдено 687,2.

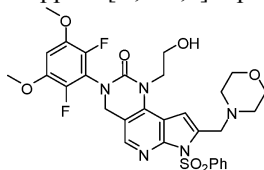
Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-карбальдегид



К раствору 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-карбальдегида (430 мг, 0,63 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (2 мл) добавили 12,0 М раствор хлороводорода в воде (1,04 мл). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промыли насыщенным соевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили на силикагелевой колонке, элюируя EtOAc в ДХМ (градиент: от 0 до 60%) с получением заданного продукта (265 мг) в виде светлого

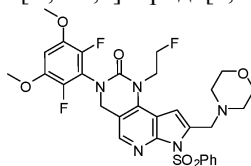
желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{23}F_2N_4O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 573,1; найдено 572,9.

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



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 110, стадия 7, исходя из 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбальдегида и морфолина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{32}F_2N_5O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 644,2; найдено 644,0.

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

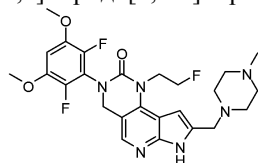


3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (из стадии 3) растворили в ДХМ (3 мл). К этому раствору добавили трифторид диэтиламинсера (40,0 мкл, 0,303 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, погасили водой и экстрагировали ДХМ. Органические слои промыли насыщенным соевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке с метанолом в ДХМ (0-10%) с получением заданного продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{31}F_3N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 646,2; найдено 646,0.

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

3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторэтил)-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (из стадии 4) растворили в ТГФ (2,0 мл), затем добавили 1,0 М раствор ТВАФ в ТГФ (0,40 мл). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения раствор погасили несколькими каплями ТФК, разбавили метанолом и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (рН 2) с получением заданного продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{27}F_3N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 506,2; найдено 506,0.

Пример 233. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторэтил)-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он



Это соединение получили, применяя такие же приемы, как описаны для примера 232, исходя из 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-7-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбальдегида (пример 232, стадия 2) и используя 1-метилпиперазин вместо морфолина на стадии 3. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{30}F_3N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 519,2; найдено 519,0.

Пример А. Ферментный анализ FGFR.

Ингибирующую способность соединений, представленных на примерах, измерили в ферментном анализе, в котором измеряли фосфорилирование пептида с помощью измерений FRET для обнаружения образования продукта. Ингибиторы серийно разбавили в ДМСО, а объемы по 0,5 мкл перенесли в лунки 384-луночного планшета. Для FGFR3 на планшет добавили объем 10 мкл фермента FGFR3 (Millipore), разбавили в аналитическом буфере (50 мМ HEPES, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ЭГТА, 0,01% Tween-20, 5 мМ DTT, pH 7,5) и предварительно инкубировали в течение 5-10 мин. В планшет включили соответствующие контрольные образцы (пустой образец с ферментом и фермент без ингибитора). Анализ начали добавлением в лунки 10 мкл раствора, содержащего биотинилированный субстрат пептида EQEDEPEG-DYFEWLE (SEQ ID NO: 1) и АТФ (конечные концентрации 500 нМ и 140 мкМ соответственно) в аналитическом буфере. Планшет инкубировали при 25°C в течение 1 ч. Реакции завершили добавлением 10 мкл/лунку гасящего раствора (50 мМ Tris, 150 мМ NaCl, 0,5 мг/мл BSA, pH 7,8; 30 мМ ЭДТА с реагентами Perkin Elmer Lance в концентрации 3,75 нМ Eu-антитела PY20 и 180 нМ APC-стрептавидина). План-

шет оставили уравниваться в течение ~1 ч, затем сканировали лунки на планшет-ридере PheraStar (BMG Labtech).

FGFR1 и FGFR2 измеряли в таких же условиях со следующими изменениями концентраций фермента и АТФ: FGFR1, 0,02 нМ и 210 мкМ соответственно и FGFR2, 0,01 нМ и 100 мкМ соответственно. Ферменты приобрели у компании Millipore или Invitrogen.

