

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038045

(13) B1

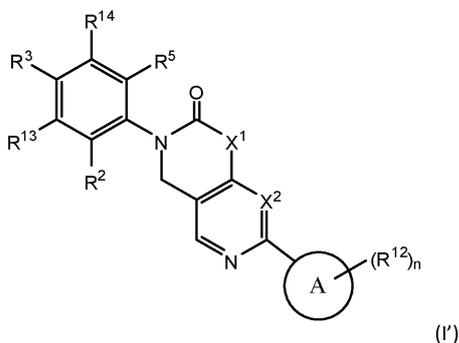
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 471/04</i> (2006.01) |
| 2021.06.28 | | <i>A61K 31/4375</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>A61K 31/444</i> (2006.01) |
| 201791866 | | <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61K 31/519</i> (2006.01) |
| 2016.02.19 | | <i>A61K 31/541</i> (2006.01) |
| | | <i>A61P 35/00</i> (2006.01) |
| | | <i>A61P 19/00</i> (2006.01) |

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ FGFR

- | | |
|---|-----------------------|
| (31) 62/118,698; 62/170,936 | (56) WO-A2-2005011597 |
| (32) 2015.02.20; 2015.06.04 | WO-A1-2015006492 |
| (33) US | |
| (43) 2017.12.29 | |
| (86) PCT/US2016/018787 | |
| (87) WO 2016/134320 2016.08.25 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US) | |
| (72) Изобретатель:
Лу Лян, Шэнь Бо, Сокольский
Александр, Ван Сяочжао, У Лянсин,
Яо Вэньцин, Е Инда (US) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

- (57) Описание относится к бициклическим гетероциклам формулы (I') и их фармацевтическим композициям, которые представляют собой ингибиторы фермента FGFR3 и/или FGFR4 и используются в лечении FGFR-ассоциированных заболеваний, в частности рака.



038045 B1

038045 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее описание относится к бициклическим гетероциклам и их фармацевтическим композициям, которые представляют собой ингибиторы ферментов FGFR и используются в лечении FGFR-ассоциированных заболеваний, таких как рак.

Предпосылки создания изобретения

Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) представляют собой рецепторные тирозинкиназы, которые связываются с лигандами фактора роста фибробластов (FGF). Существуют четыре белка FGFR (FGFR1-4), которые способны связываться с лигандами и участвуют в регулировании множества физиологических процессов, включая развитие ткани, ангиогенез, заживление ран и регуляцию метаболизма. После связывания с лигандом рецепторы подвергаются димеризации и фосфорилированию, что приводит к стимулированию протеинкиназной активности и рекрутированию множества внутриклеточных стыкующих белков. Эти взаимодействия способствуют активации ряда внутриклеточных сигнальных путей, включая Ras-МАРК, АКТ-PI3K и фосфолипазу C, которые важны для роста, пролиферации и жизнедеятельности клеток (см. обзорную статью Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005).

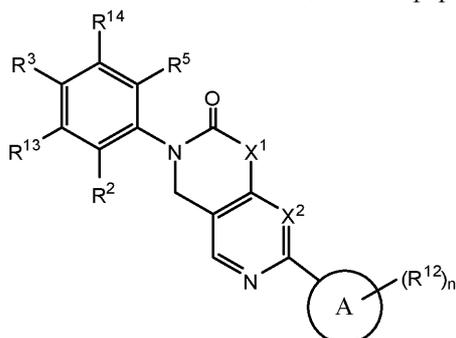
Неправильная активация этого пути либо в результате повышенной экспрессии лигандов FGF или FGFR, либо в результате активирующих мутаций в FGFR может привести к развитию, прогрессированию и появлению устойчивости опухоли к стандартным способам лечения рака. В отношении рака у человека описаны генетические нарушения, включая амплификацию гена, транслокации хромосом и соматические мутации, которые приводят к лиганд-независимой активации рецептора. При крупномасштабном секвенировании ДНК из тысяч образцов опухоли было выявлено, что компоненты пути FGFR входят в число чаще всего мутирующих при раке у человека. Множество таких активирующих мутаций аналогичны генеративным мутациям, которые приводят к синдромам дисплазии скелета. Механизмы, которые приводят к нарушению лиганд-зависимой сигнализации при заболеваниях человека, включают повышенную экспрессию FGF и изменения в сплайсинге FGFR, которые приводят к образованию рецепторов, способности которых к связыванию лигандов имеют большую вариабельность (см. обзорную статью в Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010). Таким образом, разработка ингибиторов, воздействующих на FGFR, может быть полезна для клинического лечения заболеваний, при которых повышается активность FGF или FGFR.

Типы рака, в развитии которых участвуют FGF/FGFR, включают, без ограничений, карциномы (например, мочевого пузыря, молочной железы, цервикальную, колоректальную, эндометриальную карциному, желудка, головы и шеи, почек, печени, легких, яичника, простаты); гематопоэтические злокачественные поражения (например, миеломную болезнь, хроническую лимфоцитарную лимфому, Т-клеточный лейкоз взрослых, острый миелоидный лейкоз, неходжкинскую лимфому, миелопролиферативные новообразования и макроглобулинемию Вальденстрема); и другие новообразования (например, глиобластома, меланому и рабдосаркому). Помимо участия в развитии онкогенных новообразований активация FGFR также связана со скелетными и хондроцитарными расстройствами, включая, без ограничений, синдромы ахондроплазии и краниосиностоза.

В частности, ось сигнализации FGFR4-FGF19 вовлечена в патогенез ряда раковых заболеваний, включая гепатоцеллюлярную карциному (Heinzle et al., Cur. Pharm. Des. 2014, 20:2881). Было показано, что эктопическая экспрессия FGF19 у трансгенных мышей приводит к образованию опухоли в печени, а нейтрализующие антитела к FGF19 подавляют рост опухоли у мышей. Кроме того, повышенная экспрессия FGFR4 наблюдалась при множестве типов опухолей, включая гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак молочной железы, поджелудочной железы, простаты, легкого и щитовидной железы. Более того, активирующие мутации FGFR4 описаны при рабдомиосаркоме (Taylor et al. JCI 2009, 119:3395). Таким образом, воздействие на FGFR селективными низкомолекулярными ингибиторами может оказаться полезным при лечении видов рака и других заболеваний.

Изложение сущности изобретения

В одном аспекте настоящее описание относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, где

кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, имеющий углерод и 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из О, N и S, причем каждый из N и S может быть окисленным;

каждый R¹² независимо выбирают из галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a и S(O)₂NR^aR^a, причем каждый из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила- незамещен или замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^b;

или два смежных заместителя R¹² на кольце А, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо, 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, фенильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем гетероциклоалкил или гетероарил имеет 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из О, N и S;

каждый R^a независимо выбирают из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила-, причем каждый из указанных для R^a C₁₋₆алкил, C₆₋₁₀арил, C₃₋₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкил-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила-, каждый из которых незамещен или замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d;

или любые два заместителя R^a, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, незамещенную или замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c и S(O)₂NR^cR^c; причем каждый из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила-R^b, каждый из которых незамещен или замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^c независимо выбирают из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила-, причем каждый указанный для R^c C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₆₋₁₀арил, C₃₋₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкил-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкил- незамещен или замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f;

или любые два заместителя R^c, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, незамещенную или замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h;

каждый R^d независимо выбирают из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, галогена, CN, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e и S(O)₂NR^eR^e;

каждый R^e независимо выбирают из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, галогена, CN, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g и S(O)₂NR^gR^g;

каждый R^h независимо выбирают из C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆галогеналкила, галогена, CN, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ и S(O)₂NRⁱRⁱ, причем указанные для R^h C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил и 5-6-членный гетероарил незамещены или замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями Rⁱ;

каждый R^j независимо выбирают из галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, CN, OR^k, SR^k, C(O)R^k,

$C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^i$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ и $S(O)_2NR^kR^k$;

каждый R^e , R^g , R^i или R^k независимо выбирают из H, C_{1-4} алкила, C_{6-10} арила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, и C_{2-4} алкинила, причем C_{1-4} алкил, C_{6-10} арил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил незамещены или замещены 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} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

или любые два заместителя R^e , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, незамещенную или замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^g , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, незамещенную или замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^i , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, незамещенную или замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

X^1 представляет собой $-CR^{10}R^{11}$ - или $-NR^7$ -;

X^2 представляет собой N или CR^6 ;

R^{13} представляет собой OR^1 , причем R^1 представляет собой C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой галоген;

R^3 представляет собой H;

R^{14} представляет собой OR^4 , причем R^4 представляет собой C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген;

R^6 представляет собой H;

R^7 выбирают из H, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, имеющего углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-10-членного гетероциклоалкила, имеющего углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-; причем каждый из указанных для R^7 C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-7-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- являются незамещенными или замещены 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10A} ; или два заместителя R^{10A} , присоединенные к смежным кольцевым атомам арильного или гетероарильного кольца R^7 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C_{5-6} циклоалкильное кольцо или конденсированное 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, независимо выбранных из O, N и S, причем каждый из атомов азота и серы может быть окислен, а конденсированное C_{5-6} циклоалкильное кольцо или конденсированный 5-6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или содержит в качестве заместителя 1 или 2 независимо выбранные группы R^{19} ;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбирают из C_{1-6} алкила;

в альтернативном варианте осуществления R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу; причем каждая из указанных 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членной циклоалкильной группы является незамещенной или содержит в качестве заместителя 1, 2, 3 или 4 R^{10A} ;

каждый R^{10A} независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы R^{10A} является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R^{19} ;

каждый R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбирают из H, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных для R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R^{19} ;

в альтернативном варианте осуществления R^{c4} и R^{d4} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R^{19} ;

каждый R^{c4} независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R^{19} независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , OR^{a9} , SR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{1-4} галогеналкила, причем каждый из указанных для R^{19} C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и C_{1-4} галогеналкил является незамещенным или дополнительно содержит 1 или 2 заместителя R^{20} , независимо выбранных из H, галогена, CN, NO_2 , OR^q , SR^q , $C(O)R^q$, $C(O)NR^qR^q$, $C(O)OR^q$, $OC(O)R^q$, $OC(O)NR^qR^q$, NR^qR^q , $NR^qC(O)R^q$, $NR^qC(O)OR^q$, $NR^qC(O)NR^qR^q$, $NR^qS(O)R^q$, $NR^qS(O)_2R^q$, $NR^qS(O)_2NR^qR^q$, $S(O)R^q$, $S(O)NR^qR^q$, $S(O)_2R^q$, $S(O)_2NR^qR^q$, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} галогеналкила, при этом каждый R^q независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R^{a9} , R^{c9} и R^{d9} независимо выбирают из H и C_{1-4} алкила;

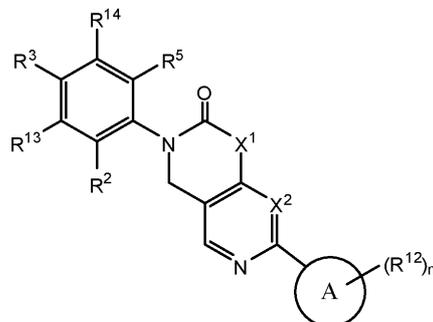
каждый R^{b9} независимо представляет собой C_{1-4} алкил; и

подстрочный знак n равен 0, 1, 2 или 3;

причем термин "гетероциклоалкил" обозначает моно- или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

термин "гетероарил" обозначает моноциклическую или бициклическую ароматическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

В ещё одном аспекте настоящее описание относится к соединению формулы (I')



или его фармацевтически приемлемой соли, где

кольцо A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, имеющий углерод и 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из O, N и S, причем каждый из N и S может быть окислен;

каждый R^{12} независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ и $S(O)_2NR^aR^a$, причем каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила- является незамещенным или содержит 1, 2, 3 или 4 независимо выбранных заместителя R^b ;

или два смежных заместителя R^{12} на кольце A, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо, 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, фенильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем гетероциклоалкил или гетероарил имеет 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из O, N и S;

каждый R^a независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, причем каждый из указанных для R^a 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- является незамещенным или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранных заместителей R^d ;

или любые два заместителя R^a , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h ;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} цикло-

алкил-С₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-С₁₋₄алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-С₁₋₄алкила-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c и S(O)₂NR^cR^c; причем каждый из указанных для R^b С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкенил, С₂₋₆алкинил, С₆₋₁₀арил, С₃₋₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членного гетероциклоалкил, С₆₋₁₀арил-С₁₋₄алкил-, С₃₋₁₀циклоалкил-С₁₋₄алкил-, (5-10-членный гетероарил)-С₁₋₄алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-С₁₋₄алкил- является незамещенным или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранных заместителей R^f;

каждый R^c независимо выбирают из H, С₁₋₆алкила, С₁₋₄галогеналкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₆₋₁₀арила, С₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, С₆₋₁₀арил-С₁₋₄алкила-, С₃₋₁₀циклоалкил-С₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-С₁₋₄алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-С₁₋₄алкила-, причем каждое из указанных значений R^c С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкенил, С₂₋₆алкинил, С₆₋₁₀арил, С₃₋₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, С₆₋₁₀арил-С₁₋₄алкил-, С₃₋₁₀циклоалкил-С₁₋₄алкил-, (5-10-членный гетероарил)-С₁₋₄алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-С₁₋₄алкил- является незамещенным или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранных заместителей R^f;

или любые два заместителя R^c, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, незамещенную или замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h;

каждый R^d независимо выбирают из С₁₋₄алкила, С₁₋₄галогеналкила, галогена, CN, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e и S(O)₂NR^eR^e;

каждый R^f независимо выбирают из С₁₋₄алкила, С₁₋₄галогеналкила, галогена, CN, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g и S(O)₂NR^gR^g;

каждый R^h независимо выбирают из С₁₋₆алкила, С₃₋₇циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, С₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила, С₁₋₆галогеналкила, галогена, CN, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ и S(O)₂NRⁱRⁱ, причем указанные значения R^h С₁₋₆алкил, С₃₋₇циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, С₆₋₁₀арил и 5-6-членный гетероарил является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя Rⁱ;

каждый R^j независимо выбирают из галогена, С₁₋₄алкила, С₁₋₄галогеналкила, CN, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k и S(O)₂NR^kR^k;

каждый R^e, R^g, Rⁱ или R^k независимо выбирают из H, С₁₋₄алкила, С₆₋₁₀арила, С₁₋₄галогеналкила, С₂₋₄алкенила, и С₂₋₄алкинила, причем С₁₋₄алкил, С₆₋₁₀арил, С₂₋₄алкенил или С₂₋₄алкинил является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из OH, CN, amino, галогена, С₁₋₄алкила, С₁₋₄алкокси, С₁₋₄алкилтио, С₁₋₄алкиламино, ди(С₁₋₄алкил)амино, С₁₋₄галогеналкила и С₁₋₄галогеналкокси;

или любые два заместителя R^e, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h;

или любые два заместителя R^g, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h;

или любые два заместителя Rⁱ, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h;

X¹ представляет собой -CR¹⁰R¹¹- или -NR⁷-;

X² представляет собой N или CR⁶;

R¹³ представляет собой OR¹, причем R¹ представляет собой С₁₋₃алкил;

R² представляет собой галоген;

R³ представляет собой H;

R¹⁴ представляет собой OR⁴, причем R⁴ представляет собой С₁₋₃алкил;

R⁵ представляет собой галоген;

R⁶ представляет собой H;

R⁷ выбирают из H, C(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆галогеналкила, фенила, С₃₋₆циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, имеющего углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-10-членного гетероциклоалкила, имеющего углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, С₆₋₁₀арил-С₁₋₄алкила-,

С₃₋₁₀циклоалкил-С₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-С₁₋₄алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-С₁₋₄алкила-; причем каждое из указанных значений R⁷ С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкенил, С₂₋₆алкинил, фенил, С₃₋₆циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, С₆₋₁₀арил-С₁₋₄алкил-, С₃₋₁₀циклоалкил-С₁₋₄алкил-, (5-10-членный гетероарил)-С₁₋₄алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-С₁₋₄алкил- является незамещенным или содержит 1, 2, или 3 заместителя, независимо выбранных из R^{10A}; или два заместителя R^{10A}, присоединенных к смежным кольцевым атомам арильного или гетероарильного кольца R⁷, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное С₅₋₆циклоалкильное кольцо или конденсированное 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, независимо выбранных из O, N и S, причем каждый из атомов азота и серы необязательно окислен, а конденсированное С₅₋₆циклоалкильное кольцо или конденсированный 5-6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или содержит в качестве заместителя 1 или 2 независимо выбранные группы R¹⁹;

каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой С₁₋₆алкил в альтернативном варианте осуществления R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу; причем каждая из указанных 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членной циклоалкильной группы может содержать в качестве заместителя 1, 2, 3 или 4 R^{10A};

каждый R^{10A} независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆галогеналкила, фенила, С₃₋₆циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, фенила, С₃₋₆циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы R^{10A} может содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R¹⁹;

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбирают из H, С₁₋₄алкила, С₂₋₄алкенила, С₂₋₄алкинила, С₁₋₄галогеналкила, фенила, С₃₋₆циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных для R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} С₁₋₄алкил, С₂₋₄алкенил, С₂₋₄алкинил, фенил, С₃₋₆циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа может содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R¹⁹;

в альтернативном варианте осуществления R^{c4} и R^{d4} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая может содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R¹⁹;

каждый R^{c4} независимо представляет собой H или С₁₋₄алкил;

каждый R¹⁹ независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, С₁₋₄алкила, С₂₋₄алкенила, С₂₋₄алкинила, С₃₋₆циклоалкила и С₁₋₄галогеналкила, причем каждый из С₁₋₄алкила, С₂₋₄алкенила, С₂₋₄алкинила, С₃₋₆циклоалкила и С₁₋₄галогеналкила, R¹⁹ является незамещенным или дополнительно содержит 1 или 2 заместителя R²⁰, независимо выбранных из H, галогена, CN, NO₂, OR^q, SR^q, C(O)R^q, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^q, OC(O)R^q, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^qR^{d9}, NR^qC(O)R^{b9}, NR^qC(O)OR^{a9}, NR^qC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^qS(O)R^{b9}, NR^qS(O)₂R^{b9}, NR^qS(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^q, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^q, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, С₁₋₄алкила, С₂₋₄алкенила, С₂₋₄алкинила, С₃₋₆циклоалкила и С₁₋₄галогеналкила, при этом каждый R^q независимо представляет собой H или С₁₋₄алкил;

каждый R^{a9}, R^{c9} и R^{d9} независимо выбирают из H и С₁₋₄алкила;

каждый R^{b9} независимо представляет собой С₁₋₄алкил; и

подстрочный знак n равен 0, 1, 2 или 3;

причем термин "гетероциклоалкил" обозначает моно- или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

термин "гетероарил" обозначает моноциклическую или бициклическую ароматическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

В ещё одном другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей способностью ингибировать фермент FGFR3 и/или FGFR4, содержащей терапевтически эффективное количество любого из указанных выше соединений настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В ещё одном другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования фермента FGFR3 или FGFR4, причем указанный способ включает: взаимодействие фермента FGFR3 или FGFR4 с любым из указанных выше соединений настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой солью.

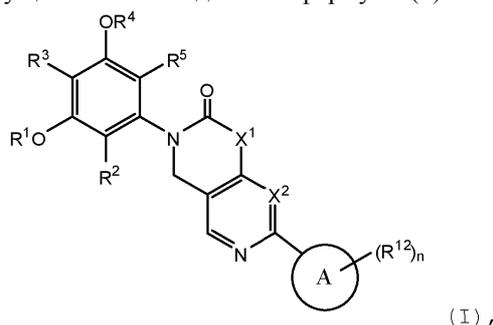
В ещё одном другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, причем указанный способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества любого из указанных выше соединений настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

При этом указанный рак выбирают из гепатоцеллюлярного рака, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, эндометриального рака, рака желудка, рака головы и шеи, рака почки, рака печени, рака легкого, рака яичника, рака простаты, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, лейкоза, миеломной болезни, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелогенного лейкоза, ходжкинской или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, волосатоклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, глиобластомы, меланомы и рабдосаркомы.