Для анализа данных использовали GraphPad prism3. Значения IC_{50} получили подбором данных к уравнению для сигмоидальной зависимости ответа от дозы с переменным наклоном. $Y = \text{низ} + (\text{верх} - \text{низ}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) \times \text{угол наклона})})$, где X представляет собой логарифм концентрации, а Y представляет собой ответ. Соединения, имеющие значение IC_{50} 1 мкМ или менее, считают активными.

Было обнаружено, что соединения настоящего изобретения представляют собой ингибиторы одного или более из FGFR1, FGFR2 и FGFR3 в соответствии с описанным выше анализом. Данные IC_{50} представлены ниже в таблице. Символ "+" означает IC_{50} менее 100 нМ, а символ "++" означает IC_{50} от 100 до 500 нМ.

№ Примера	FGFR1 IC50 (нМ)	FGFR2 IC50 (нМ)	FGFR3 IC50 (нМ)
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	++
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+

13	+	+	+
14	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+
17	+	+	+
18	+	+	+
19	+	+	+
20	+	+	+
21	+	+	+
22	+	+	+
23	+	+	+
24	+	+	+
25	+	+	+
26	+	+	+
27	+	+	+
28	+	+	+
29	+	+	+
30	+	+	+
31	+	+	+
32	+	+	+
33	+	+	+
34	+	+	+
35	+	+	+
36	+	+	+
37	+	+	+
38	+	+	+
39	+	+	+
40	+	+	+
41	+	+	+
42	+	+	+

43	+	+	+
44	+	+	+
45	+	+	+
46	+	+	+
47	+	+	+
48	+	+	+
49	+	+	+
50	+	+	+
51	+	+	+
52	+	+	+
53	+	+	+
54	+	+	+
55	+	+	+
56	+	+	+
57	+	+	+
58	+	+	+
59	+	+	+
60	+	+	+
61	+	+	+
62	++	++	+
63	+	+	+
64	+	+	+
65	+	+	+
66	+	+	+
67	+	+	+
68	+	+	+
69	+	+	+
70	+	+	+
71	+	+	+
72	+	+	+

73	+	+	+
74	+	+	+
75	+	+	+
76	+	+	+
77	+	+	+
78	+	+	+
79	+	+	+
80	+	+	+
81	+	+	+
82	+	+	+
83	+	+	+
84	+	+	+
85	+	+	+
86	+	+	+
87	+	+	+
88	+	+	+
89	+	+	+
90	+	+	+
91	+	+	+
92	+	+	+
93	+	+	+
94	+	+	+
95	+	+	+
96	+	+	+
97	+	+	+
98	+	+	+
99	+	+	+
100	+	+	+
101	+	+	+
102	+	+	+

103	+	+	+
104	+	+	+
105	+	+	+
106	+	+	+
107	+	+	+
108	+	+	+
109	+	+	+
110	+	+	+
111	+	+	+
112	+	+	+
113	+	+	+
114	+	+	+
115	+	+	+
116	+	+	+
117	+	+	+
118	+	+	+
119	+	+	+
120	+	+	+
121	+	+	+
122	+	+	+
123	+	+	+
124	+	+	+
125	+	+	+
126	+	+	+
127	+	+	+
128	+	+	+
129	+	+	+
130	+	+	+
131	+	+	+
132	+	+	+

133	+	+	+
134	+	+	+
135	+	+	+
136	+	+	+
137	+	+	+
138	+	+	+
139	+	+	+
140	+	+	+
141	+	+	+
142	+	+	+
143	+	+	+
144	+	+	+
145	+	+	+
146	+	+	+
147	+	+	+
148	+	+	+
149	+	+	+
150	+	+	+
151	+	+	+
152	+	+	+
153	+	+	+
154	+	+	+
155	+	+	+
156	+	+	+
157	+	+	+
158	+	+	+
159	+	+	+
160	+	+	+
161	+	+	+
162	+	+	+

163	+	+	+
164	+	+	+
165	+	+	+
166	+	+	+
167	+	+	+
168	+	+	+
169	+	+	+
170	+	+	+
171	+	+	+
172	+	+	+
173	+	+	+
174	+	+	+
175	+	+	+
176	+	+	+
177	+	+	+
178	+	+	+
179	+	+	+
180	+	+	+
181	+	+	+
182	+	+	+
183	+	+	+
184	+	+	+
185	+	+	+
186	+	+	+
187	+	+	+
188	+	+	+
189	+	+	+
190	+	+	+
191	+	+	+
192	+	+	+

193	+	+	+
194	+	+	+
195	+	+	+
196	+	+	+
197	+	+	+
198	+	+	+
199	+	+	+
200	+	+	+
201	+	+	+
202	+	+	+
203	+	+	+
204	+	+	+
205	+	+	+
206	+	+	+
207	+	+	+
208	+	+	+
209	+	+	+
210	+	+	+
211	+	+	+
212	+	+	+
213	+	+	+
214	+	+	+
215	+	+	+
216	+	+	+
217	+	+	+
218	+	+	+
219	+	+	+
220	+	+	+
221	+	+	+
222	+	+	+
223	+	+	+
224	+	+	+
225	+	+	+
226	+	+	+
227	+	+	+
228	+	+	+
229	+	+	+
230	+	+	+
231	+	+	+
232	+	+	+
233	+	+	+

Пример В. Анализы пролиферации/выживания клеток FGFR.

Способность иллюстративных соединений подавлять рост клеток, зависящий от передачи сигналов FGFR для выживания, измеряли с помощью анализов жизнеспособности. Рекombинантную клеточную линию, сверхэкспрессирующую FGFR3 человека, создали устойчивой трансфекцией мышинных про-В клеток Ва/Ф3 (приобретенных у компании Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) плазмидой, кодирующей человеческий FGFR3 полной длины. Клетки последовательно отбирали по ус-

тойчивости к пуромицину и пролиферации в присутствии гепарина и FGF1. Клон одной клетки выделили и характеризовали по функциональной экспрессии FGFR3. Этот клон Ba/F3-FGFR3 использовали в анализах клеточной пролиферации, а соединения проверяли на их способность подавлять пролиферацию/выживание клеток. Клетки Ba/F3-FGFR3 высевали в 96-луночные черные планшеты для клеточных культур с плотностью 3500 клеток на лунку в среде RPMI1640, содержащей 2% FBS, 20 мкг/мл гепарина и 5 нг/мл FGF1. Клетки обработали 10 мкл соединений, серийно разбавленных с концентрациями 10X (разбавленных средой, не содержащей сыворотки, из 5 мМ капель ДСМО), до конечного объема 100 мкл на лунку. Через 72 ч инкубирования в каждую лунку добавили 100 мкл реагента Cell Titer Glo® (Promega Corporation), с помощью которого измерили клеточные концентрации АТФ. Через 20 мин инкубирования при встряхивании на планшет-ридере выполнили считывание люминесценции. Показатели люминесценции преобразовали в процентное ингибирование относительно контрольных лунок, обработанных ДСМО, а значения IC₅₀ рассчитали с помощью программы GraphPad Prism путем подбора данных к уравнению для сигмоидальной зависимости ответа от дозы с переменным наклоном. Соединения, имеющие значение IC₅₀ 10 мкМ или менее, считают активными. В таких же анализах пролиферации использовали клеточные линии, представляющие собой различные типы опухоли, включая KMS-11 (множественная миелома, транслокация FGFR3), RT112 (рак мочевого пузыря, сверхэкспрессия FGFR3), KatoIII (рак желудка, амплификация гена FGFR2) и H-1581 (легкие, амплификация гена FGFR1). В некоторых экспериментах добавляли реагент MTS, Cell Titer 96® AQueous One Solution Reagent (Promega Corporation) до конечной концентрации 333 мкг/мл вместо Cell Titer Glo и считывали данные на планшет-ридере при 490/650 нм. Соединения, имеющие значение IC₅₀ 5 мкМ или менее, считают активными.

Пример С. Клеточные анализы фосфорилирования FGFR.