Подробное описание

Соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет формулу (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, имеющий углерод и 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из О, N и S;

каждый R^{12} независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ и $S(O)_2NR^aR^a$, причем каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила- является незамещенным или содержит 1, 2, 3 или 4 независимо выбранных заместителя R^b ;

или два смежных заместителя R^{12} на кольце А, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо, 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, фенильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем гетероциклоалкил или гетероарил имеет 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из О, N и S;

каждый R^a независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, причем каждый из указанных для R^a 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- является незамещенным или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранных заместителей R^d ;

или любые два заместителя R^a , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h ;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ и $S(O)_2NR^cR^c$;

каждый R^c независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, причем каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-,

C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила- является незамещенным или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранных заместителей R^1 ;

или любые два заместителя R^c , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h ;

каждый R^d независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ и $S(O)_2NR^cR^c$;

каждый R^f независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ и $S(O)_2NR^gR^g$;

каждый R^h независимо выбирают из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ и $S(O)_2NR^iR^i$, причем каждый из указанных C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^i ;

каждый R^j независимо выбирают из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ и $S(O)_2NR^kR^k$;

каждый R^e , R^g , R^i или R^k независимо выбирают из H, C_{1-4} алкила, C_{6-10} арила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, и C_{2-4} алкинила, причем C_{1-4} алкил, C_{6-10} арил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных 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} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

или любые два заместителя R^e , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h ;

или любые два заместителя R^g , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h ;

или любые два заместителя R^i , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h ;

X^1 представляет собой $-CR^{10}R^{11}$ или $-NR^7$;

X^2 представляет собой N или CR^6 ;

R^1 представляет собой C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой галогенил;

R^3 представляет собой H;

R^5 представляет собой галоген;

R^6 представляет собой H;

R^7 выбирают из H, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, имеющего углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной и 4-7-членной гетероциклоалкильной групп R^7 необязательно содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R^{10A} ;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбирают из C_{1-6} алкила;

в альтернативном варианте осуществления R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу; причем каждая из указанных 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членной циклоалкильной группы является незамещенной или содержит в качестве заместителя 1, 2, 3 или 4 R^{10A} ;

каждый R^{10A} независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероа-

тома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных для R^{10A} C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, фенил, C₃₋₆циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R¹⁹;

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбирают из H, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄галогеналкила, фенила, C₃₋₆циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных для R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, фенил, C₃₋₆циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная и 4-7-членная гетероциклоалкильная групп является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R¹⁹;

в альтернативном варианте осуществления R^{c4} и R^{d4} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R¹⁹;

каждый R^{c4} независимо представляет собой H или C₁₋₄алкил;

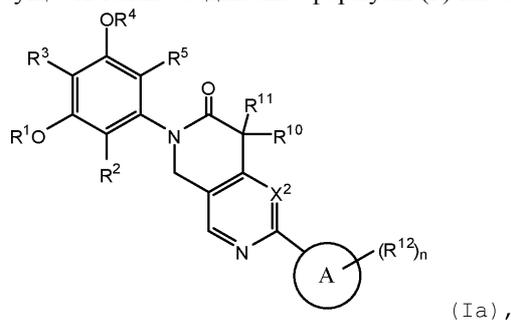
каждый R¹⁹ независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, и C₁₋₄галогеналкила;

каждый R^{a9}, R^{c9} и R^{d9} независимо выбирают из H и C₁₋₄алкила;

каждый R^{b9} независимо представляет собой C₁₋₄алкил; и

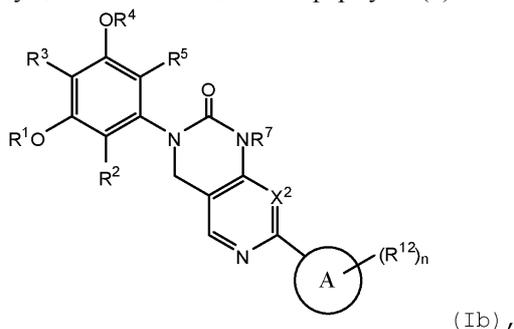
подстрочный знак n равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I') имеет формулу (Ia)



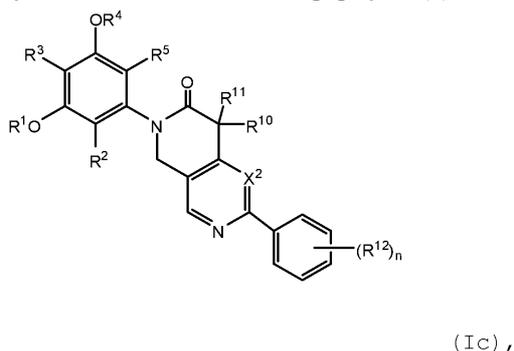
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') имеет формулу (Ib)



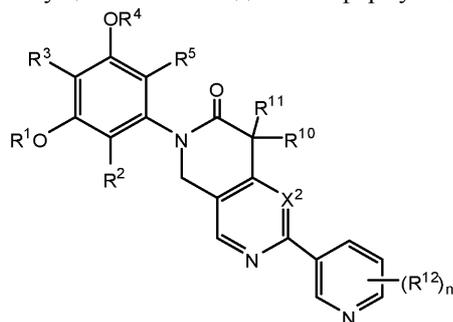
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') имеет формулу (Ic)



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') имеет формулу (Id)



(Id),

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') кольцо А представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, оксазолила, тиофенила, тиазолила, изоксазолила, изотиазолила и фуранила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из пиридила, пиразинила, пиридазинила, примидинила и триазинила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') кольцо А представляет собой пиридил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') кольцо А представляет собой фенил или 6-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') кольцо А представляет собой фенил или пиридил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R² и R⁵ представляют собой F.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') каждый из R¹ и R⁴ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') каждый из R¹⁰ и R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R¹⁰ и R¹¹ представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу, которая необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из групп R^{10A}.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, необязательно содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из групп R^{10A}.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') каждый R¹² независимо выбирают из галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила-, CN, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a и S(O)₂NR^aR^a, причем каждый из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила- является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя R^b.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') каждый R¹² независимо выбирают из -NH₂, -NHOH, -NHO^a, -NHR^a, -NHC(O)R^a, -NHC(O)NHR^a, -NHS(O)₂R^a, -C(O)R^a, -S(O)₂R^a, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₄галогеналкокси, галогена, CN, C₃₋₆циклоалкила, фенил-C₁₋₄алкила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила-, причем C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, фенил-C₁₋₄алкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и (4-10-членный

гетероциклоалкил)-C_{1,4}алкил- являются незамещенными или содержат 1-3 заместителя R^b; и C_{1,6}алкокси или C_{1,4}галогеналкокси являются незамещенными или содержат 1-3 заместителя R^d.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждый R¹² независимо выбирают из F, Cl, CN, CH₃, CH₂CH₃, NH₂, OCH₃, -C(O)NH(C_{1,4}алкил), NHC(O)CH₃, NHS(O)₂CH₃, NHS(O)₂R^a, C(O)R^a, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂R^a, морфолиносурьфонила, имидазолила, 4-морфолинила, (3-циано-пирролидин-1-ил)метила, 2-цианопрор-2-ила, 1-цианоциклобутила, 1-цианоциклопропила, бензила, пиридилметила, 1,1-диоксотилолан-3-ила, 1-метилсульфонилазетидин-3-ила, 1-ацетил-3-(цианометил) азетидин-3-ила и -CH₂-(4-морфолинила), причем R^a представляет собой 4-морфолинил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждый из R¹³ и R¹⁴ означает OCH₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R⁷ представляет собой C_{1,6}алкил, фенил, бензил, C_{3,6}циклоалкил, C_{3,10}циклоалкил-C_{1,4}алкил-, 4-10-членный гетероциклоалкил, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C_{1,4}алкил-, 5-10-членный гетероарил или (5-10-членный гетероарил)-C_{1,4}алкил-, каждый из которых обязательно содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^{10A}; или два заместителя R^{10A}, присоединенных к смежным кольцевым атомам арильного или гетероарильного кольца R⁷, необязательно взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C_{5,6}циклоалкильное кольцо или конденсированное 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, независимо выбранных из O, N и S, причем каждый из атомов азота и серы может быть окислен, а конденсированное C_{5,6}циклоалкильное кольцо или конденсированный 5-6-членный гетероциклоалкил являются незамещенными или содержат в качестве заместителя 1 или 2 независимо выбранные группы R¹⁹.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^{10A} представляет собой галоген, CN, C_{1,6}алкил, C_{3,6}циклоалкил, -C(O)R^{b4} или -C(O)OR^{b4}, или два заместителя R^{10A}, присоединенные к смежным кольцевым атомам арильного или гетероарильного кольца R⁷, могут вместе с атомами, к которым они присоединены, образовать 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, независимо выбранных из O, N и S, причем каждый из атомов азота и серы может быть окислен.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^{10A} представляет собой F, Cl, CH₃, C_{1,6}алкил, CN, -C(O)C_{1,4}алкил или -C(O)OC_{1,4}алкил; или два заместителя R^{10A}, присоединенные к смежным кольцевым атомам арильного или гетероарильного кольца R⁷, могут вместе с атомами, к которым они присоединены, образовать тетрагидрофурановое, тетрагидропирановое, 1,4-диоксановое, морфолиновое, тетрагидротиипирановое или тетрагидротиифеновое кольцо, каждое из которых является незамещенным или содержит 1 или 2 заместителя R¹⁹.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R⁷ представляет собой C_{1,6}алкил, циклопропилметил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 4-фторбензил, тетрагидрофуран-3-ил, (3-метилизоксазол-5-ил)метил, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил, (5-циклопропилизоксазол-3-ил)метил, 5-метилизоксазол-3-ил)метил, 4-фторфенил, (1-этилпиразол-4-ил)метил, бензотиазол-6-ил, 1-метил-5-окспирролидин-3-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметил, 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-ил, 4-цианофенил, 4-пиримидинил, 2-пиримидинил, 5-пиримидинил, 1-метилпиразол-3-ил, 1-метилпиразол-4-ил, (1,5-диметилпиразол-4-ил)метил или (5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) подстрочный индекс n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) кольцо A представляет собой фенильное или 6-членное гетероарильное кольцо;

R¹⁰ и R¹¹ представляют собой C_{1,6}алкил;

в альтернативном варианте осуществления R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из групп R^{10A};

каждый R¹² независимо выбирают из галогена, C_{1,6}алкила, C_{1,6}галогеналкила, C_{6,10}арила, C_{3,10}циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6,10}арил-C_{1,4}алкила-, C_{3,10}циклоалкил-C_{1,4}алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C_{1,4}алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C_{1,4}алкила-, CN, NO₂, OR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)₂R^a и S(O)₂NR^aR^a, причем каждый из C_{1,6}алкила, C_{2,6}алкинила, C_{2,6}алкинила, C_{6,10}арила, C_{3,10}циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6,10}арил-C_{1,4}алкила-, C_{3,10}циклоалкил-C_{1,4}алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C_{1,4}алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C_{1,4}алкила- является незамещенным или содержит 1-3 независимо выбранных заместителя R^b;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1,4}алкила, C_{1,4}галогеналкила, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c и S(O)₂NR^cR^c;

каждый R^c независимо выбирают из H и C_{1,6}алкила; и

подстрочный знак n равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I')

X^1 представляет собой $CR^{10}R^{11}$;

X^2 представляет собой CH ;

кольцо A представляет собой фенильное или 6-членное гетероарильное кольцо;

R^{10} и R^{11} представляют собой C_{1-6} алкил;

в альтернативном варианте осуществления R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из групп R^{10A} ;

каждый R^{12} независимо выбирают из галогена, CN , NR^aR^a , NR^aOR^a , $NHC(O)R^a$, $NHS(O)_2R^a$, $C(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, OR^a , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил являются незамещенными или содержат 1-3 заместителя R^b ;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN , NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ и $S(O)_2NR^cR^c$;

каждый R^c независимо выбирают из H и C_{1-6} алкила; и

подстрочный знак n равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I')

X^1 представляет собой $CR^{10}R^{11}$;

X^2 представляет собой CH ;

кольцо A представляет собой фенил или пиридил;

R^{10} и R^{11} представляют собой C_{1-6} алкил;

в альтернативном варианте осуществления R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из групп R^{10A} ;

каждый R^{12} независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-2} алкила-, CN , OR^a , $C(O)R^a$, NR^aR^a , $NR^aS(O)_2R^a$ и $S(O)_2R^a$;

каждый R^a независимо выбирают из H , C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила; и

подстрочный знак n равен 0, 1, 2 или 3.

В предпочтительном варианте соединения формулы (I') выбирают из представленных ниже соединений

6'- (5-амино-2-метилфенил) -2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -
1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

6'- (5-амино-4-фтор-2-метилфенил) -2'- (2, 6-дифтор-3, 5-
диметоксифенил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -
он;

4-амино-2- (2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -3'-оксо-2', 3'-
дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -6'-
ил) бензонитрил;

6'- (5-аминопиридин-3-ил) -2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -
1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (5-фторпиридин-3-ил) -1'Н-
спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (5-морфолинопиридин-3-
ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

6'- (5-амино-2-метилпиридин-3-ил) -2'- (2, 6-дифтор-3, 5-
диметоксифенил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -
он;

5- (2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -3'-оксо-2', 3'-дигидро-1'Н-
спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -6'-ил) никотинитрил;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (пиридин-3-ил) -1'Н-
спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (5-метоксипиридин-3-ил) -
1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

6'- (5-хлорпиридин-3-ил) -2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1'Н-
спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

6'- (5- (1Н-имидазол-1-ил) пиридин-3-ил) -2'- (2, 6-дифтор-3, 5-
диметоксифенил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -
3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (5- (морфолин-4-
карбонил) пиридин-3-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'-
[2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (5-
(морфолиносультонил) пиридин-3-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'-
[2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

Н- (5- (2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -3'-оксо-2', 3'-дигидро-
1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -6'-ил) пиридин-3-
ил) метансульфонамид; и

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (5-
(морфолинометил) пиридин-3-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'-
[2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом предпочтительном варианте соединения формулы (I') выбирают из представленных ниже соединений

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он;

5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метилпиколинамид;

(S)-1-(4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

2-(5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил;

1-(5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил;

1-(циклопропилметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-пропил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-

он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

1-циклопентил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

1-((5-циклопропилизоксазол-3-ил)метил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

1-(1,3-бензотиазол-6-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-

диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

4- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -2-оксо-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-1 (2Н) -ил) бензонитрил;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1-пиримидин-4-ил-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- [(5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил] -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- [(1, 5-диметил-1Н-пиразол-4-ил) метил] -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1-этил-7- (3-метил-1- (2-морфолиноэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1-этил-7- (3-метил-1- (пиридин-3-илметил) -1Н-пиразол-4-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1-этил-7- (3-метил-1- (2-морфолино-2-оксоэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (3-метил-1- (2-морфолиноэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (1-этил-1Н-имидазол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- [1- (1, 1-диоксидотетрагидро-3-тиенил) -3-метил-1Н-пиразол-4-ил] -1', 2'-дигидро-3'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3'-он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (1- (1- (метилсульфонил) азетидин-3-ил) -1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он; и

2- (1-ацетил-3- (4- (2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -3'-оксо-2', 3'-дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -6'-ил) -1Н-пиразол-1-ил) азетидин-3-ил) ацетонитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительном варианте соединения формулы (I') выбирают из представленных ниже соединений

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиридазин-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)бензонитрил;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиримидин-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

4-((3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)метил)-N-метилбензамид;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(изохинолин-7-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((5-этилизоксазол-3-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиримидин-4-илметил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

5- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -2-оксо-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-1 (2Н) -ил) -2-фторбензонитрил;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- ((5-этил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- ((2-метилпиридин-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (пиридин-4-илметил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (празин-2-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (1- (метилсульфонил) пиперидин-4-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- ((1-метил-1Н-пиразол-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1- (3, 4-дифторбензил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

5- ((3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -2-оксо-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-1 (2Н) -ил) метил) пиколинонитрил;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (2-метилбензо [d] оксазол-6-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1-метил-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

1- (4- (1Н-пиразол-1-ил) фенил) -3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -3, 4-

дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -2-оксо-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-1 (2Н) -ил) -5-фторбензонитрил;

6- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -2-оксо-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-1 (2Н) -ил) никотинитрил;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (оксазол-5-илметил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

4- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -2-оксо-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-1 (2Н) -ил) -2-метоксibenзонитрил;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- ((5-метилоксазол-2-ил) метил-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

1-циклопропил-3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (пиримидин-5-илметил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (пиразин-2-илметил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (6-метилпиразин-2-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (пиридазин-3-илметил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-

пиразол-4-ил) -1- (3- (1-метил-1Н-1, 2, 3-триазол-5-ил) фенил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1-изопропил-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

1- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -2-оксо-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-1 (2Н) -ил) циклопропанкарбонитрил;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (пиридин-2-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (5-изопропилизоксазол-3-ил) метил-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (пиридин-2-илметил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (2-метилтиазол-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (1-метил-5-оксопирролидин-3-ил) метил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

2- (4- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -2-оксо-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-1 (2Н) -ил) фенил) ацетонитрил;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (4- (метилсульфонил) фенил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (3-фторфенил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (1-метил-1Н-пиразол-3-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3,4-дифторфенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3,5-дифторфенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(5-этилпиразин-2-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

(R)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(3-метоксифенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-фторфенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-

d] пиримидин-2 (1H) -он;

4- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -2-оксо-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-1 (2H) -ил) -N, N-диметилбензамид;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -1- (2- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1H) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -1- (4- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) фенил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1H) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -1- ((2-этоксипиридин-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1H) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -1- ((1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1H) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -1- ((1-метил-1H-бензо [d] [1, 2, 3] триазол-5-ил) метил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1H) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -1- (2-оксоиндолин-5-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1H) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -1- (2-метил-3-оксоизоиндолин-5-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1H) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -1- ((2-метилпиримидин-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1H) -он;

метил-4- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -2-оксо-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-1 (2H) -ил) пиперидин-1-карбоксилат;

метил-4- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -2-оксо-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-1 (2H) -ил) фенилкарбамат;

1- ((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил) метил) -3- (2, 6-дифтор-

3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

2-(4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетонитрил;

1-(1-(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-(1-(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

1-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1Н-индазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

1-(5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-1-(пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиримидин-2-ил)циклобутанкарбонитрил;

1- (5- (1-циклобутил-3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -2-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) пиридин-2-ил) циклобутанкарбонитрил;

1- (5- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -2-оксо-1- (пиридин-2-ил) -1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) пиридин-2-ил) циклобутанкарбонитрил;

1- (5- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -2-оксо-1- (пиридин-3-ил) -1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) пиридин-2-ил) циклобутанкарбонитрил;

1- (5- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1- (2-метоксиэтил) -2-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) пиридин-2-ил) циклобутанкарбонитрил;

1- (5- (1- (циклопропилметил) -3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -2-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) пиридин-2-ил) циклобутанкарбонитрил;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1-этил-7- (1-метил-1Н-пиразол-3-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

4- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1-метил-1Н-пиразол-3-ил) -2-оксо-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-1 (2Н) -ил) бензонитрил;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1- ((1-этил-1Н-пиразол-4-ил) метил) -7- (1-метил-1Н-пиразол-3-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

4- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -2-оксо-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-1 (2Н) -ил) бензонитрил;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1- ((1-этил-1Н-пиразол-4-ил) метил) -7- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (3-метил-1- (3-морфолинопропил) -1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'-[2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (1- (1- (метилсульфонил) пирролидин-3-ил) -1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-

спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;
 2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (1- (2- (1-
 (метилсульфонил) пиперидин-4-ил) этил) -1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-
 спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;
 1- (4- (2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -3'-оксо-2', 3'-
 дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -6'-ил) -5-
 метил-1Н-пиразол-1-ил) циклобутанкарбонитрил;
 6'- (1- (1-ацетилпирролидин-3-ил) -1Н-пиразол-4-ил) -2'- (2, 6-
 дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'-
 [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;
 2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (1- (3-
 морфолинопропил) -1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'-
 [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;
 2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (1- (2- (4-
 метоксипиперидин-1-ил) этил) -1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-
 спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;
 2- (4- (2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -3'-оксо-2', 3'-
 дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -6'-ил) -3-
 метил-1Н-пиразол-1-ил) ацетонитрил;
 2- (3- (4- (2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -3'-оксо-2', 3'-
 дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -6'-ил) -3-
 метил-1Н-пиразол-1-ил) пирролидин-1-ил) ацетонитрил;
 2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (3-метил-1- (пиридин-
 3-илметил) -1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'-
 [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;
 3- (4- (2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -3'-оксо-2', 3'-
 дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -6'-ил) -3-
 метил-1Н-пиразол-1-ил) пропаннитрил;
 2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (1- (2-морфолиноэтил) -
 1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -
 3' (2'Н) -он;
 2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (1-этил-3-метил-1Н-

пиразол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (3-метил-1- (2-морфолино-2-оксоэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (2- (диметиламино) тиазол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (1- (2- (3-метоксипирролидин-1-ил) этил) -1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- {1- [(1, 1-диоксидо-1, 2-тиазинан-3-ил) метил] -1Н-пиразол-4-ил} -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (3-метил-1- (1-метилпирролидин-3-ил) -1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (1- (2- (диметиламино) этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (3-метил-1- (2- (пиперидин-4-ил) этил) -1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -6'- (1- ((1- (метилсульфонил) азетидин-3-ил) метил) -1Н-пиразол-4-ил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

6'- (1- ((1-ацетилазетидин-3-ил) метил) -1Н-пиразол-4-ил) -2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -3' (2'Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1-этил-7- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -

он ;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1-этил-7- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -7- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -1-этил-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2 (1Н) -он;

5- (2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -3'-оксо-2', 3'-дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -6'-ил) -1Н-пиразол-4-карбонитрил;

3- (2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -3'-оксо-2', 3'-дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -6'-ил) -1-метил-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

3- (2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -3'-оксо-2', 3'-дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -6'-ил) -1- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

1- (цианометил) -3- (2'- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -3'-оксо-2', 3'-дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'- [2, 7] нафтиридин] -6'-ил) -1Н-пиразол-4-карбонитрил;

5- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1-этил-2-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) -N-этилпиколинамид;

N-циклопропил-5- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1-этил-2-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) пиколинамид;

5- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1-этил-2-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) -N- (2-гидроксиэтил) пиколинамид;

5- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1-этил-2-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) -N-изопропилпиколинамид;

5- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1-этил-2-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) -N-пропилпиколинамид;

2- (4- (3- (2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил) -1-этил-2-оксо-

1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) фенил) ацетонитрил;

1-(4-(3-(2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) фенил) циклобутанкарбонитрил;

3-(2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил)-1-этил-7-(6-морфолинопиридин-3-ил)-3, 4-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-2(1H)-он;

1-(4-(3-(2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) фенил) циклопропанкарбонитрил;

5-(3-(2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил) пиколинамид;

2'-(2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил)-6'-(пиридин-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'-[2, 7] нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

2'-(2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил)-6'-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1', 2'-дигидро-3'Н-спиро [циклопропан-1, 4'-[2, 7] нафтиридин]-3'-он;

1-(5-{3-(2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил)-1-[(5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил]-2-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил} пиридин-2-ил) циклобутанкарбонитрил; и

1-{5-[3-(2, 6-дифтор-3, 5-диметоксифенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридо [4, 3-d] пиримидин-7-ил} пиридин-2-ил} циклобутанкарбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В наиболее предпочтительном варианте соединение формулы (I') представляет собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиридазин-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом наиболее предпочтительном варианте соединение формулы (I') представляет собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-пиримидин-4-ил-3,4-дигидропиридо [4,3-d]пиримидин-2(1H)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом наиболее предпочтительном варианте соединение формулы (I') представляет собой 4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

Определения.

Во многих местах настоящего документа заместители соединений настоящего изобретения указаны группами или диапазонами. Особым образом подразумевается, что настоящее изобретение включает все отдельные подкомбинации элементов таких групп и диапазонов. Например, особым образом подразумевается, что термин "C₁₋₆алкил" отдельно обозначает метил, этил, C₃-алкил, C₄-алкил, C₅-алкил и C₆-алкил.

Во многих местах настоящего документа описаны различные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные кольца. При отсутствии иных указаний эти кольца могут быть присоединены к оставшейся части молекулы у любого члена кольца, как позволяет валентность. Например, термин "пиридиновое кольцо" или "пиридинил" может обозначать пиридин-2-ильное, пиридин-3-ильное или пиридин-4-ильное кольцо.

Термин "n-членный", где n представляет собой целое число, как правило, описывает число формирующих кольцо атомов в функциональной группе, где число формирующих кольцо атомов равно n. Например, пиперидинил является примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил является примером 5-членного гетероарильного кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарильного кольца, а 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

Для соединений настоящего изобретения, в которых переменная встречается более одного раза, каждая переменная может представлять собой различную функциональную группу, независимо выбранную из группы, определяющей переменную. Например, при описании структуры, имеющей две группы

R, которые одновременно находятся на одном и том же соединении, две группы R могут представлять собой различные функциональные группы, независимо выбранные из группы, определенной для R.

В настоящем документе фраза "необязательно содержит заместитель" означает наличие заместителя или его отсутствие.

В настоящем документе термин "замещенный" означает, что атом водорода замещен неводородной группой. Следует понимать, что замещение в данном атоме ограничено валентностью.

В настоящем документе термин "C_{i-j}", где i и j представляют собой целые числа, используемый в комбинации с химической группой, обозначает диапазон количества атомов углерода в химической группе, где i-j определяют диапазон. Например, C₁₋₆алкил обозначает алкильную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

В настоящем документе термин "алкил", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает насыщенную углеводородную группу, которая может иметь неразветвленную или разветвленную цепь. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-6, 1-4 или 1-3 атома углерода. Примеры алкильных функциональных групп включают, без ограничений, 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 и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой метил, этил или пропил.

В настоящем документе термин "алкенил", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает алкильную группу, имеющую одну или более углерод-углеродных двойных связей. В некоторых вариантах осуществления алкенильная функциональная группа содержит 2-6 или 2-4 атома углерода. Например, алкенильные группы включают, без ограничений, этенил, н-пропенил, изо-пропенил, н-бутенил, втор-бутенил и т.п.

В настоящем документе термин "алкинил", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает алкильную группу, имеющую одну или более углерод-углеродных тройных связей. В некоторых вариантах осуществления алкинильная функциональная группа содержит 2-6 или 2-4 атома углерода. Например, алкинильная группа включает, без ограничений, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и т.п.

В настоящем документе термин "галоген", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, включает фтор, хром, бром и иод. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F.

В настоящем документе термин "галогеналкил", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает алкильную группу, имеющую вплоть до полной валентности заместителей в виде атома галогена, которые могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах осуществления атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет 1-6, 1-4 или 1-3 атома углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ и т.п.

В настоящем документе термин "алкокси", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает группу формулы -O-алкил. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет 1-6, 1-4 или 1-3 атома углерода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкокси является метокси.

В настоящем документе термин "галогеналкокси", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает группу формулы -O-(галогеналкил). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет 1-6, 1-4 или 1-3 атома углерода. Примером галогеналкоксигруппы является -OCF₃.

В настоящем документе термин "амино", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает NH₂.

В настоящем документе термин "алкиламино", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает группу формулы -NH(алкил). В некоторых вариантах осуществления алкиламиногруппа содержит 1-6 или 1-4 атома углерода. Примеры алкиламиногрупп включают метиламино, этиламино, пропиламино (например, н-пропиламино и изопрпиламино) и т.п.

В настоящем документе термин "диалкиламино", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает группу формулы -N(алкил)₂. Примеры диалкиламиногрупп включают диметиламино, диэтиламино, дипропиламино (например, ди(н-пропил)амино и ди(изопрпил)амино) и т.п. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа независимо содержит 1-6 или 1-4 атома углерода.

В настоящем документе термин "алкилтио", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает группу формулы -S-алкил. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-6 или 1-4 атома углерода.

В настоящем документе термин "циклоалкил", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает неароматический циклический углеводород, включая циклизированные алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические

(например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спиро-колец) кольцевые системы. В определение циклоалкила также включены функциональные группы, которые имеют одно или более ароматических колец (например, арильные или гетероарильные кольца), конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например бензопроизводными циклопентана, циклогексана, циклогексана и т.п., или пиридопроизводными циклопентана или циклогексана. Формирующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксогруппой. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилилены. Термин "циклоалкил" также включает мостиковые циклоалкильные группы (например, неароматические циклические углеводородные функциональные группы, содержащие по меньшей мере один мостиковый углерод, такие как адамантан-1-ил) и спироциклоалкильные группы (например, неароматические углеводородные функциональные группы, содержащие по меньшей мере два кольца, конденсированных в одном атоме углерода, такие как спиро[2.5]октан и т.п.). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 3-10 членов кольца, 3-7 членов кольца или 3-6 членов кольца. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой C_{3-7} моноциклическую циклоалкильную группу. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, тетрагидронафталенил, октагидронафталенил, индалил и т.п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В настоящем документе термин "гетероциклоалкил", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает неароматическое кольцо или кольцевую систему, которая может необязательно содержать одну или более алкениленовых или алкиниленовых групп как часть кольцевой структуры, которая в качестве члена кольца имеет по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из азота, серы, кислорода и фосфора. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спиро-колец) кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В определение гетероциклоалкила также включены функциональные группы, которые имеют одно или более ароматических колец (например, арильных или гетероарильных колец), конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклоалкильным кольцом, например 1,2,3,4-тетрагидрохинолином и т.п. Гетероциклоалкильные группы также могут включать мостиковые гетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильную функциональную группу, содержащую по меньшей мере один мостиковый атом, например азаадамантан-1-ил и т.п.) и спирогетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильную функциональную группу, содержащую по меньшей мере два конденсированных кольца с одним общим атомом, например [1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-N-ил] и т.п.). В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит 3-10 формирующих кольцо атомов, 4-10 формирующих кольцо атомов или 3-8 формирующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет 1-5 гетероатомов, 1-4 гетероатома, 1-3 гетероатома или 1-2 гетероатома. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(ах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонила, N-оксида или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или может быть кватернизован атом азота. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой C_{2-7} моноциклическую гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой морфолиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, дигидропирановое кольцо, тетрагидропирановое кольцо, тетрагидропирдин, азетидиновое кольцо или тетрагидрофурановое кольцо.

В настоящем документе термин "арил", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает моноциклическую или полициклическую (например, имеющую 2 конденсированных кольца) ароматическую углеводородную функциональную группу, такую как, без ограничений, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и т.п. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют 6-10 атомов углерода или 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой фенил или нафтил.

В настоящем документе термин "гетероарил", используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, обозначает моноциклическую или полициклическую (например, имеющую 2 или 3 конденсированных кольца) ароматическую углеводородную функциональную группу, имеющую в качестве членов кольца один или более гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Примеры гетероарильной группы включают, без ограничений, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, тиенил, имидазол, тиазол, индолил, пиррил, оксазол, бензо-

фурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, пирролил, азолил, хинолинил, изохинолинил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил или т.п. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием карбонила, N-оксида или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или может быть кватернизован атом азота при условии сохранения ароматической природы кольца. В одном варианте осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-10-членную гетероарильную группу. В другом варианте осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную гетероарильную группу.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть асимметричными (например, имеющими один или более стереоцентров). В отсутствие особых указаний предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереоизомеры. Соединения настоящего изобретения, которые содержат атомы углерода с асимметричными заместителями, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области известны способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов, например разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойных связей C=N и т.п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в настоящем документе, и все такие стабильные изомеры рассмотрены в настоящем изобретении. Описаны цис- и транс-геометрические изомеры соединений настоящего изобретения, и они могут быть выделены в виде смеси изомеров или разделенных изомерных форм.

Разделение рацемических смесей соединений может быть проведено одним из способов, известных в данной области. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая представляет собой оптически активную солеобразующую органическую кислоту. К приемлемым разделяющим средствам для способов фракционной перекристаллизации относятся, например, оптически активные кислоты, например D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфокилот. Другие разделяющие средства, приемлемые для способов фракционной перекристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы метилбензиламина (например, S- и R-формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т.п.

Разделение рацемических смесей также можно проводить путем элюирования на колонке, нагруженной оптически активным разделяющим средством (таким как динитробензоилфенилглицин). Специалист в данной области может определить приемлемую композицию элюирующих растворителей.

Соединения настоящего изобретения также включают таутомерные формы. Таутомерные формы являются результатом перестановки одинарной связи и смежной с ней двойной связи в сочетании с одновременным переходом протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, представляющие собой изомерные состояния протонирования, которые имеют одинаковую эмпирическую формулу и суммарный заряд. Примеры прототропных таутомеров включают кетон-енольные пары, амид-имидкислотные пары, лактам-лактимные пары, енамин-иминные пары и кольцевые формы, в которых протон может занимать два или более положений в гетероциклической системе, например 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или могут быть стерически заблокированы в одной форме путем соответствующей замены.

Соединения изобретения также включают все изотопы атомов, встречающиеся в промежуточных продуктах и конечных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

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

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

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения или их соли являются, по существу, выделенными. Термин "по существу выделенный" означает, что соединение является, по меньшей мере частично, или, по существу, отделенным от среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное отделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями изобретения. Существенное отделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97% или по меньшей мере приблизительно 99 мас.% соединений изобретения или их солей. Способы выделения соединений и их солей являются стандартными для данной области.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в пределах обоснованного ме-

дицинского мнения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая излишнего токсического, раздражающего, аллергического ответа или другой проблемы или осложнения, соизмеримого с разумным соотношением пользы/риска.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. В настоящем документе "фармацевтически приемлемыми солями" называют производные описанных соединений, где исходное соединение модифицируют путем преобразования имеющейся кислотной или щелочной функциональной группы в ее солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничений, неорганические или органические кислые соли щелочных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит щелочную или кислотную функциональную группу, традиционными химическими способами. По существу такие соли можно получить в результате реакции свободных кислотных или щелочных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующей щелочи или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в смеси этих двух веществ; по существу предпочтительны неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Список приемлемых солей приведен в публикациях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

В настоящем документе могут использоваться следующие сокращения:

AcOH (уксусная кислота);
 Ac₂O (уксусный ангидрид);
 водн. (водный раствор);
 атм (атмосфера(ы));
 Вос (трет-бутоксикарбонил);
 уш. (уширенный);
 Cbz (карбокисбензил);
 расч. (расчетный);
 д (дублет);
 дд (двойной дублет);
 ДХМ (дихлорметан);
 DEAD (диэтилазодикарбоксилат);
 DIAD (N,N'-диизопропилазидодикарбоксилат);
 DIPEA (N,N'-диизопропилэтиламин);
 DMF (N,N-диметилформамид);
 Et (этил);
 EtOAc (этилацетат);
 г (грамм(ы));
 ч (час(ы));
 НАТУ (N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат);
 HCl (соляная кислота);
 ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография);
 Гц (герц);
 J (константа взаимодействия);
 ЖХМС (жидкостная хроматография с масс-спектрометрией);
 м (мультиплет);
 М (молярный);
 mCPBA (3-хлорпероксибензойная кислота);
 MgSO₄ (сульфат магния);
 МС (масс-спектрометрия);
 Me (метил);
 MeCN (ацетонитрил);
 MeOH (метанол);
 мг (миллиграмм(ы));
 мин (минута(ы));
 мл (миллилитр(ы));
 ммоль (миллимоль(и));
 Н (нормальный);
 NaHCO₃ (бикарбонат натрия);
 NaOH (гидроксид натрия);

Na_2SO_4 (сульфат натрия);
 NH_4Cl (хлорид аммония);
 NH_4OH (гидроксид аммония);
 нМ (наномолярный);
 ЯМР (спектроскопия ядерного магнитного резонанса);
 OTf (трифторметансульфонат);
 Pd (палладий);
 Ph (фенил);
 пМ (пикомолярный);
 РМВ (параметоксibenзил),
 POCl_3 (хлористый фосфорил);
 ОФ-ВЭЖХ (обращенно-фазная высокоэффективная жидкостная хроматография);
 с (синглет);
 т (триплет или третичный);
 TBS (трет-бутилдиметилсилил);
 трет (третичный);
 тт (тройной триплет);
 t-Bu (трет-бутил);
 TFA (трифторуксусная кислота);
 ТГФ (тетрагидрофуран);
 мкг (микрограмм(ы));
 мкл (микролитр(ы));
 мкМ (микромолярный);
 мас.% (массовое процентное содержание).

В настоящем документе термин "клетка" обозначает клетку, которая представляет собой клетку *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, иссеченного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может представлять собой клетку в клеточной культуре. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

В настоящем документе термин "взаимодействие" обозначает сближение указанных функциональных групп в *in vitro* системе или *in vivo* системе. Например, "взаимодействие" фермента FGFR4 с соединением настоящего изобретения включает введение соединения настоящего изобретения субъекту или пациенту, такому как человек, имеющему FGFR, а также, например, внесение соединения настоящего изобретения в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент FGFR4.

В настоящем документе термины "субъект" или "пациент" используются взаимозаменяемо и относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, коров, овец, лошадей или приматов, а наиболее предпочтительно людей.

В настоящем документе фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает искомый исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом биологический или медицинский ответ в ткани, системе, у животного, субъекта или человека.

В настоящем документе термин "лечить" или "лечение" означает:

(1) профилактику заболевания; например профилактику заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который может быть предрасположен к развитию заболевания, состояния или расстройства, но еще не испытывает или не имеет признаков патологии или симптоматики заболевания;

2) торможение развития заболевания; например торможение развития заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или имеет признаки патологии или симптоматики заболевания, состояния или расстройства (т.е. остановка дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); или

3) облегчение симптомов заболевания; например облегчение развития заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или имеет признаки патологии или симптоматики заболевания, состояния или расстройства (т.е. положительная динамика в развитии патологии и/или симптоматики). Синтез соединения настоящего изобретения, включая их соли, можно получить с использованием известных методов органического синтеза и в соответствии с различными возможными путями синтеза.

Реакции для получения соединений настоящего изобретения можно осуществлять в приемлемых растворителях, которые легко могут быть выбраны специалистом в области органического синтеза. Приемлемые растворители могут, по существу, не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых протекают реакции, например температурах в диапазоне от температуры заморозки растворителя до температуры кипения растворителя. Конкретная реакция может быть осуществлена в одном растворителе или смеси нескольких растворителей. Приемлемые растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны

специалистом в данной области в зависимости от конкретной стадии реакции.

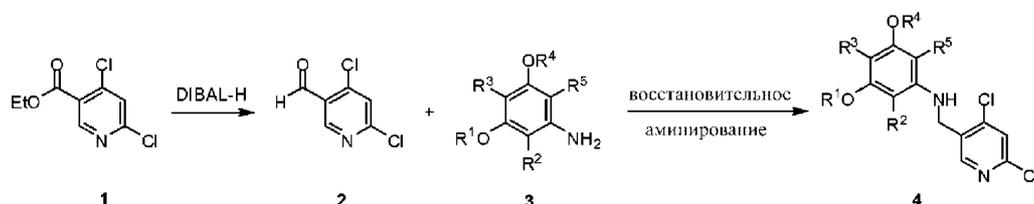
Получение соединений настоящего изобретения может включать внесение и удаление различных защитных химических групп. Специалист в данной области может легко определить, нужно ли вносить или удалять защитные группы, а также выбрать подходящие защитные группы. Химическая структура защитных групп описана, например, в публикации T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Реакции можно отслеживать с использованием любого приемлемого способа, известного в данной области. Например, образование продукта можно отслеживать с помощью спектроскопических методов, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, в УФ-диапазоне) или масс-спектропия, или с помощью хроматографических методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

Выражения "температура окружающей среды", "комнатная температура" и "к.т." в настоящем документе и в соответствии с пониманием в данной области, по существу, обозначает температуру, например температуру реакции, которая приблизительно равна температуре помещения, в котором протекает реакция, например температуре от приблизительно 20 до приблизительно 30°C.