Ингибирующее действие соединений на фосфорилирование FGFR в релевантных клеточных линиях (раковые клеточные линии Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, KatoIII, H-1581 и клеточная линия HUVEC) можно оценить с помощью иммуноанализов, специфичных для фосфорилирования FGFR. Клетки истощали в среде со сниженным содержанием сыворотки (0,5%) и без FGF1 в течение от 4 до 18 ч, в зависимости от клеточной линии, затем обрабатывали различными концентрациями отдельных ингибиторов в течение 1-4 ч. Для некоторых клеточных линий, таких как Ba/F3-FGFR3 и KMS-11, клетки стимулировали гепарином (20 мкг/мл) и FGF1 (10 нг/мл) в течение 10 мин. Целноклеточные белковые экстракты приготовили инкубацией в лизисном буфере с ингибиторами протеазы и фосфатазы [50 мМ HEPES (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 1,5 мМ MgCl₂, 10% глицерина, 1% Triton X-100, 1 мМ ортованадата натрия, 1 мМ фторида натрия, апротинин (2 мкг/мл), лейпептин (2 мкг/мл), пепстатин А (2 мкг/мл) и фенилметилсульфонила фторид (1 мМ)] при 4°C. Белковые экстракты очистили от клеточного дебриса центрифугированием при 14000×g в течение 10 мин и выполнили количественное определение с помощью реагента для микропланшетного анализа BCA (бицинхониновая кислота) (Thermo Scientific).

Фосфорилирование рецептора FGFR в белковых экстрактах определяли с помощью иммуноанализов, включая вестерн-блоттинг, иммуоферментный анализ (ИФА) или иммуноанализ с подсчетом гранул (Luminex). Для обнаружения фосфорилированного FGFR2 можно использовать имеющийся в продаже ИФА набор для выполнения анализа ИФА DuoSet IC Human Phospho-FGF R2a (R&D Systems, Миннеаполис, штат Миннесота). Для такого анализа клетки KatoIII помещают на планшет в 0,2% FBS с добавлением среды Исков (50000 клеток на лунку на 100 мкл) в 96-луночных плоскодонных, предварительно обработанных планшетах для тканевых культур (Corning, Корнинг, штат Нью-Йорк), в присутствии или в отсутствие диапазона концентраций исследуемых соединений, и инкубируют в течение 4 ч при 37°C, 5% CO₂. Анализ останавливают добавлением 200 мкл холодного PBS и центрифугированием. Промытые клетки лизируют в клеточном лизисном буфере (Cell Signaling, №9803) с ингибитором протеазы (Calbiochem, № 535140) и PMSF (Sigma, №P7626) в течение 30 мин на влажном льду. Клеточные лизаты замораживали при -80°C, затем испытывали аликвоту с помощью аналитического набора для ИФА DuoSet IC Human Phospho-FGF R2a. Для анализа данных использовали GraphPad prism3. Значения IC₅₀ получили подбором данных к уравнению для сигмоидальной зависимости ответа от дозы с переменным наклоном.

Для обнаружения фосфорилированного FGFR3 разработали иммуноанализ с подсчетом гранул. Мышиный mAb анти-человеческого FGFR3 (R&D Systems, кат. № MAB7661) конъюгировали с микросферами Luminex MAGplex, область гранул 20, и использовали в качестве захватывающего антитела. Клетки RT-112 высевали в многолуночные планшеты для тканевых культур и выращивали до 70% слияния. Клетки промыли PBS и истощили в RPMI + 0,5% FBS в течение 18 ч. Клетки обрабатывали 10 мкл соединений, серийно разбавленных с концентрациями 10X в течение 1 ч при 37°C, 5% CO₂, затем стимулировали с помощью 10 нг/мл человеческого FGF1 и 20 мкг/мл гепарина в течение 10 мин. Клетки промыли холодным PBS, лизировали буфером для экстракции клеток (Invitrogen) и центрифугировали. Осветленные надосадочные жидкости заморозили при -80°C до выполнения анализа.

Для анализа клеточные лизиты разбавляют 1:10 в аналитическом разбавителе и инкубируют с гранулами, связанными с захватывающими антителами, в 96-луночном фильтровальном планшете в течение 2 ч при комнатной температуре на встряхивателе для планшетов. Планшеты три раза промывают с по-

мощью вакуумного коллектора и инкубируют с поликлональным антителом кролика анти-фосфо-FGF R1-4 (Y653/Y654) (R&D Systems, кат. № AF3285) в течение 1 ч при комнатной температуре при встряхивании. Планшеты промывают три раза. Добавляют разбавленное репортерное антитело, козье конъюгированное антитело анти-кроличье-RPE (Invitrogen, кат. № LHB0002) и инкубируют в течение 30 мин при встряхивании. Планшеты промывают три раза. Гранулы суспендируют в промывочном буфере при встряхивании при комнатной температуре в течение 5 мин, а затем считывают на приборе Luminex 200, установленном на считывание 50 событий на образец, настройка строга 7500-13500. Данные выражают как среднюю интенсивность флуоресценции (MFI). MFI из образцов, обработанных соединением, делят на значения MFI из контрольных образцов с ДМСО для определения процентного ингибирования, а значения IC_{50} рассчитывают с помощью программы GraphPad Prism. Соединения, имеющие значение IC_{50} 1 мкМ или менее, считают активными.

Пример D. Клеточный анализ передачи сигналов FGFR.

Активация FGFR приводит к фосфорилированию белков Erk. Обнаружение pErk контролируют с помощью анализа Cellu'Erk HTRF (Homogeneous Time Resolved Fluorescence) (CisBio) по протоколу производителя. Клетки KMS-11 высеивают в 96-луночные планшеты в количестве 40000 клеток на лунку в среде RPMI с 0,25% FBS и истощают в течение 2 дней. Среду отсасывают, а клетки обрабатывают 30 мкл соединений, серийно разбавленных с концентрациями 1X (разбавленных средой, не содержащей сыворотки, из 5 мМ каплей ДМСО), до конечного объема 30 мкл на лунку и инкубируют в течение 45 мин при комнатной температуре. Клетки стимулируют добавлением 10 мкл гепарина (100 мкг/мл) и FGF1 (50 нг/мл) в каждую лунку и инкубируют в течение 10 мин при комнатной температуре. После лизиса аликвоту клеточного экстракта переносят в 384-луночные планшеты малого объема и добавляют 4 мкл реагентов обнаружения, затем инкубируют в течение 3 ч при комнатной температуре. Планшеты считывают на приборе PheraStar с настройками для HTRF. Нормализованные показания флуоресценции преобразуют в процентное ингибирование относительно контрольных лунок, обработанных ДМСО, а значения IC_{50} рассчитывают с помощью программы GraphPad Prism. Соединения, имеющие значение IC_{50} 1 мкМ или менее, считают активными.

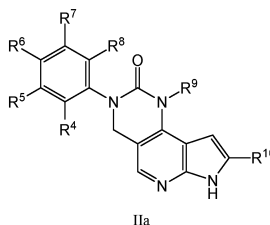
Пример E. Анализ киназы VEGFR2.

Выполняют ферментные реакции в объеме 40 мкл в черных 384-луночных полистирольных планшетах в течение 1 ч при 25°C. В лунки капают 0,8 мкл исследуемого соединения в ДМСО. Аналитический буфер содержит 50 мМ Tris, pH 7,5, 0,01% Tween-20, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ЭГТА, 5 мМ DTT, 0,5 мМ меченного биотином пептидного субстрата EQEDEPEGDYFEWLE (SEQ ID NO: 1), 1 мМ АТФ и 0,1 нМ фермента (Millipore, номер по каталогу 14-630). Реакции останавливают добавлением 20 мкл останавливающего буфера (50 мМ Tris, pH 7,8, 150 мМ NaCl, 0,5 мг/мл BSA, 45 мМ ЭДТА) с 225 нМ LANCE стрептавидина Surelight® APC (PerkinElmer, номер по каталогу CR130-100) и 4,5 нМ LANCE Eu-W1024 анти-фосфотирозинового (PY20) антитела (PerkinElmer, номер по каталогу AD0067). Через 20 мин инкубации при комнатной температуре планшеты считывают на планшет-ридере PheraStar FS (BMG Labtech). Значения IC_{50} можно рассчитать с помощью GraphPad Prism подбором данных к уравнению для сигмоидальной зависимости ответа от дозы с переменным наклоном. Соединения, имеющие значение IC_{50} 1 мкМ или менее, считают активными.