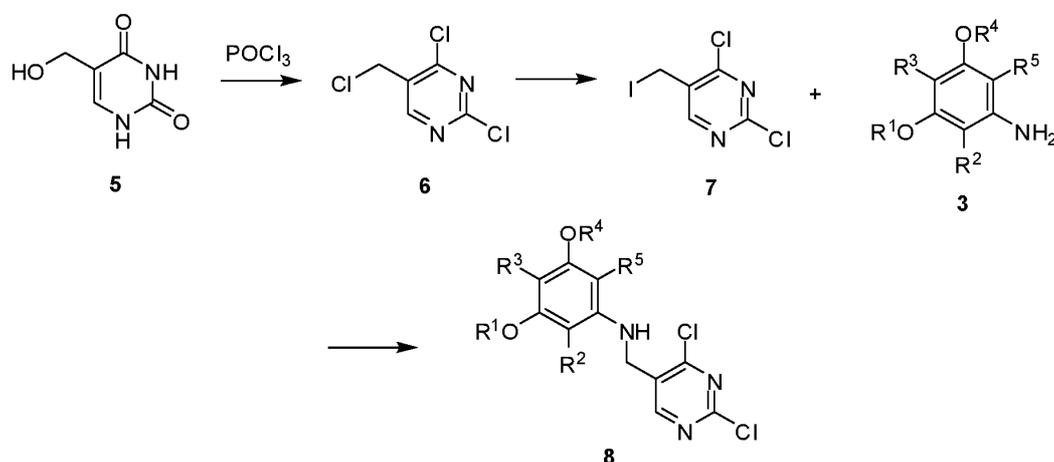
Соединения, как описано в настоящем документе, могут быть получены специалистом в данной области в соответствии со способами получения, известными в литературе. Примеры способов синтеза, используемых для получения соединений настоящего изобретения, приведены на схемах ниже.

Схема 1

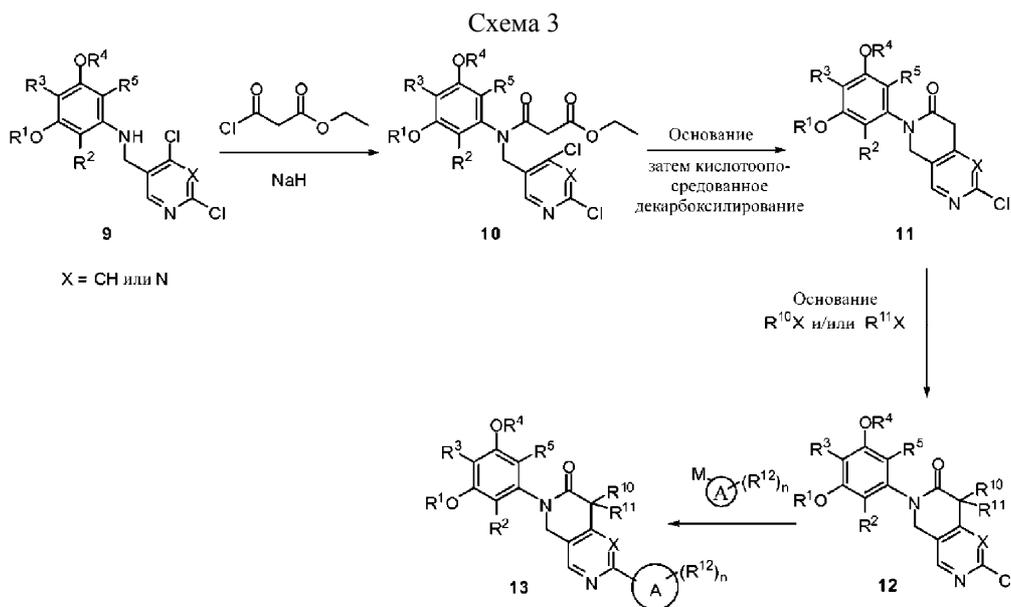


Синтез соединения 4 описан на схеме 1. Сложный эфир 1 может быть восстановлен до соответствующего альдегида 2 с использованием DIBAL-H. Восстановительное аминирование этого альдегида анилином 3 приводит к получению дихлорпиридина 4.

Схема 2

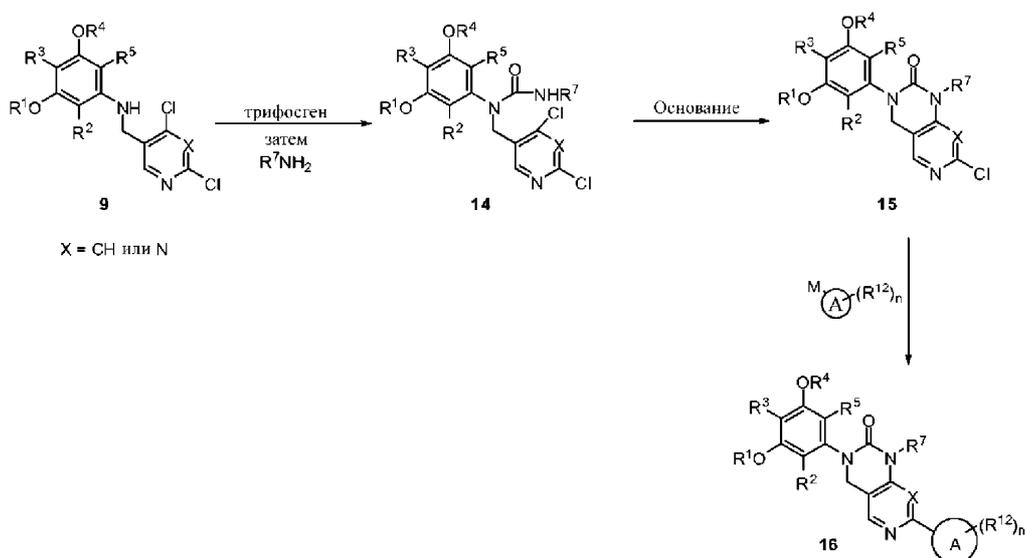


Дихлорпиримидин 8 может быть получен с помощью способов, описанных на схеме 2. Обработка 5-(гидроксиметил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона POCl_3 приводит к получению трихлорида 6, который может быть превращен в иодид 7 с использованием NaI . Соединение 7 может быть присоединено к анилину 3 в присутствии основания, такого как $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, Cs_2CO_3 или NaNH , с получением дихлорпиримидина 8.



Синтез соединения 13 описан на схеме 3. Соединение 9 можно обработать этил-3-хлор-3-оксoproпаноатом и NaH в ТГФ с получением амида 10. Лактам 11 может быть получен путем обработки соединений 10 сильным основанием, таким как NaH или Cs₂CO₃ в DMF с последующим декарбоксилированием, опосредованным кислотой, такой как HCl. α-Замещенный лактам 12 может быть получен путем обработки соединения 11 основанием, таким как NaH или Cs₂CO₃, в DMF или ацетонитриле с последующим добавлением галогенидов R¹⁰X и/или R¹¹X (X представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I). Хлорид 12 может быть превращен в соединение 13, в котором М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответствующим образом замещенный металл (например, М представляет собой B(OH)₂, Sn(Bu)₃ или ZnBr), в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, без ограничений, [1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), и бикарбонатного или карбонатного основания), или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, без ограничений, Pd(dba)₂), или стандартных условиях Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, без ограничений, тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0)).

Схема 4

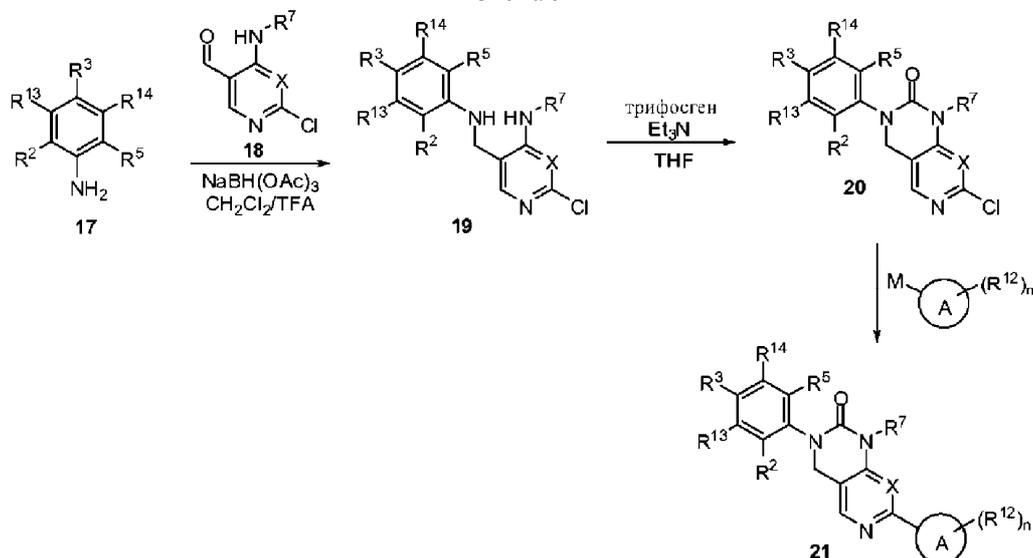


Соединение 16 может быть синтезировано в соответствии с процедурой, представленной на схеме 4. Таким образом, соединение 9 сначала обрабатывают трифосгеном в присутствии основания, такого как пиридин, а затем амином R⁷NH₂ в присутствии другого основания (например, DIPEA) с получением соединения 14 мочевины.

При обработке подходящим основанием (например, Cs₂CO₃) происходит циклизация соединения 14 с образованием циклической мочевины 15, которая затем может быть превращена в соединение 16, в котором М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответствующим образом замещенный металл (например, М представляет собой B(OH)₂, Sn(Bu)₃ или ZnBr). Реакция

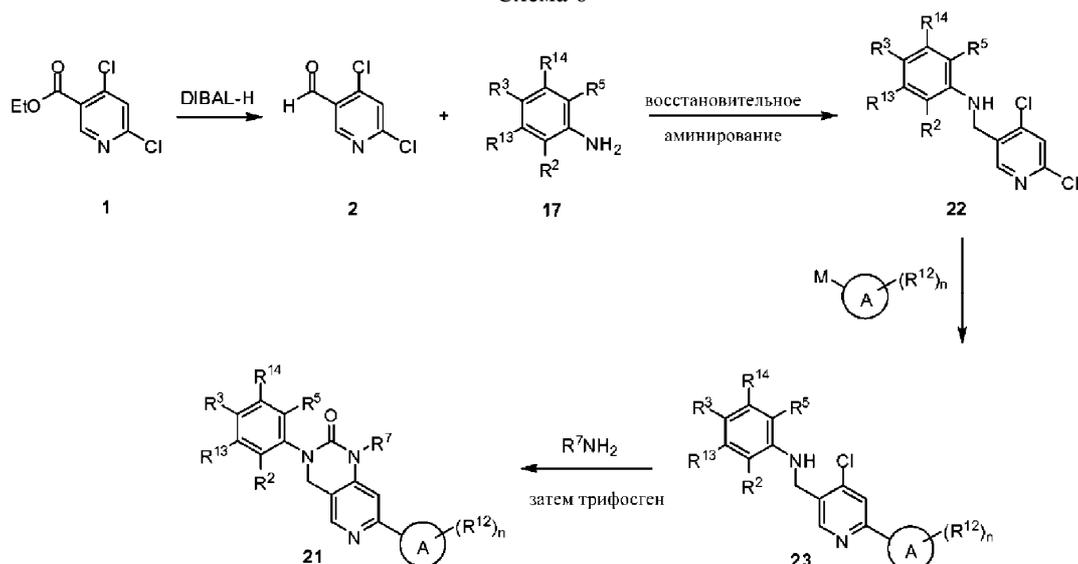
сочетания с получением соединения 16 может протекать в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, без ограничений, [1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), и бикарбонатного или карбонатного основания), или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, без ограничений, Pd(dba)₂), или стандартных условиях Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, без ограничений, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)).

Схема 5



Соединение 21 может быть получено в соответствии с процедурами синтеза, описанными на схеме 5. Восстановительное аминирование альдегида 18 анилином 17 приводит к получению соединения 19. Соединение 19 обрабатывают трифосгеном в присутствии основания, такого как триэтиламин, с получением мочевины 20. Соединение 20 может быть затем превращено в соединение 21, в котором М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответствующим образом замещенный металл (например, М представляет собой B(OH)₂, Sn(Bu)₃ или ZnBr). Реакция сочетания с получением соединения 21 может протекать в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, без ограничений, [1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), и бикарбонатного или карбонатного основания), или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, без ограничений, Pd(dba)₂), или стандартных условиях Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, без ограничений, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)).

Схема 6



Соединение 21 может быть синтезировано в соответствии с альтернативной процедурой, представленной на схеме 6. Сложный эфир 1 может быть восстановлен до соответствующего альдегида 2 с использованием DIBAL-H. Восстановительное аминирование этого альдегида анилином 17 приводит к получению соединения 22. Соединение 22 затем превращают в соединение 23, в котором М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответствующим образом замещен-

ный металл (например, М представляет собой $B(OH)_2$, $Sn(Bu)_3$ или $ZnBr$). Реакция сочетания с получением соединения 23 может протекать в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, без ограничений, [1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), и бикарбонатного или карбонатного основания), или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, без ограничений, $Pd(dba)_2$), или стандартных условиях Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, без ограничений, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)). Соединение 23 может быть подвергнуто сочетанию по Бухвальду с амином R^7NH_2 в стандартных условиях (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, без ограничений, (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)[дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфоранил]палладий, и основания, такого как, без ограничений, карбонат цезия или трет-бутоксид натрия), затем циклизации трифосгеном в присутствии основания, такого как триэтиламин, с получением соединения 21.

Способы применения.

Соединения настоящего описания способны ингибировать активность фермента FGFR. Например, соединения настоящего описания можно использовать для селективного ингибирования активности фермента FGFR3 и/или FGFR4 в клетке или у субъекта или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, посредством введения ингибирующего количества соединения настоящего описания в клетку, субъекту или пациенту.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего описания являются селективными в отношении фермента FGFR4 по сравнению с одним или более из FGFR1, FGFR2 и/или FGFR3. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего описания обладают селективной ингибирующей активностью в отношении фермента FGFR4 по сравнению с FGFR1, FGFR2 и FGFR3. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего описания являются селективными в отношении фермента FGFR4 по сравнению с VEGFR2. В некоторых вариантах осуществления селективность является 2-кратной или более, 3-кратной или более, 5-кратной или более, 10-кратной или более, 25-кратной или более, 50-кратной или более или 100-кратной или более.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего описания обладают селективной ингибирующей активностью в отношении фермента FGFR3 по сравнению с одним или более из FGFR1, и/или FGFR2, и/или FGFR4. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего описания являются селективными в отношении фермента FGFR3 по сравнению с FGFR1 и FGFR2. В определенных вариантах осуществления соединения настоящего описания являются селективными в отношении фермента FGFR3 по сравнению с FGFR1. В определенных вариантах осуществления соединения настоящего описания являются селективными в отношении фермента FGFR3 по сравнению с FGFR4. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего описания являются селективными в отношении фермента FGFR3 по сравнению с FGFR2. В некоторых вариантах осуществления селективность соединения настоящего описания является 2-кратной или более, 3-кратной или более, 5-кратной или более, 10-кратной или более, 25-кратной или более, 50-кратной или более или 100-кратной или более.

В качестве селективных ингибиторов FGFR3 и/или FGFR4 соединения настоящего описания используются в лечении различных заболеваний, ассоциированных с нарушением экспрессии или активности фермента FGFR3 и/или FGFR4 или лигандов FGFR. Соединения, которые ингибируют FGFR, можно использовать для создания средств для предотвращения роста или индукции апоптоза в опухолях, в частности, путем ингибирования ангиогенеза. Таким образом, ожидается, что будет подтверждена возможность использования соединений при лечении или профилактике пролиферативных расстройств, таких как раковые заболевания. В частности, опухоли с активирующими мутациями тирозинкиназных рецепторов или повышенной экспрессией тирозинкиназных рецепторов могут быть особенно восприимчивы к ингибиторам.

В определенных вариантах осуществления активность FGFR4 или его мутанта ингибируется необратимо. В определенных вариантах осуществления активность FGFR4 или его мутанта ингибируется необратимо посредством ковалентной модификации Cys 552 FGFR4.

В определенных вариантах осуществления настоящего описания предложен способ лечения FGFR4-опосредованного расстройства у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой композиции.

В качестве селективных ингибиторов FGFR3 соединения настоящего описания используются в лечении различных заболеваний, ассоциированных с нарушением экспрессии или активности фермента FGFR3 или лигандов FGFR.

В определенных вариантах осуществления настоящего описания предложен способ лечения FGFR3-опосредованного расстройства у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой композиции.

В определенных вариантах осуществления соединения настоящего описания используются в лече-

нии рака. Примеры раковых заболеваний включают рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак тонкого кишечника, рак толстого кишечника, рак прямой кишки, рак заднего прохода, эндометриальный рак, рак желудка, рак головы и шеи (например, раки гортани, гортаноглотки, носоглотки, ротоглотки, губ и рта), рак почки, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиоцеллюлярная карцинома), рак легкого (например, аденокарцинома, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточные раки легкого, рак бронхов, аденома бронхов, плевроролочная бластома), рак яичника, рак простаты, рак яичка, рак матки, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы (например, рак экзокринной части поджелудочной железы), рак желудка, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак кожи (например, плоскоклеточный рак, саркома Капоши, рак кожи из клеток Меркеля) и рак головного мозга (например, астроцитомы, медуллобластома, эпендимомы, нейроэктодермальные опухоли, опухоли шишковидной железы).

Дополнительные примеры раковых заболеваний включают гематопозитические злокачественные опухоли, такие как лейкоз или лимфома, миеломная болезнь, хроническая лимфоцитарная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, В-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, острый миелогенный лейкоз, ходжкинская или неходжкинская лимфома, миелолифферативные новообразования (например, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитопения и первичный миелофиброз), макроглобулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома, хроническая миелогенная лимфома, острая лимфобластная лимфома, СПИД-ассоциированные лимфомы и лимфома Беркитта.

Другие раковые заболевания, поддающиеся лечению соединениями настоящего описания, включают опухоли глаза, глиобластома, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому и остеосаркому. Соединения настоящего описания также можно использовать для подавления метастазирования опухоли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания предложен способ лечения гепатоцеллюлярной карциномы у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения пациенту соединения формулы (I') или (I) или соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или соединение, описанное в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания предложен способ лечения рабдомиосаркомы, рака пищевода, рака молочной железы или рака головы и шеи у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения пациенту соединения формулы (I') или (I) или соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или соединение, описанное в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания предложен способ лечения рака, причем рак выбирают из гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, меланомы, мезотелиомы, рака легкого, рака простаты, рака поджелудочной железы, рака яичка, рака щитовидной железы, плоскоклеточного рака, глиобластомы, нейробластомы, рака матки и рабдосаркомы.

Кроме онкогенных новообразований соединения настоящего изобретения можно использовать в лечении скелетных и хондроцитарных расстройств, включая, без ограничений, ахондроплазию, гипохондроплазию, карликовость, танатофорную дисплазию (ТД) (клинические формы ТД I и ТД II), синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона - Вейса, синдром Бира - Стивенсона, синдром Пфайффера и синдромы краниосиностаза. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания предложен способ лечения пациента, страдающего от скелетного и хондроцитарного расстройства, включая, без ограничений, ахондроплазию, гипохондроплазию, карликовость, танатофорную дисплазию (ТД) (клинические формы ТД I и ТД II), синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона - Вейса, синдром Бира - Стивенсона, синдром Пфайффера и синдромы краниосиностаза. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или соединение, описанное в настоящем документе.