Различные модификации настоящего изобретения, помимо описанных в настоящем документе, понятны специалистам в данной области техники по представленному выше описанию. Подразумевается, что такие модификации также входят в рамки приложенной формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящей заявке, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы IIa



IIa

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 , R^6 и R^8 , каждый независимо, представляют собой H или галоген;

R^5 и R^7 , каждый, представляют собой метокси;

R^9 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-

10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{9a};

каждый R^{9a} независимо выбран из Cy¹, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, где каждый указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy¹, галогена, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R¹⁰ выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, где каждый указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^{10a}, каждый R^{10a} независимо выбран из Cy², галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, где каждый указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy², галогена, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

Cy¹ и Cy², каждый независимо, выбраны из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 3-10-членного гетероциклоалкила, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} и S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; где каждый указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} и S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

каждый R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ галоалкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галоалкила, галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

или любые R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ галоалкила, галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, где указанные C₁₋₆ алкил, C₃₋₇ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6},

$\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$;

или любые R^{c3} и R^{d3} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галоалкила, галогена, CN , OR^{a6} , SR^{a6} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{c6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{c6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN , OR^{a6} , SR^{a6} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{c6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{c6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$;

каждый R^{c2} , R^{c3} и R^{c5} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, CN , OR^{a6} , SR^{b6} , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ и $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$;

каждый R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галоалкила, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, где указанный C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галоалкила и C_{1-4} галоалкокси;

или любые R^{c6} и R^{d6} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галоалкила и C_{1-4} галоалкокси; и

каждый R^{c6} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

где, в каждом случае, гетероциклоалкил имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода; и

где, в каждом случае, гетероарил имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил необязательно замещен группой R^{9a} .

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил или C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 представляет собой C_{1-6} алкил.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 представляет собой метил.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген, R^5 представляет собой метокси, R^6 представляет собой H, R^7 представляет собой метокси и R^8 представляет собой галоген.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, CN или $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из Cu^2 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{c3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{c3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cu^2 , галогена, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{c3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{c3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$.

8. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой метил, этил, фенил, пирозолил, пиперидинил, тетрагидропиридинил, CN или $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, где каждый указанный метил, этил, фенил, пирозолил, пиперидинил и тетрагидропиридинил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cu^2 , $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного группой OR^{a3} .

9. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой (4-метилпиперазин-1-ил)фенил, 1-метил-1H-пирозолил, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пирозолил, мети-

ламинокарбонил, циано, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 1-метилпиперидин-4-ил, диметиламинокарбонил, (3-гидроксиазетидин-1-ил)карбонил, (3-гидроксипирролидин-1-ил)карбонил, (4-метилпиперазин-1-ил)карбонил, циклопропиламинокарбонил, (3-цианопирролидин-1-ил)карбонил, (3-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил, (4-метилпиперазин-1-ил)карбонил, морфолин-4-илкарбонил или (4,4-дифторпиперидин-1-ил)карбонил.

10. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 4-7-членным гетероциклоалкилом, где указанный 4-7-членный гетероциклоалкил выбран из морфолинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила и азетидинила, и где указанный 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, CN , OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $NR^{c5}R^{d5}$ и $nNR^{c5}C(O)R^{b5}$.

11. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой (4-метилпиперазин-1-ил)фенил, 1-метил-1Н-пиразолил, 1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразолил, метиламинокарбонил, циано, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 1-метилпиперидин-4-ил, диметиламинокарбонил, (3-гидроксиазетидин-1-ил)карбонил, (3-гидроксипирролидин-1-ил)карбонил, (4-метилпиперазин-1-ил)карбонил, циклопропиламинокарбонил, (3-цианопирролидин-1-ил)карбонил, (3-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил, морфолин-4-илметил, (4-метилпиперазин-1-ил)метил, (4-этилпиперазин-1-ил)метил, [4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]метил, цианоэтилпиперазинилметил, цианопиперидинилметил, цианопирролидинилметил, (1-метилпиперидин-4-ил)аминометил, (тетрагидрофуран-3-иламино)метил, 1Н-имидазол-1-илметил, 1Н-пиразол-1-илметил, (1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил, 2-пиридин-2-илэтил, 2-морфолин-4-илэтил, 2-(диэтиламино)этил, 2-(3-фторазетидин-1-ил)этил, 2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил, (4-этилпиперазин-1-ил)метил, [3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]метил, 2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил, (пиридин-3-илокси)метил, (2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил, (3-цианоазетидин-1-ил)метил, (3-фторазетидин-1-ил)метил или (3-гидроксиазетидин-1-ил)метил.