Соединения настоящего изобретения могут также использоваться в лечении гипофосфатемических расстройств, включая, например, X-сцепленные гипофосфатемические рахиты, аутосомно-рецессивные гипофосфатемические рахиты, аутосомно-доминантные гипофосфатемические рахиты и онкогенную остеомалицию. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания предложен способ лечения пациента, страдающего от гипофосфатемического расстройства, включая, без ограничений, X-сцепленные гипофосфатемические рахиты, аутосомно-рецессивные гипофосфатемические рахиты, аутосомно-доминантные гипофосфатемические рахиты и онкогенную остеомалицию. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или соединение, описанное в настоящем документе.

Соединения настоящего изобретения можно дополнительно использовать в лечении фиброзных заболеваний, таких как заболевания или расстройства, симптомом которых является фиброз. Примеры фиброзных заболеваний включают цирроз печени, гломерулонефрит, легочной фиброз, системный фиброз, ревматоидный артрит и заживление раны.

Комбинированная терапия.

Один или более дополнительных фармацевтических агентов или способов лечения, таких как, например, противовирусные агенты, химиотерапевтические средства или другие противораковые агенты, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты, радиоактивное излучение, противоопухолевые и противовирусные вакцины, терапия цитокином (например, IL2, GM-CSF и т.п.) и/или ингибиторы тирозинкиназы, можно использовать в комбинации с соединениями формулы (I') или (I) или соединением, описанным в настоящем документе, для лечения FGFR-ассоциированных заболеваний, расстройств или состояний. Средства можно комбинировать с настоящими соединениями в дозированной форме для однократного применения, или средства могут вводиться одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Приемлемые противовирусные агенты, предназначенные для применения в комбинации с соединениями настоящего описания, могут включать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторы протеазы и другие противовирусные лекарственные средства.

Примеры приемлемых NRTI включают зидовудин (AZT); диданозин (ddl); залцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир (BMS-180194); BCH-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; β-L-FD4 (также имеет названия β-L-D4C и β-L-2',3'-диклеокси-5-фторцитиден); DAPD, ((-)-β-D-2,6,-диаминопуридиндиоксолан) и лоденозин (FddA). Типичные приемлемые NNRTI включают невирапин (BI-RG-587); делавирадин (BHAP, U-90152); эфавиренз (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)-пиримидиндион) и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные приемлемые ингибиторы протеазы включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (МК-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378 и AG-1549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид и Yissum Project No. 11607.

Приемлемые агенты для применения в комбинации с соединениями настоящего изобретения для лечения рака включают химиотерапевтические препараты, таргетную противораковую терапию, 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 антиэстрогенных агентов включают, без ограничений, тамоксифен и торемифен, ингибиторы ароматазы, включая, без ограничений, летрозол, анастрозол и эксеместан, аденокортикостероиды (например, преднизолон), прогестины (например, мегэстрола ацетат) и антагонисты эстрогеновых рецепторов (например, фулвестрант). Приемлемые антигормональные агенты, используемые для лечения рака простаты и других раков, можно также комбинировать с соединениями настоящего изобретения. Они включают антиандрогены, включая, без ограничений, флутамид, бикалутамид и нилутамид, аналоги рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (РЛГ), включая лейпролид, гозерелин, трипто-релин и гистрелин, антагонисты РЛГ (например, дегареликс), блокаторы андрогенового рецептора (например, энзалутамид) и агенты, которые ингибируют продукцию андрогена (например, абиратерон).

Соединения настоящего изобретения можно комбинировать или вводить последовательно с другими агентами против мембранных рецепторных киназ, особенно у пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная устойчивость к таргетной терапии. Эти терапевтические агенты включают ингибиторы или антитела против EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1 или Flt-3 и против ассоциированных с раком киназ гибридных белков, такие как Bcr-Abl и EML4-Alk. Ингибиторы EGFR включают гефитиниб и эрлотиниб, а ингибиторы EGFR/Her2 включают, без ограничений, дакомитиниб, афатиниб, лапитиниб и нератиниб. Антитела против EGFR включают, без ограничений, цетуксимаб, панитумумаб и нецитумумаб. Ингибиторы c-Met могут использоваться в комбинации с ингибиторами FGFR. Они включают онартузумаб, тивантиниб и INC-280. Агенты против Abl (или Bcr-Abl) включают иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб, а агенты против Alk (или EML4-ALK) включают кризотиниб.

Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективными при некоторых опухолях в комбинации с ингибиторами FGFR. 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 ангиогенеза включают, без ограничений, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

При раке часто происходит активация внутриклеточных сигнальных путей, и агенты, направленно воздействующие на компоненты этих путей, комбинируют с агентами, направленно воздействующими на рецептор, для повышения эффективности и снижения устойчивости. Примеры агентов, с которыми можно комбинировать соединения настоящего изобретения, включают ингибиторы пути PI3K-AKT-mTOR, ингибиторы пути Raf-MAPK, ингибиторы пути JAK-STAT и ингибиторы белков-шаперонов и прогрессии клеточного цикла.

Агенты против киназы PI3 включают, без ограничений, топиларалисид, иделалисид, бупарлисид. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, сиролимус, темсиролимус и эверолимус, можно комбиниро-

вать с ингибиторами FGFR. Другие приемлемые примеры включают, без ограничений, вемурафениб, дабрафениб (ингибиторы Raf) и траметиниб, селуметиниб и GDC-0973 (ингибиторы MEK). Ингибиторы одного или более JAK (например, руксолитиниб, барицитиниб, тофацитиниб), Hsp90 (например, танеспимицин), циклинзависимых киназ (например, палбоциклиб), HDAC (например, панобиностат), PARP (например, олапариб) и протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб) можно также комбинировать с соединениями настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK является селективным к JAK1 в сравнении с JAK2, JAK3.

Другие агенты, которые можно применять в комбинации с соединениями настоящего изобретения, включают комбинированную химиотерапию, такую как двухкомпонентная химиотерапия препаратами платины, используемая при раке легкого или других солидных опухолях (цисплатин или карбоплатин плюс гемцитабин; цисплатин или карбоплатин плюс доцетаксел; цисплатин или карбоплатин плюс паклитаксел; цисплатин или карбоплатин плюс пеметрексед) или гемцитабин плюс наночастицы паклитаксела (Abraxane®).

Приемлемые химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, алкилирующие агенты (включая, без ограничений, азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урамустин, хлорметин, циклофосфамид (Сутохан™), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилендиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Другие приемлемые агенты для применения в комбинации с соединениями настоящего изобретения включают дакарбазин (DTIC), необязательно вместе с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; "дартмутскую схему", которая состоит из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинацию цисплатина, винбластина и DTIC; или темозоломид. Соединения настоящего изобретения можно также комбинировать с иммунотерапевтическими лекарственными средствами, включая цитокины, такие как интерферон- α , интерлейкин 2 и фактор некроза опухоли (ФНО).

Приемлемые химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, антиметаболиты (включая, без ограничений, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Приемлемые химиотерапевтические или другие противораковые агенты дополнительно включают, например, определенные природные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндесин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, ара-С, паклитаксел (TAXOL™), митрамицин, деоксикоформин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны (особенно IFN- α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические агенты включают навельбин, СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифосфамид и дролоксафин.

Кроме того, приемлемыми агентами являются цитотоксические агенты, такие как эпидофиллотоксин; противоопухолевый фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; платиновые комплексные соединения, такие как цисплатин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические агенты; лейковорин; тегафур и гематопозитические факторы роста.

Другие противораковые агенты включают терапевтические антитела, такие как трастузумаб (герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- β и т.п.).

Другие противораковые агенты также включают агенты, которые блокируют миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты хемокиновых рецепторов, включая CCR2 и CCR4.

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

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

Способы безопасного и эффективного введения большинства таких химиотерапевтических препаратов известны специалистам в данной области. Кроме того, способы их введения описаны в стандартной литературе. Например, способы введения многих химиотерапевтических препаратов описаны в сборнике Physicians' Desk Reference (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), который полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

Фармацевтические составы и дозированные формы.

При использовании в качестве лекарственных средств соединения настоящего изобретения можно вводить в форме фармацевтических композиций, которые представляют собой комбинацию соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. Эти композиции можно получать способом, хорошо известным в

фармацевтической отрасли, и можно вводить разнообразными путями в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, а также в зависимости от области направления лечения. Введение может быть местным (в том числе офтальмологическим и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочным (например, путем вдыхания или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе с использованием распылителя; интратрахеально, интраназально, эпидермально и трансдермально), внутриглазным, пероральным или парентеральным. Способы внутриглазного введения могут включать местное нанесение (глазные капли), субконъюнктивальную, периокулярную или интравитреальную инъекцию или введение с помощью баллонного катетера или путем хирургического размещения офтальмологических вкладышей в конъюнктивальном мешке. Парентеральный способ введения включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное или внутримышечное введение, или инъекцию, или инфузию; или внутрочерепное, например интратекальное или внутрижелудочковое, введение. Парентеральное введение может иметь вид однократной болюсной дозы или может вводиться непрерывно при помощи перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые в качестве активного ингредиента содержат одно или более из перечисленных выше соединений настоящего изобретения в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. При приготовлении композиций настоящего изобретения активный ингредиент обычно смешивают с эксципиентом, разводят эксципиентом или заключают внутрь такого носителя в виде, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Если эксципиент служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который функционирует в качестве основы, носителя или среды для активного ингредиента. Следовательно, композиции настоящего изобретения могут иметь вид таблеток, пилюль, порошков, леденцов, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом виде или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториях, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

При получении состава активное соединение может быть размолото для получения частиц соответствующего размера перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение является, по существу, нерастворимым, его можно размолоть до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение является, по существу, растворимым в воде, размер частиц при помоле можно регулировать, чтобы получить, по существу, равномерное распределение в составе, например приблизительно 40 меш.

Некоторые примеры приемлемых эксципиентов включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать смазывающие средства, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; увлажняющие средства; эмульгирующие и суспендирующие средства; консервирующие средства, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции настоящего изобретения могут быть составлены так, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после его введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области.

Композиции могут быть составлены в виде единичной дозированной формы, причем каждая доза содержит от приблизительно 5 до приблизительно 100 мг, более типично от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг активного ингредиента. Термин "единичные дозированные формы" относится к физически дискретным единицам, приемлемым для использования в качестве однократных дозировок для субъектов-людей и других млекопитающих, где каждая единица содержит предварительно заданное количество активного материала, рассчитанное для достижения необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с приемлемым фармацевтическим эксципиентом.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и, по существу, вводится в фармацевтически эффективном количестве. Однако будет понятно, что количество фактически вводимого соединения обычно определяется врачом с учетом соответствующих обстоятельств, в том числе состояния, которое нужно вылечить, выбранного способа введения, фактически вводимого соединения, возраста, массы тела и реакции конкретного пациента, степени тяжести симптомов у пациента и т.п.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим эксципиентом с формированием твердой предварительно сформированной композиции до придания ей лекарственной формы, которая содержит однородную смесь соединения настоящего изобретения. Характеристика таких предварительно сформированных композиций как однородных до придания им лекарственной формы, как правило, означает, что активный компонент равномерно диспергирован по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на единичные дозированные формы равной эффективности, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Затем данную

твердую предварительно сформированную композицию до придания ей лекарственной формы делят на единичные дозированные формы описанных выше типов, содержащие, например, от 0,1 до приблизительно 500 мг активного ингредиента настоящего изобретения.

Таблетки или пилюли настоящего изобретения можно покрыть оболочкой или составить иным образом с получением дозированной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия.

Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний и внешний дозированные компоненты, последний из которых является своего рода конвертом, заключающим в себе предыдущий компонент. Эти два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для защиты от расщепления в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстную кишку в интактном состоянии или высвободиться с отсрочкой. Для таких кишечнорастворимых слоев или оболочек можно использовать разнообразные материалы, в том числе ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетатцеллюлоза.

Жидкие формы, в которые можно включать соединения и композиции настоящего изобретения для перорального или инъекционного введения, могут включать водные растворы, сиропы с приемлемым ароматизатором, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии в пищевых маслах, таких как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать приемлемые фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным или назальным респираторным способом для получения местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с применением инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства, или же распылительное устройство может быть прикреплено к лицевым маскам или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Раствор, суспензию или порошковые композиции можно вводить перорально или назально из устройств, подающих состав надлежащим образом.

Количество соединения или композиции, вводимой пациенту, зависит от вводимой композиции, цели введения, например профилактики или терапии, состояния пациента, способа введения и т.п. При терапевтическом применении композиции можно вводить пациенту, уже страдающему заболеванием, в количестве, достаточном для лечения или, по меньшей мере, устранения симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы зависят от патологического состояния, которое нужно вылечить, а также от мнения лечащего врача с учетом таких факторов, как степень тяжести заболевания, возраст, масса тела, общее состояние пациента и т.п.

Вводимые пациенту композиции могут иметь вид вышеописанных фармацевтических композиций. Эти композиции можно стерилизовать при помощи традиционных методик стерилизации или можно стерильно профильтровать. Водные растворы можно упаковать для применения как есть или лиофилизировать, а лиофилизированный препарат можно соединить со стерильным водным носителем перед введением. Значения pH препаратов соединения, как правило, составляют от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9, а наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что применение некоторых из вышеуказанных эксципиентов, носителей и стабилизаторов будет приводить к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединений настоящего изобретения может варьироваться, например, в соответствии с конкретным применением для лечения, способом введения соединения, здоровьем и состоянием пациента и мнением выдающего предписание врача. Доля или концентрация соединения настоящего изобретения в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе от дозы, химических характеристик (например, гидрофобности) и способа введения. Например, соединения настоящего изобретения могут быть представлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% мас./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в диапазоне от приблизительно 1 мкг/кг до приблизительно 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления дозы находятся в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки. Вероятно, доза зависит от таких переменных факторов, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав эксципиента и способ его введения. Эффективная доза может быть экстраполирована на основе кривых дозы-ответа, полученных *in vitro* или в животных модельных тестовых системах.

Примеры

Ниже представлены экспериментальные процедуры для соединений настоящего изобретения. Препаративные очистки с помощью ЖХМС некоторых полученных соединений выполняли на системах фракционирования с масс-детектором компании Waters. Основные настройки оборудования, протоколы и управляющее ПО для работы с этими системами подробно описаны в литературе. См., например, Two-

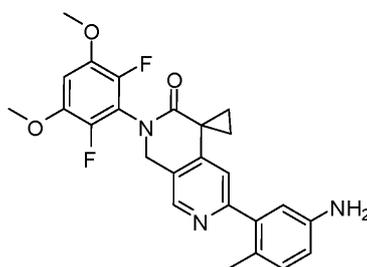
Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS, K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); и Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Разделенные соединения, как правило, подвергали аналитической жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХМС) для проверки чистоты в следующих условиях: инструмент: Agilent 1100 series, LC/MSD, колонка: Waters Sunfire™ C₁₈, размер частиц 5 мкм, 2,1×5,0 мм, буферные растворы: подвижная фаза А: TFA 0,025% в воде; и подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент от 2-80% В в течение 3 мин со скоростью потока 2,0 мл/мин.

Некоторые полученные соединения также разделяли посредством препаративной обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с масс-детектором или флэш-хроматографии (на силикагеле), как показано в примерах. Типичные условия обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) являются следующими:

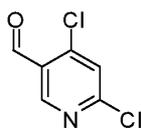
pH 2 очистки: колонка Waters Sunfire™ C₁₈, размер частиц 5 мкм, 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: TFA (трифторуксусная кислота) 0,1% в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, разделяющий градиент оптимизировали для каждого соединения с использованием протокола оптимизации способа для конкретного соединения (Compound Specific Method Optimization), как описано 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, скорость потока, которую использовали с колонкой 30×100 мм, составляла 60 мл/мин.

pH 10 очисток: колонка Waters XBridge C₁₈, размер частиц 5 мкм, 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: NH₄OH 0,15% в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, разделяющий градиент оптимизировали для каждого соединения с использованием протокола оптимизации способа для конкретного соединения (Compound Specific Method Optimization), как описано 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, скорость потока, которую использовали с колонкой 30×100 мм, составляла 60 мл/мин.

Пример 1. 6'-(5-Амино-2-метилфенил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

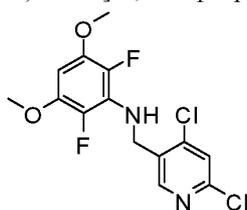


Стадия 1. 4,6-Дихлорникотинальдегид



К перемешанному раствору 2,4-дихлор-5-карбэтоксипиридина (10,0 г, 45,4 ммоль) в метиленхлориде (100,0 мл) по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия в метиленхлориде (50,0 мл, 1,0М, 50,0 ммоль) при -78°C. Через 2 ч реакцию гасили насыщенным раствором сегнетовой соли. После перемешивания в течение 12 ч водный раствор экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили безводным Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с получением неочищенного альдегида (7,51 г, 42,9 ммоль), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для C₆H₄Cl₂NO [M+H]⁺ m/z: 176,0; полученное значение: 176,0.

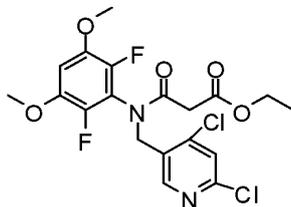
Стадия 2. N-[(4,6-Дихлорпиридин-3-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин



К перемешанному раствору 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (9,03 г, 47,7 ммоль), триацетоксиборгидрида натрия (38,0 г, 180 ммоль) в метиленхлориде (60 мл)/трифторуксусной кислоте (30 мл) небольшими порциями добавляли 4,6-дихлорникотинальдегид (8,00 г, 45,5 ммоль) при комнатной темпера-

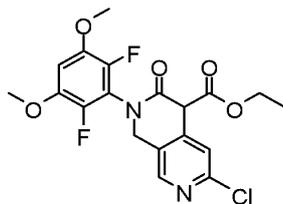
туре. Через 1 ч летучие вещества удаляли *in vacuo* и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (200 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (элюирование EtOAc 0-40% в гексанах) с получением нужного продукта (15,0 г). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 349,0; полученное значение: 349,1.

Стадия 3. Этил-3-[[4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]-3-оксопропаноат



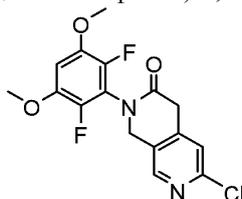
К перемешанному раствору N-[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (3,50 г, 10,0 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при комнатной температуре добавляли NaNH (60% мас./мас. в минеральном масле, 421 мг, 10,5 ммоль). Через 10 мин по каплям добавляли этилмалонилхлорид (1,92 мл, 15,0 ммоль). Еще через 1 ч реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (элюирование EtOAc 0-35% в гексанах) с получением нужного продукта (4,20 г, 9,1 ммоль). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 463,1; полученное значение: 463,1.

Стадия 4. Этил-6-хлор-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-4-карбоксилат



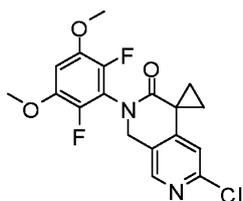
К перемешанному раствору этил-3-[[4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино]-3-оксопропаноата (1,50 г, 3,24 ммоль) в DMF (15 мл) при комнатной температуре добавляли NaNH (60% мас./мас. в минеральном масле, 337 мг, 8,42 ммоль). Затем полученную смесь нагревали до 110°C . Через 5 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл) с образованием осадка. После фильтрации твердое вещество сушили *in vacuo* с получением неочищенного циклизированного продукта (0,95 г, 2,23 ммоль). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 427,1; полученное значение: 427,0.

Стадия 5. 6-Хлор-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-3(4H)-он



К перемешанному раствору этил-6-хлор-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-4-карбоксилата (0,95 г, 2,23 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид водорода (4,0M в диоксане, 2 мл, 8 ммоль). Полученную смесь нагревали до 100°C . Через 4 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (элюирование EtOAc 0-30% в ДХМ) с получением нужного продукта (0,75 г, 2,12 ммоль). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 355,1; полученное значение: 355,1.

Стадия 6. 6'-Хлор-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он

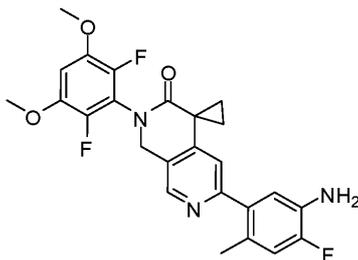


К насыщенному раствору 6-хлор-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1,4-дигидро-2,7-нафтиридин-3(2H)-она (1,50 г, 4,23 ммоль) в DMF (10 мл) последовательно при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (3,03 г, 9,30 ммоль) и 1-бром-2-хлорэтан (701 мкл, 8,46 ммоль). Через 5 ч реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ (3×75 мл). Органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (элюирование EtOAc 0-50% в гексанах) с получением нужного продукта (1,20 г, 3,15 ммоль). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 381,1; полученное значение: 381,1.

Стадия 7. 6'-(5-Амино-2-метилфенил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он.

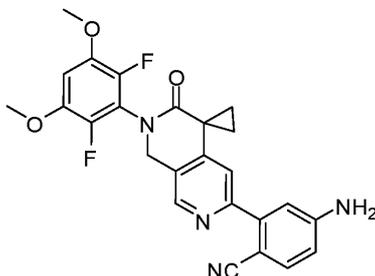
Смесь 6'-хлор-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-она (30,0 мг, 0,0788 ммоль), (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты (17,8 мг, 0,118 ммоль), карбоната натрия (18,4 мг, 0,173 ммоль) и [1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (3,0 мг, 0,0039 ммоль) в трет-бутиловом спирте (3,0 мл)/воде (3,0 мл) перемешивали и нагревали до 90°C . Через 2 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого остатка под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением нужного продукта (22 мг) в виде соли TFA. Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 452,2; полученное значение: 452,2.

Пример 2. 6'-(5-Амино-4-фтор-2-метилфенил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



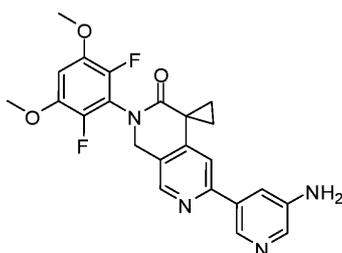
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 2-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин. Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 470,2; полученное значение: 470,2.

Пример 3. 4-Амино-2-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)бензонитрил

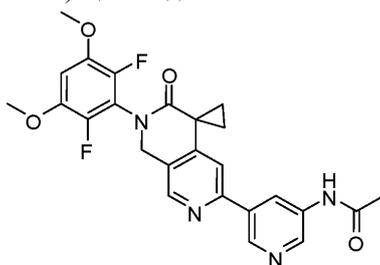


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 4-амино-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил. Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 463,2; полученное значение: 463,2.

Пример 4. 6'-(5-Аминопиперидин-3-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



Стадия 1. N-(5-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)пиридин-3-ил)ацетамид

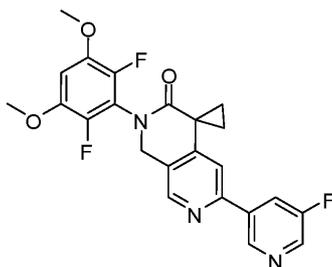


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали N-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]ацетамид. Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 481,2; полученное значение: 481,2.

Стадия 2. 6'-(5-Аминопиридин-3-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он.

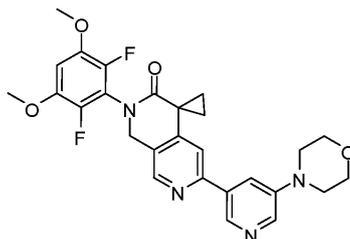
К перемешанному раствору N-{5-[2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил]пиридин-3-ил}ацетамида (0,048 г, 0,10 ммоль) в этаноле (3,0 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид калия (2,0М в воде, 0,15 мл, 0,30 ммоль). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в метиленхлориде и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Органический слой сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого остатка под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением нужного продукта (26 мг) в виде соли TFA. Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{21}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 439,2; полученное значение: 439,2.

Пример 5. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(5-фторпиридин-3-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали (5-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту. Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{19}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 442,1; полученное значение: 442,2.

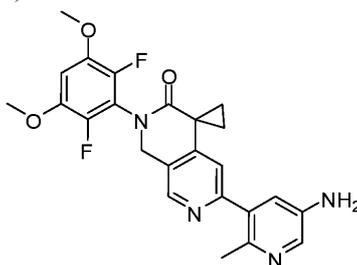
Пример 6. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(5-морфолинопиридин-3-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



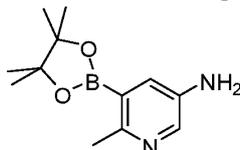
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]морфолин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{27}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z:

509,2; полученное значение: 509,2.

Пример 7. 6'-(5-Амино-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



Стадия 1. 6-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин

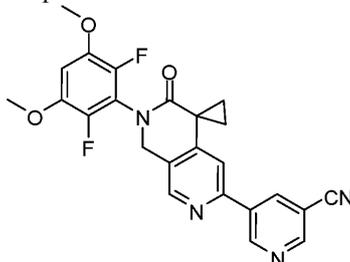


Перемешанную смесь 5-бром-6-метилпиридин-3-амина (0,100 г, 0,535 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланила] (0,136 г, 0,535 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) в комплексе с дихлорметаном (1:1) (42 мг, 0,051 ммоль) и ацетатом калия (0,150 г, 1,53 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) нагревали до 110°C. Через 2 ч реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Органические слои объединяли, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 6'-(5-Амино-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он.

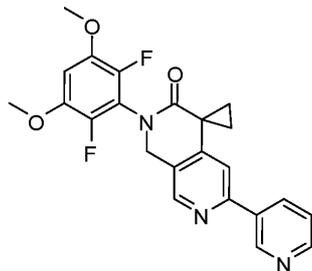
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин. Расчетное значение ЖХМС для C₂₄H₂₃F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 453,2; полученное значение: 453,2.

Пример 8. 5-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)никотинитрил



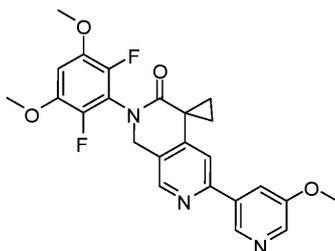
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 7 (стадии 1-2), но вместо 5-бром-6-метилпиридин-3-амина на стадии 1 использовали 5-бромникотинитрил. Расчетное значение ЖХМС для C₂₄H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 449,1; полученное значение: 449,1.

Пример 9. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(пиридин-3-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



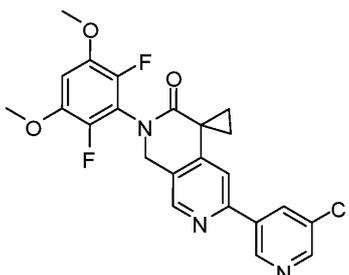
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали пиридин-3-илбороновую кислоту. Расчетное значение ЖХМС для C₂₃H₂₀F₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 424,2; полученное значение: 424,2.

Пример 10. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(5-метоксипиридин-3-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



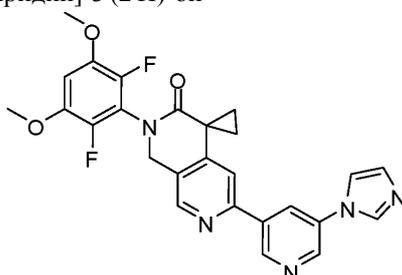
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{22}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 454,2; полученное значение: 454,1.

Пример 11. 6'-(5-Хлорпиридин-3-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он



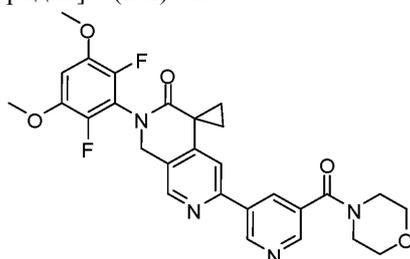
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{19}ClF_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 458,1; полученное значение: 458,1.

Пример 12. 6'-(5-(1H-Имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он



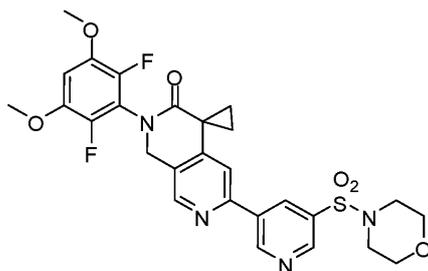
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 3-(1H-имидазол-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{22}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 490,2; полученное значение: 490,1.

Пример 13. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-3-ил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он



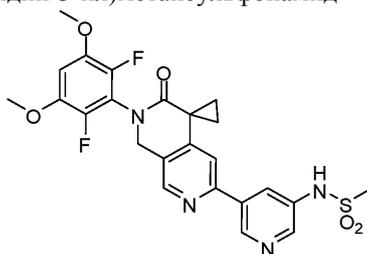
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали морфолино-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)метанон. Расчетное значение ЖХМС для $C_{28}H_{27}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 537,2; полученное значение: 537,2.

Пример 14. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(5-(морфолиносulфонил)пиридин-3-ил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он



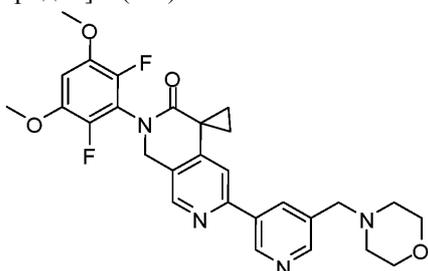
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-илсульфонил)морфолин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{27}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 573,2; полученное значение: 573,2.

Пример 15. N-(5-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)пиридин-3-ил)метансульфонамид

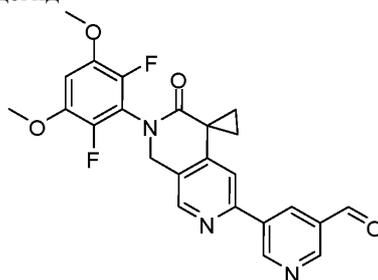


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали N-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)метансульфонамид. Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{23}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 517,1; полученное значение: 517,1.

Пример 16. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(5-(морфолинометил)пиридин-3-ил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он



Стадия 1. 5-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)никотинальдегид



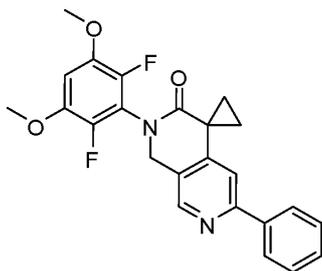
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали N5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинальдегид. Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{20}F_2N_3O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 452,1; полученное значение: 452,1.

Стадия 2. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(5-(морфолинометил)пиридин-3-ил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он.

К перемешанному раствору 5-[2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил]никотинальдегида (20 мг, 0,04 ммоль) и морфолина (7,7 мкл, 0,088 ммоль) в метиленхлориде (5,0 мл) при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (0,198 мл, 3,49 ммоль). Через 15 мин добавляли триацетоксиборогидрид натрия (18,7 мг, 0,0884 ммоль). Еще через 1 ч летучие вещества удаляли, а остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением нужного продукта (10 мг) в виде соли TFA. Расчетное значение

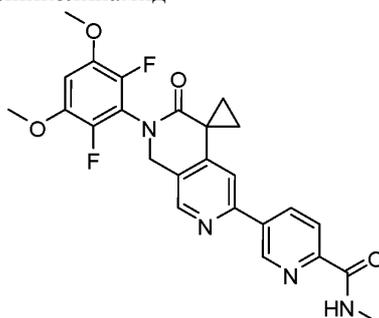
ЖХМС для $C_{28}H_{29}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 523,2; полученное значение: 523,2.

Пример 17. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-фенил-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



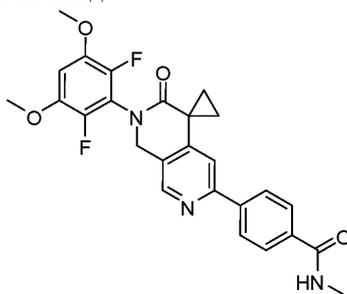
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали фенилбороновую кислоту. Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{21}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 423,2; полученное значение: 423,1.

Пример 18. 5-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-N-метилпиколинамид



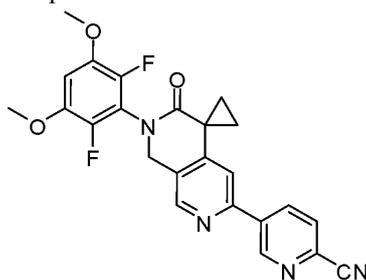
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид. Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 481,2; полученное значение: 481,1.

Пример 19. 4-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-N-метилбензамид



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 4-(метилкарбамоил)фенилбороновую кислоту. Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{24}F_2N_3O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 480,2; полученное значение: 480,2.

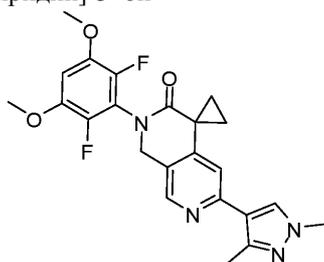
Пример 20. 5-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)пиколинитрил



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинитрил. Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 449,1;

полученное значение: 449,1.

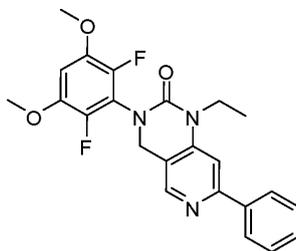
Пример 21. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он



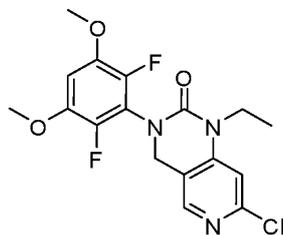
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол. Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 441,2; полученное значение: 441,2.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,36 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,06 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 4,92 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,78 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,71-1,73 (м, 2H), 1,55-1,57 (м, 2H).

Пример 22. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-фенил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. 7-Хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



К раствору трифосгена (344 мг, 1,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл, 190 ммоль) при $0^\circ C$ сначала добавляли пиридин (0,250 мл, 3,09 ммоль). Затем смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 10 мин и добавляли раствор N-[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (900 мг, 2,58 ммоль) в CH_2Cl_2 (8,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч и добавляли этиламин в ТГФ (2,0М, 6,4 мл, 13 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (920 мкл, 5,3 ммоль). Затем полученную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи, гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного промежуточного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии.

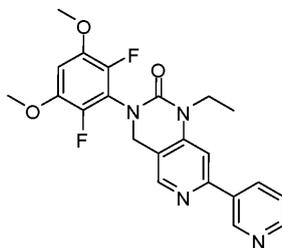
Неочищенный промежуточный продукт, полученный на предыдущей стадии, сначала растворяли в DMF (20 мл) и добавляли Cs_2CO_3 (1,70 г, 5,2 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при $95^\circ C$ в течение 5 ч до готовности, охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный материал очищали посредством колоночной хроматографии (25-55% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде желтоватого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для $C_{17}H_{17}ClF_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 384,1; полученное значение: 384,1.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-фенил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

Смесь 7-хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (35,0 мг, 0,0912 ммоль), карбоната натрия (19,3 мг, 0,18 ммоль), фенилбороновой кислоты (16,7 мг, 0,14 ммоль) и Pd-127 (6,9 мг, 0,0091 ммоль) в трет-бутиловом спирте (1,0 мл) и воде (1,0 мл) сначала дегазировали азотом, а затем перемешивали и выдерживали при $90^\circ C$ в течение 3 ч. Затем полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой и экстрагировали EtOAc (3×1,5 мл). Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный материал очи-

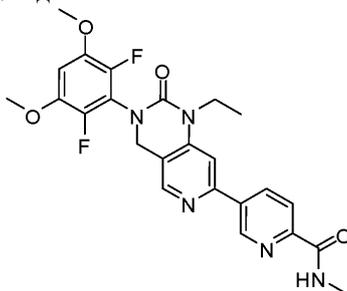
шали посредством препаративной ЖХМС (рН 2, MeCN/вода с TFA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA). Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{22}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 426,2; полученное значение: 426,1.

Пример 23. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



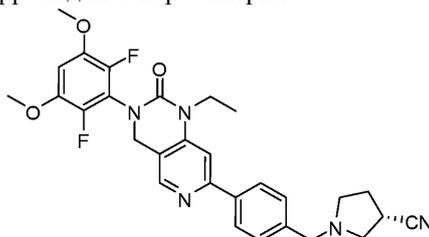
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 22 (стадия 2), но вместо фенилбороновой кислоты использовали 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,2; полученное значение: 427,1.

Пример 24. 5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метилпиколинамид



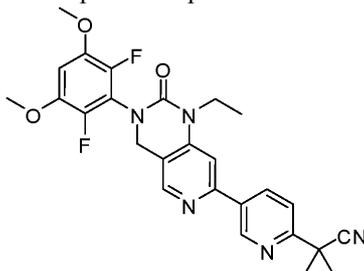
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 21 (стадия 2), но вместо фенилбороновой кислоты использовали N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиколинамид. Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{24}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 484,2; полученное значение: 484,1.

Пример 25. (S)-1-(4-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил



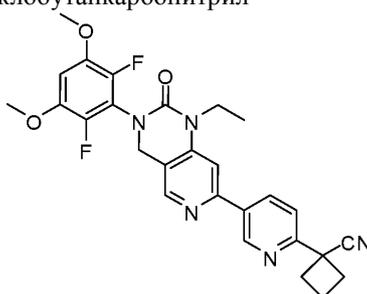
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 22 (стадия 2), но вместо фенилбороновой кислоты использовали (S)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил. Расчетное значение ЖХМС для $C_{29}H_{30}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 534,2; полученное значение: 534,2.

Пример 26. 2-(5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 22 (стадия 2), но вместо фенилбороновой кислоты использовали 2-метил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пропаннитрил. Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 494,2; полученное значение: 494,2.

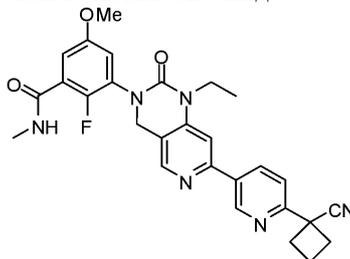
Пример 27. 1-(5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил



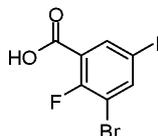
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 22 (стадия 2), но вместо фенилбороновой кислоты использовали 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 506,2; полученное значение: 506,2.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 9,34-9,32 (м, 1H), 8,55 (дд, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,07 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,06 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 3,91 (с, 6H), 2,87-2,80 (м, 2H), 2,79-2,73 (м, 2H), 2,35-2,26 (м, 1H), 2,13-2,05 (м, 1H), 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 28. 3-(7-(6-(1-Цианоциклобутил)пиридин-3-ил)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-фтор-5-метокси-N-метилбензамид

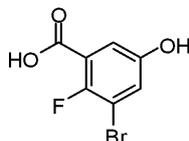


Стадия 1. 3-Бром-2-фтор-5-иодбензойная кислота



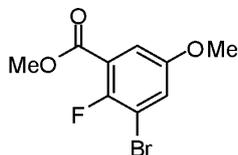
К смеси 3-бром-2-фторбензойной кислоты (1,50 г, 6,85 ммоль) в серной кислоте (5,0 мл) при 0°C порциями добавляли N-иодсукцинимид (1,62 г, 7,19 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и выдерживали при перемешивании в течение 3 ч. Затем реакционную смесь гасили холодной водой и с помощью фильтрации собирали осадок, промывали холодной водой и сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии (2,36 г, 91%). Расчетное значение ЖХМС для $C_7H_4BrFO_2$ $[M+H]^+$ m/z: 344,8; полученное значение: 344,7.

Стадия 2. 3-Бром-2-фтор-5-гидроксibenзойная кислота



Смесь 3-бром-2-фтор-5-иодбензойной кислоты (2,15 г, 6,23 ммоль), оксида меди(I) (130 мг, 0,94 ммоль) и NaOH (1,25 г, 31,2 ммоль) в воде (20 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат подкисляли с помощью 2M водного раствора HCl до pH ~1 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 и концентрировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии (1,41 г, 96%). Расчетное значение ЖХМС для $C_7H_5BrFO_3$ $[M+H]^+$ m/z: 234,9; полученное значение: 234,9.