12. Соединение по п.1, выбранное из

3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она;

3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она;

3-(3,5-диметоксифенил)-N,1-диметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-карбоксамида;

3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она;

3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-8-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она;

3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она;

3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-карбонитрила;

3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она;

3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она;

3-(3,5-диметоксифенил)-N,N,1-триметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-карбоксамида;

3-(3,5-диметоксифенил)-8-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она;

3-(3,5-диметоксифенил)-8-[(3-гидроксипирролидин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она;

3-(3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она;

3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-N,1-диметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-карбоксамида;

3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-N,N,1-триметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-карбоксамида;

3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-8-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она;

3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-2-она;

N-циклопропил-3-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-д]пиримидин-8-карбоксамида;

3-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

1-{{3-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-8-ил}карбонил}пирролидин-3-карбонитрила;

3-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

3-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(3-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

3-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)-N,N,1-триметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пипридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамид;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-N,N,1-триметил-2-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамида;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых соединений.

13. Соединение по п.1, выбранное из

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-а-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пириимидин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых соединений.

14. Соединение по п.1, выбранное из

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)пропил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(1-этилпиперидин-4-ил)метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3,2'-5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирро-
ло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиридин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она;

8-(2-азетидин-1-илэтил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирро-
ло[3',2':5,6]пиридин[4,3-*d*]пириминдин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(2-пирролидин-1-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиримидо[4,3-d]пиримидин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(3-морфолин-4-илпропил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она;

8-[3-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пропил]-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-она;

3-(2,6-дифторо-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[[[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]карбонил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых соединений.

15. Соединение по п.1, выбранное из

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирро-ло[3',2':5,6]пиримидо[4,3-d]пиримидин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-[[4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3,2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она;

[illegible]

[illegible]

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых соединений.

16. Соединение по п.1, представляющее собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.1, представляющее собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

18. Соединение по п.1, представляющее собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-этил-пиперазин-1-ил)метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.1, представляющее собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-8-[(4-этил-пиперазин-1-ил)метил]-1-метил-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

20. Соединение по п.1, представляющее собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п.1, представляющее собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-метил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

22. Соединение по п.1, представляющее собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п.1, представляющее собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(2-морфолин-4-илэтил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.16 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.20 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.22 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

29. Способ ингибирования фермента рецептора фактора роста фибробластов, включающий приведение в контакт указанного фермента с соединением по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой солью.

30. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли.

31. Способ по п.30, где указанный рак выбран из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, рака толстой и прямой кишки, эндометриального рака, рака желудка, рака головы и шеи, рака почек, рака печени, рака легких, рака яичников, рака предстательной железы, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, лейкоза, множественной миеломы, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелогенного лейкоза, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, волосатоклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, глиобластомы, меланомы и рабдосаркомы.

32. Способ лечения миелопролиферативного расстройства у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли.

33. Способ по п.32, где указанное миелопролиферативное расстройство выбрано из истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и первичного миелофиброза.

34. Способ лечения скелетного или хондроцитарного расстройства у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли.

35. Способ по п.34, где указанное скелетное или хондроцитарное расстройство выбрано из ахондроплазии, гипохондроплазии, карликовости, танатофорной дисплазии (TD), синдрома Аперта, синдрома Крузона, синдрома Джексона-Вейса, синдрома сморщенных кожных покровов Бира-Стивенсона, синдрома Пфайффера и краниосиностовозного синдрома.

36. Способ лечения гипофосфатемического расстройства у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли.

37. Способ по п.36, где указанное гипофосфатемическое расстройство представляет собой связанный с X-хромосомой гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит и аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит или остеомалицию, вызванную опухолью.