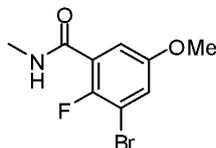
Стадия 3. Метил-3-бром-2-фтор-5-метоксибензоат



К раствору 3-бром-2-фтор-5-гидроксibenзойной кислоты (4,88 г, 20,8 ммоль) в N,N-диметил-

формамиде (20 мл) при комнатной температуре сначала добавляли K_2CO_3 (8,60 г, 62,3 ммоль), а затем MeI (2,84 мл, 45,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали $EtOAc$. Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Затем неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии (0-30% $EtOAc$ в гексанах) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (4,87 г, 89%). Расчетное значение ЖХМС для $C_9H_9BrFO_3 [M+H]^+$ m/z: 263,0; полученное значение: 263,0.

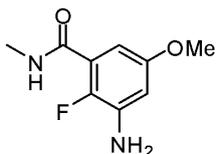
Стадия 4. 3-Бром-2-фтор-5-метокси-N-метилбензамид



К смеси метил-3-бром-2-фтор-5-метоксибензоата (200 мг, 0,76 ммоль) в метаноле (7,5 мл)/воде (2,5 мл) при комнатной температуре добавляли $NaOH$ (152 мг, 3,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляли 1,0M HCl в воде (4,56 мл, 4,56 ммоль). Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$, а объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением промежуточного продукта (карбоновая кислота), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Карбоновую кислоту, полученную на предыдущей стадии, растворяли в CH_2Cl_2 (7,5 мл) и последовательно добавляли реагент WOP (404 мг, 0,912 ммоль), 2,0M метиламина в ТГФ (1,52 мл, 3,04 ммоль) и Et_3N (0,424 мл, 3,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем гасили водой и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (0-50% $EtOAc$ в гексанах) с получением продукта в виде белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для $C_9H_{10}BrFNO_2 [M+H]^+$ m/z: 262,0; полученное значение: 262,0.

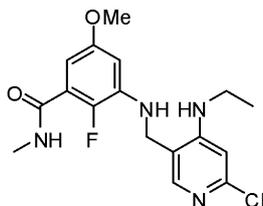
Стадия 5. 3-Амино-2-фтор-5-метокси-N-метилбензамид



Смесь 3-бром-2-фтор-5-метокси-N-метилбензамида (205 мг, 0,78 ммоль), бензофенонимина (157 мкл, 0,94 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (45 мг, 0,078 ммоль), трис(дибензилиденacetон)дипалладия(0) (36 мг, 0,039 ммоль) и Cs_2CO_3 (381 мг, 1,17 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл) продували азотом и перемешивали при $95^\circ C$ в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой и экстрагировали $EtOAc$. Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (25-55% $EtOAc$ в гексанах) с получением промежуточного продукта (имина), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Имин, полученный на предыдущей стадии, растворяли в ТГФ (3,0 мл) и добавляли 1,0M HCl в воде (1,0 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали $EtOAc$. Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (0-10% $MeOH$ в CH_2Cl_2) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (132 мг, 85% в две стадии). Расчетное значение ЖХМС для $C_9H_{12}FN_2O_2 [M+H]^+$ m/z: 199,1; полученное значение: 199,1.

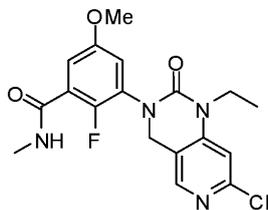
Стадия 6. 3-({6-Хлор-4-(этиламино)пиридин-3-ил}метил)амино)-2-фтор-5-метокси-N-метилбензамид



К раствору 3-амино-2-фтор-5-метокси-N-метилбензамида (132 мг, 0,66 ммоль) и 6-хлор-4-(этиламино)никотинальдегида (147 мг, 0,80 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,0 мл) при комнатной температуре сначала добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (211 мг, 1,00 ммоль) в виде четырех порций в течение периода 2 ч. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч, после чего гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали $EtOAc$. Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посред-

вом колоночной хроматографии (0-60% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (171 мг, 70%). Расчетное значение ЖХМС для $C_{17}H_{21}ClFN_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 367,1; полученное значение: 367,1.

Стадия 7. 3-(7-Хлор-1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-фтор-5-метокси-N-метилбензамид



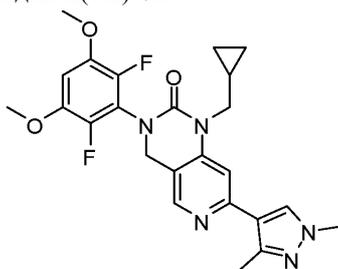
К раствору 3-({[6-хлор-4-(этиламино)пиридин-3-ил]метил}амино)-2-фтор-5-метокси-N-метилбензамида (131 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при комнатной температуре добавляли Et_3N (200 мкл, 1,4 ммоль), а затем трифосген (85 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 1,0M NaOH в воде (1,4 мл, 1,4 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч, после чего экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (0-50% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде бесцветного масла (137 мг, 98%). Расчетное значение ЖХМС для $C_{18}H_{19}ClFN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 393,1; полученное значение: 393,1.

Стадия 8. 3-(7-(6-(1-Цианоциклобутил)пиридин-3-ил)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-фтор-5-метокси-N-метилбензамид.

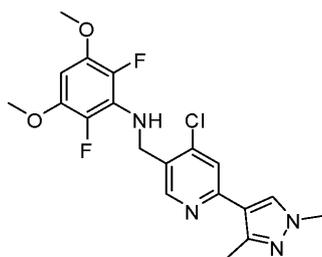
Смесь 3-(7-хлор-1-этил-2-оксо-1,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-3(2H)-ил)-2-фтор-5-метокси-N-метилбензамида (20 мг, 0,051 ммоль), $[1,1'$ -бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (7,7 мг, 0,010 ммоль), Na_2CO_3 (11 мг, 0,10 ммоль) и 1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]циклобутанкарбонитрила (22 мг, 0,076 ммоль) в воде (1,0 мл)/t-BuOH (1,0 мл) продували азотом и перемешивали при $100^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA). Расчетное значение ЖХМС для $C_{28}H_{28}FN_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 515,2; полученное значение: 515,2.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,34 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,26 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=4,9, 3,3 Гц, 1H), 4,87 (с, 3H), 4,05 (кв., J=6,7 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,89-2,66 (м, 6H), 2,35-2,21 (м, 1H), 2,09 (ддд, J=20,4, 9,0, 5,4 Гц, 1H), 1,23 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 29. 1-(Циклопропилметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



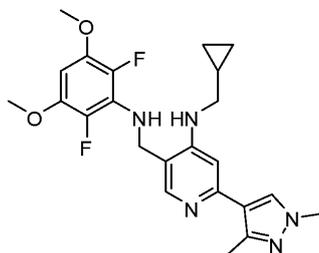
Стадия 1. N-{{[4-Хлор-6-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин



N-[[4,6-дихлорпиридин-3-ил]метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин (1,58 г, 4,52 ммоль), 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1,00 г, 4,52 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (520 мг, 0,45 ммоль) и карбонат калия (2,50 г, 18,1 ммоль) во флаконе растворяли в смеси воды (7,1 мл) и 1,4-диоксана (20 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при $120^\circ C$ в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстра-

гировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (50-100% этилацетата в гексанах) с получением нужного продукта (1,55 г, 31,6 ммоль). Расчетное значение ЖХМС для $C_{19}H_{19}ClF_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 409,1, полученное значение: 409,1.

Стадия 2. N-(Циклопропилметил)-5-((2,6-дифтор-3,5-диметоксифениламино)метил)-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-амин



Условия А.

Раствор N-{{[4-хлор-6-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (50,0 мг, 0,122 ммоль), (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)[дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфоранил]палладия (10 мг, 0,01 ммоль), трет-бутоксид натрия (21 мг, 0,22 ммоль) и циклопропилметиламина (15,6 мкл, 0,183 ммоль) в 1,4-диоксане (700 мкл) выдерживали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили дихлорметаном и фильтровали через целитную пробку. Фильтрат концентрировали, а остаток использовали непосредственно на следующей стадии. Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{28}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 444,2, полученное значение: 444,2.

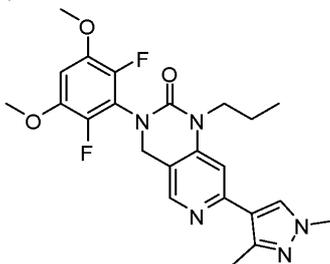
Условия В.

Раствор N-{{[4-хлор-6-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (50,0 мг, 0,122 ммоль), (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)[дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфоранил]палладия (10 мг, 0,01 ммоль), карбоната цезия (71 мг, 0,366 ммоль) и циклопропилметиламина (15,6 мкл, 0,183 ммоль) в трет-бутаноле (800 мкл) выдерживали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разводили дихлорметаном и фильтровали через целитную пробку. Фильтрат концентрировали, а остаток использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3. 1-(Циклопропилметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

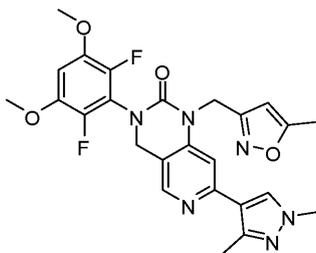
Неочищенный остаток из предыдущей стадии растворяли в тетрагидрофуране (1,5 мл). Добавляли триэтиламин (68,2 мкл, 0,489 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли трифосген (36,3 мг, 0,122 ммоль) одной порцией и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили 1N NaOH и перемешивали еще в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические экстракты сушили сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением нужного продукта (22 мг) в виде соли TFA. Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 470,2, полученное значение: 470,2.

Пример 30. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-пропил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие А, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали н-пропиламин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 458,2; полученное значение: 458,2.

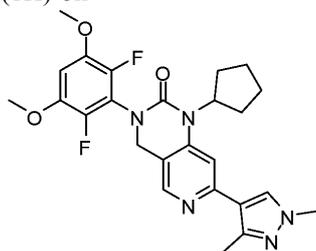
Пример 31. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 1-(5-метилизоксазол-3-ил)метанамина. Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{25}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 511,2; полученное значение: 511,1.

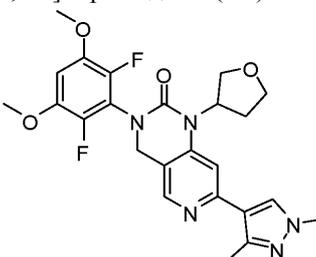
1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,36 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,09 (т, J=8,2 Гц, 1H), 6,13 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 3,90 (с, 6H), 3,82 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

Пример 32. 1-Циклопентил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



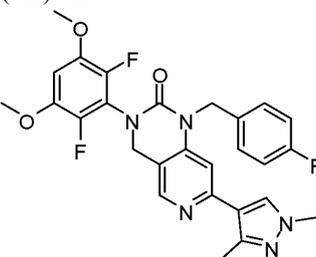
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие А, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали циклопентиламин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{28}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 484,2; полученное значение: 484,2.

Пример 33. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



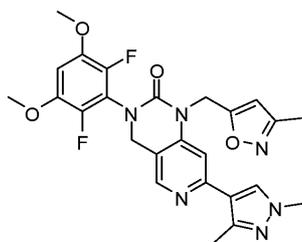
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие А, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали тетрагидрофуран-3-амин (соль HCl). Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{26}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 486,2; полученное значение: 486,2.

Пример 34. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



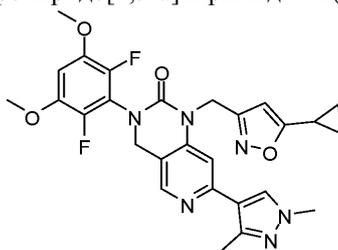
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие А, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 4-фторбензиламин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{25}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 524,2; полученное значение: 524,1.

Пример 35. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



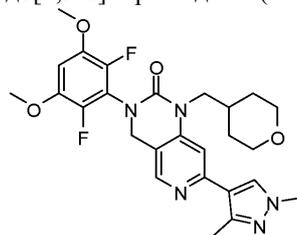
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 1-(3-метилизоксазол-5-ил)метанамин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{25}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 511,2; полученное значение: 511,2.

Пример 36. 1-((5-Циклопропилизоксазол-3-ил)метил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он



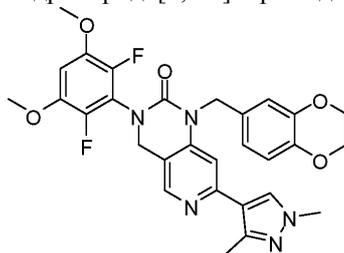
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 1-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)метанамин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{27}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 537,2; полученное значение: 537,2.

Пример 37. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он



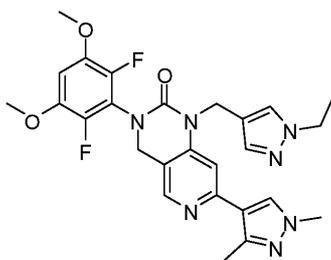
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие А, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метанамин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 514,2; полученное значение: 514,2.

Пример 38. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 1-(3,4-дигидро-2Н-хромен-6-ил)метанамин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{29}H_{28}F_2N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 564,2; полученное значение: 564,2.

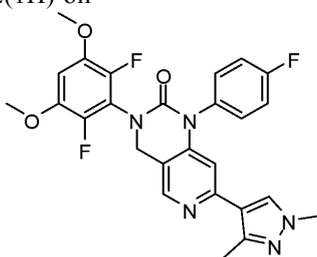
Пример 39. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 1-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанамина. Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{28}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 524,2; полученное значение: 524,1.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 8,39 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,11 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,08 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,93 (с, 6H), 3,86 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,31 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

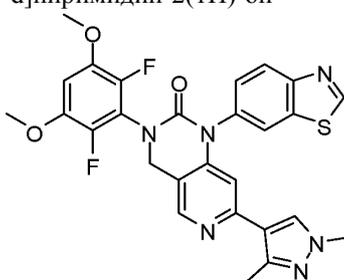
Пример 40. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие А, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 4-фторанилин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{23}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 510,2; полученное значение: 510,1.

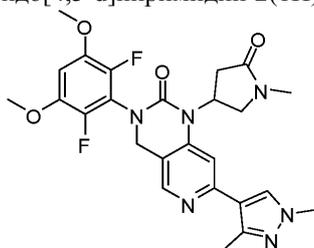
1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 8,43 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,09 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,91 (с, 6H), 3,77 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

Пример 41. 1-(1,3-Бензотиазол-6-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



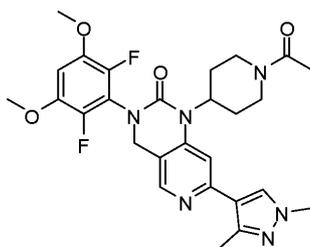
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 1,3-бензотиазол-6-амин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{23}F_2N_6O_3S$ $[M+H]^+$ m/z: 549,1; полученное значение: 549,1.

Пример 42. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

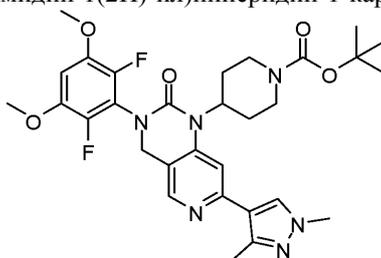


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 4-амино-1-метилпирролидин-2-он. Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{27}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 513,2; полученное значение: 513,2.

Пример 43. 1-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

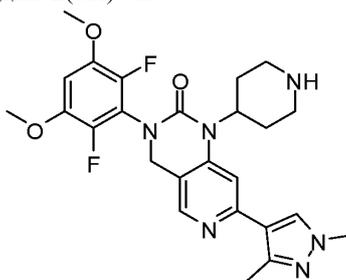


Стадия 1. трет-Бутил-4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 4-амино-1-метилпирролидин-2-он. Расчетное значение ЖХМС для $C_{30}H_{37}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 599,3; полученное значение: 599,2.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиперидин-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он

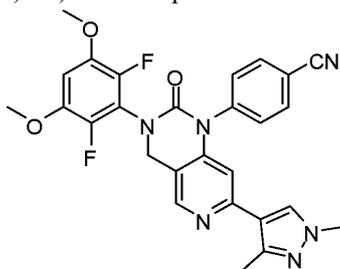


К неочищенному остатку из стадии 1 добавляли метанол (1 мл) и 4,0М НСl в 1,4-диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением нужного продукта (24 мг) в виде соли бис-ТФА. Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{29}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 499,2; полученное значение: 499,2.

Стадия 3. 1-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он.

Продукт из стадии 2 (9,8 мг, 0,0135 ммоль) растворяли в метиленхлориде (200 мкл) и добавляли пиперидин (5,5 мкл, 0,0675 ммоль), а затем ацетилхлорид (2,9 мкл, 0,0405 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением нужного продукта (5 мг) в виде соли ТФА. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{31}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 541,2; полученное значение: 541,2.

Пример 44. 4-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)бензонитрил

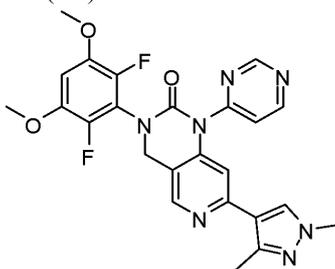


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие А, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 4-аминобензонитрил. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{31}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 517,2; полученное значение: 517,1.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 8,45 (с, 1H), 8,09 (д, J=4,7 Гц, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,72 (д, J=4,7 Гц, 2H),

7,10 (т, J=8,2 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,00 (с, Н), 3,91 (с, 6H), 3,77 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

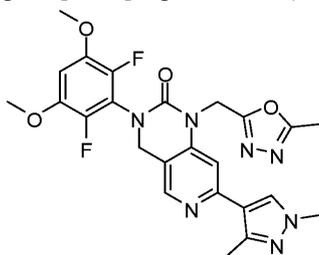
Пример 45. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-пиримидин-4-ил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие А, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 5-аминопиримидин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{22}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 494,2; полученное значение: 494,1.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 9,32 (д, J=0,9 Гц, 1H), 9,09 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,85 (дд, J=5,3, 1,3 Гц, 1H), 7,10 (т, J=8,2 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,91 (с, 6H), 3,76 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

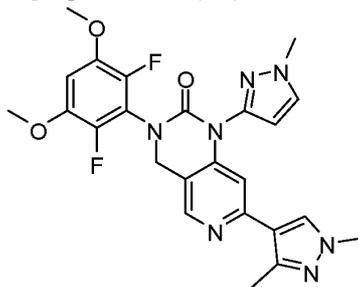
Пример 46. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанамин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{24}F_2N_7O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 512,2; полученное значение: 512,2.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 8,40 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,10 (т, J=8,1 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 3,90 (с, 6H), 3,83 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

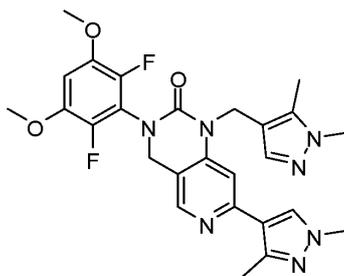
Пример 47. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 1-метил-1H-пиразол-4-амин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{24}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 496,2; полученное значение: 496,2.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 8,46 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,61 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,10 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,92 (с, 6H), 3,81 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

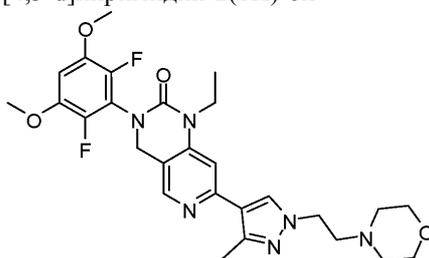
Пример 48. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-[(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



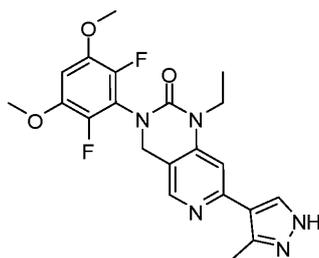
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали 1-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метанамин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{28}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 524,2; полученное значение: 524,2.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 8,37 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,10 (т, J=8,2 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 3,92 (с, 6H), 3,85 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Пример 49. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 22 (стадия 2), но вместо фенилбороновой кислоты использовали 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол. Расчетное значение ЖХМС для $C_{21}H_{21}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 430,2; полученное значение: 430,2.

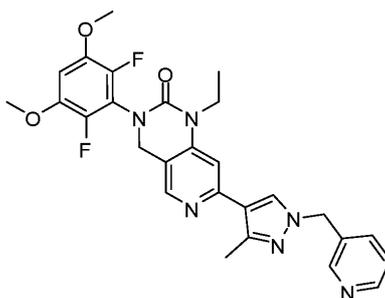
Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

Смесь 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (170,0 мг, 0,3959 ммоль), карбоната цезия (520,0 мг, 1,6 ммоль) и гидрохлорида 2-(4-морфолин)этилбромид (164,0 мг, 0,712 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой и экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный материал очищали посредством препаративной ЖХМС (pH 2, MeCN/вода с TFA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA).

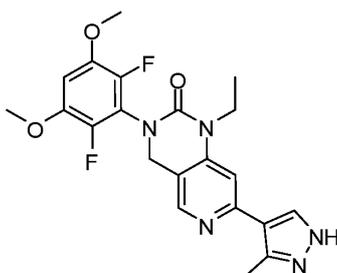
Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{33}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 543,2; полученное значение: 543,2.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,42 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,07 (т, J=8,2 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,55 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,99 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,64 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,0 Гц, 3H). Примечание. Сигналы для 8 протонов на морфолине были очень обширными и сливались с фоном.

Пример 50 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-1-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

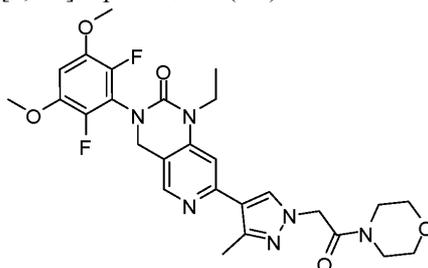


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 22 (стадия 2), но вместо фенилбороновой кислоты использовали 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол. Расчетное значение ЖХМС для $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 430,2; полученное значение: 430,2.

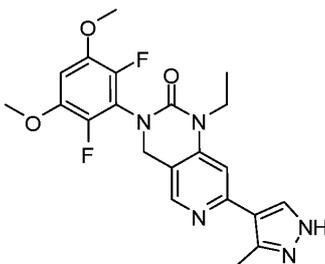
Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

Смесь 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (20,0 мг, 0,0466 ммоль), карбоната цезия (61,3 мг, 0,1883 ммоль) и гидробромида 3-(бромметил)пиридина (21,2 мг, 0,0838 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой и экстрагировали EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный материал очищали посредством препаративной ЖХМС (pH 2, MeCN/вода с TFA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA). Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{26}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 521,2; полученное значение: 521,2.

Пример 51. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



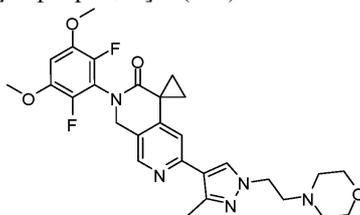
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 22 (стадия 2), но вместо фенилбороновой кислоты использовали 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол. Расчетное значение ЖХМС для $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 430,2; полученное значение: 430,2.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-1H-

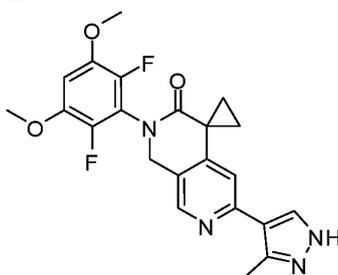
пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

Смесь 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-она (20,0 мг, 0,0466 ммоль), карбоната цезия (61,3 мг, 0,1883 ммоль) и 2-хлор-1-морфолиноэтанола (13,7 мг, 0,0838 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой и экстрагировали EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный материал очищали посредством препаративной ЖХМС (рН 2, MeCN/вода с TFA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA). Расчетное значение ЖХМС для C₂₇H₃₁F₂N₆O₅ [M+H]⁺ m/z: 557,2; полученное значение: 557,2.

Пример 52. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он



Стадия 1. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он



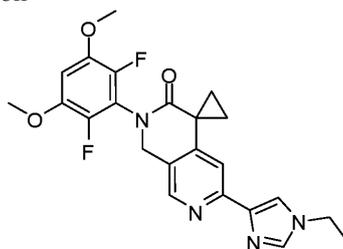
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол. Расчетное значение ЖХМС для C₂₂H₂₁F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 427,1; полученное значение: 427,1.

Стадия 2. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он.

Смесь 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она (17,0 мг, 0,0399 ммоль), карбоната цезия (40,0 мг, 0,1 ммоль) и гидрохлорида 2-(4-морфолин)этилбромида (23,0 мг, 0,1 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой и экстрагировали EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный материал очищали посредством препаративной ЖХМС (рН 2, MeCN/вода с TFA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA). Расчетное значение ЖХМС для C₂₈H₃₁F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 540,2; полученное значение: 540,2.

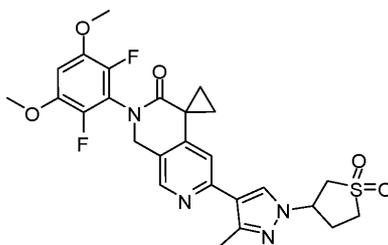
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,41 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,14-6,98 (м, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,49 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,73-3,49 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,86-1,64 (м, 2H), 1,56 (кв., J=3,9 Гц, 2H).

Пример 53. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он

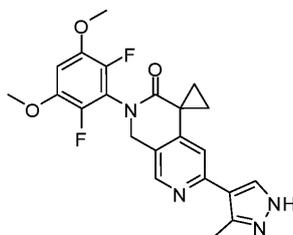


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол. Расчетное значение ЖХМС для C₂₃H₂₃F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 441,2; полученное значение: 441,2.

Пример 54. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-[1-(1,1-диоксидотетрагидро-3-тиенил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он



Стадия 1. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он

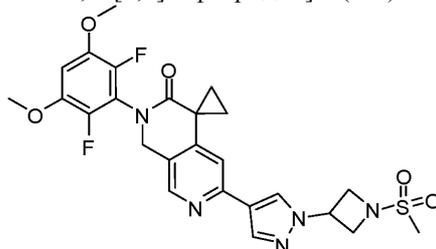


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол. Расчетное значение ЖХМС для $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,1; полученное значение: 427,1.

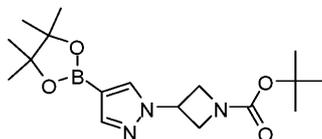
Стадия 2. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-[1-(1,1-диоксидотетрагидро-3-тиенил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он.

Смесь 2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-она (20,0 мг, 0,0469 ммоль), карбоната цезия (40,0 мг, 0,1 ммоль) и 3-бромтетрагидротиофен-1,1-диоксида (23,0 мг, 0,12 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой и экстрагировали EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный материал очищали посредством препаративной ЖХМС (pH 2, MeCN/вода с TFA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA). Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{27}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 545,2; полученное значение: 545,2.

Пример 55. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он

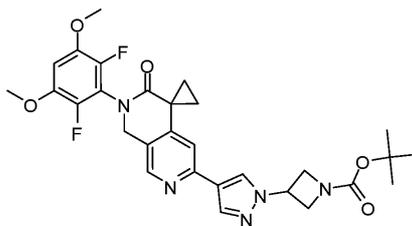


Стадия 1. трет-Бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (19,4 мг, 0,10 ммоль), карбоната цезия (49,0 мг, 0,15 ммоль) и трет-бутил-3-иодазетидин-1-карбоксилата (31,0 мг, 0,11 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ (3×2 мл). Органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. трет-Бутил-3-(4-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат

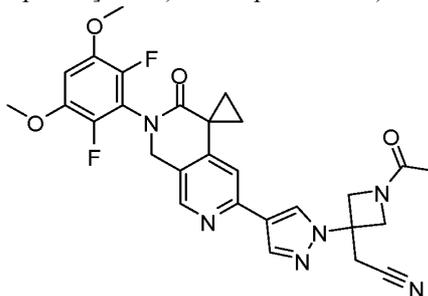


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали трет-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

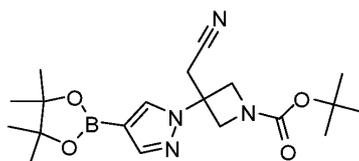
Стадия 3. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он.

трет-Бутил-3-(4-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат растворяли в растворе хлорида водорода (4,0M) в диоксане (1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали, а затем растворяли в ДХМ (0,6 мл). После охлаждения до 0°C в реакционную смесь медленно добавляли триэтиламин (0,023 мл, 0,16 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,010 мл, 0,129 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили водным раствором NaHCO₃ (2 мл) и экстрагировали EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный материал очищали посредством препаративной ЖХМС (рН 2, MeCN/вода с TFA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA). Расчетное значение ЖХМС для C₂₅H₂₆F₂N₄O₅S [M+H]⁺ m/z: 545,2; полученное значение: 545,2.

Пример 56. 2-(1-Ацетил-3-(4-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил

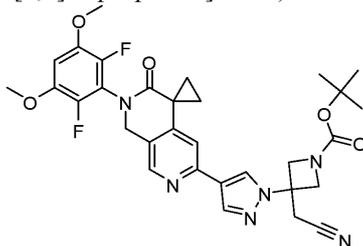


Стадия 1. трет-Бутил-3-(цианометил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (19,4 мг, 0,10 ммоль), 1,8-дизабидицикло[5.4.0]ундец-7-ена (0,0313 мл, 0,209 ммоль) и трет-бутил-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (19,4 мг, 0,10 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали ДХМ (3×2 мл). Органические слои объединяли, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. трет-Бутил-3-(цианометил)-3-(4-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали трет-бутил-3-(цианометил)-3-(4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. 2-(1-Ацетил-3-(4-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил.

трет-Бутил-3-(цианометил)-3-(4-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат растворяли в растворе хлорида водорода (4,0М) в диоксане (1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали, а затем растворяли в ДХМ (0,6 мл). После охлаждения до 0°C в реакционную смесь медленно добавляли триэтиламин (0,015 мл, 0,11 ммоль) и ацетилхлорид (0,010 мл, 0,140 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили водным раствором NaHCO₃ (2 мл) и экстрагировали EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный материал очищали посредством препаративной ЖХМС (рН 2, MeCN/вода с TFA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA). Расчетное значение ЖХМС для C₂₈H₂₇F₂N₆O₄ [M+H]⁺ m/z: 549,2; полученное значение: 549,2.

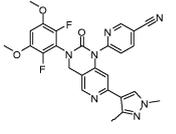
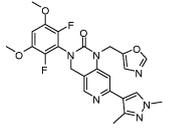
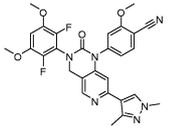
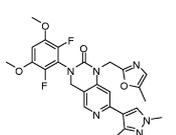
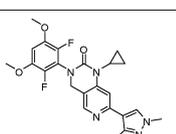
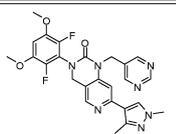
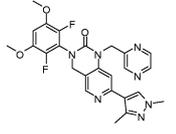
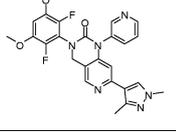
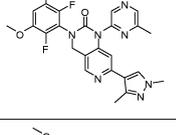
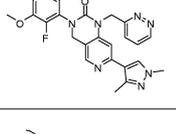
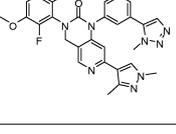
Таблица 5. Соединения в табл. 5 получали так, как описано в примере 29, с использованием подходящего аминного структурного элемента и с использованием способа А или В на стадии 2, как указано ниже.

Таблица 5

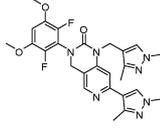
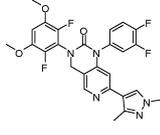
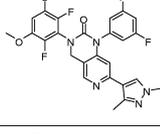
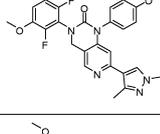
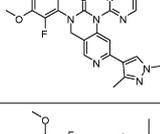
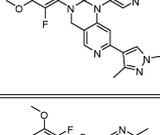
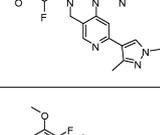
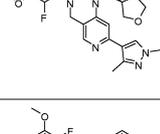
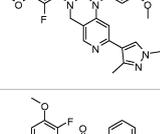
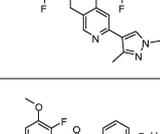
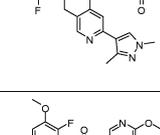
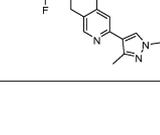
Пример	Способ	Название/ ¹ Н ЯМР	Структура	ЖХМС (M+H) ⁺
57	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиридазин-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он: ¹ Н ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 9,48 (дд, J=5,5, 1,1 Гц, 1 Н), 9,42 (дд, J=2,6, 1,1 Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,06 (с, 1 Н), 7,99 (дд, J=5,6, 2,6 Гц, 1 Н), 7,09 (т, J=8,1 Гц, 1 Н), 6,47 (с, 1 Н), 4,99 (с, 2 Н), 3,90 (с, 6 Н), 3,73 (с, 3 Н), 2,20 (с, 3 Н)		494,2
58	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		537,2
59	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-		537,2

		d] пиримидин-2(1H)-он: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 8,37 (с, 1 H), 8,21-8,16 (м, 2 H), 7,65 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1 H), 7,16-7,07 (м, 2 H), 6,84 (д, J=8,9 Гц, 1 H), 5,23 (с, 2 H), 4,93 (с, 2 H), 3,92 (с, 6 H), 3,82 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 2,17 (с, 3 H)		
60	А	3-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-1(2H)-ил) Бензонитрил		517,2
61	В	3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-(пиримидин-5-ил)-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1H)-он		494,2
62	В	4-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-1(2H)-ил) метил-N-метилбензамид		563,2
63	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-(изохинолин-7-ил)-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1H)-он		543,2
64	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-(5-этилизоксазол-3-ил) метил-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1H)-он		525,2
65	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-(пиримидин-4-илметил)-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1H)-он		508,2
66	А	5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-1(2H)-ил)-2-фторбензонитрил		535,2
67	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) метил)-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1H)-он		526,2
68	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил) метил)-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1H)-он		521,2

69	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 8,74 (д, J=6,4 Гц, 2 Н), 8,39 (с, 1 Н), 8,11 (с, 1 Н), 7,63 (д, J=6,0 Гц, 2 Н), 7,09 (т, J=8,1 Гц, 1 Н), 6,96 (с, 1 Н), 5,43 (с, 2 Н), 4,96 (с, 2 Н), 3,91 (с, 6 Н), 3,78 (с, 3 Н), 2,14 (с, 3 Н)		507,2
70	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиазин-2-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		494,2
71	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		577,2
72	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		510,2
73	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3,4-дифторбензил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		542,2
74	В	5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)метил)пиколинонитрил		532,2
75	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		547,2
76	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		430,2
77	А	1-(4-(1Н-Пиразол-1-ил)фенил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		558,2
78	А	3-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)-5-		535,2

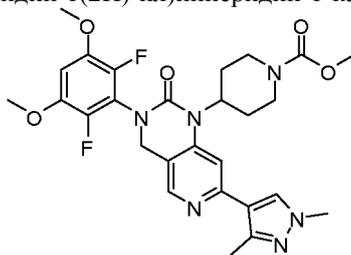
		фторбензонитрил		
79	В	6-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)никотинитрил		518,2
80	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(оксазол-5-илметил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		497,2
81	А	4-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)-2-метоксибензонитрил		547,2
82	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(5-метилоксазол-2-ил)метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		511,2
83	А	1-Циклопропил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		456,2
84	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиримидин-5-илметил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		508,2
85	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиазин-2-илметил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		508,2
86	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		493,2
87	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(6-метилпиазин-2-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		508,2
88	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиридазин-3-илметил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		508,2
89	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(3-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		573,2

90	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1Н)-он		458,2
91	В	1-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-1(2Н)-ил) циклопропанкарбонитрил		481,2
92	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиридин-2-ил)-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1Н)-он		493,2
93	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(5-изопропилизоксазол-3-ил)метил-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1Н)-он		539,2
94	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1Н)-он		507,2
95	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-метилтиазол-4-ил)метил-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1Н)-он		527,2
96	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)метил-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1Н)-он		527,2
97	А	2-(4-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-1(2Н)-ил)фенил)ацетонитрил		531,2
98	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1Н)-он		570,2
99	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(3-фторфенил)-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1Н)-он		510,2
100	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиримидин-2(1Н)-он		496,2

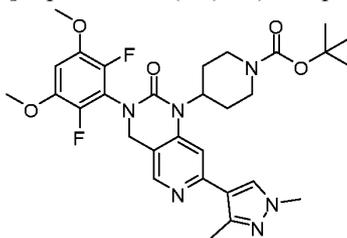
101	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		524, 2
102	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3,4-дифторфенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		528, 2
103	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(3,5-дифторфенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		528, 2
104	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		522, 2
105	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		494, 2
106	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(5-этилпиразин-2-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		522, 2
107	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		508, 2
108	А	(R)-3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		500, 2
109	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(3-метоксифенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		522, 2
110	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-фторфенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		510, 2
111	А	3-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)-N-метилбензолсульфонамид		585, 2
112	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		524, 2

113	А	4-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)-N,N-диметилбензамид		563, 2
114	А	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		524, 2
115	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		574, 2
116	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-этоксипиридин-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		551, 2
117	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		537, 2
118	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		561, 2
119	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-оксоиндолин-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		547, 2
120	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-метил-3-оксоиндолин-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		561, 2
121	В	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-метилпиримидин-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он		522, 2

Пример 122. Метил-4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

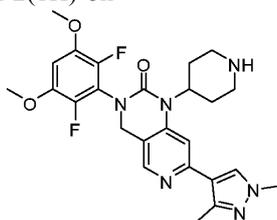


Стадия 1. Получение трет-бутил-4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо 4-аминометилпиридина использовали трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат. Расчетное значение ЖХМС для $C_{30}H_{37}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 599,1; полученное значение: 599,1.

Стадия 2. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиперидин-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он

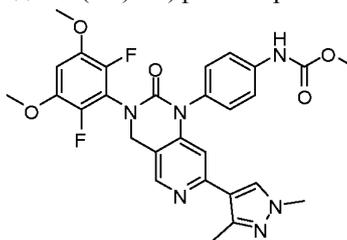


К неочищенному остатку из стадии 1 выше добавляли метанол (1 мл) и 4,0М HCl 1,4-диоксан (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением нужного продукта (24 мг) в виде соли бис-TFA. Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{29}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 499,2; полученное значение: 499,1.

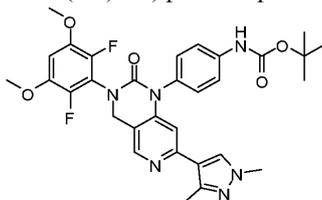
Стадия 3. Получение метил-4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-пиперидин-4-ил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-она (7,00 мг, 0,0140 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мкл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (9,78 мкл, 0,0562 ммоль) и метилхлорформиат (1,63 мкл, 0,0211 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разводили метанолом и очищали напрямую с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением нужного продукта в виде соответствующей соли TFA. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{31}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 557,2; полученное значение: 557,2.

Пример 123. Метил-4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)фенилкарбамат

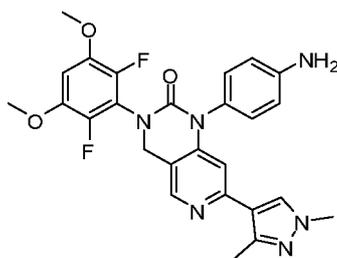


Стадия 1. трет-Бутил-4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)фенилкарбамат



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо 4-аминометилпиридина использовали трет-бутил-4-аминофенилкарбамат. Расчетное значение ЖХМС для $C_{31}H_{33}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 607,2; полученное значение: 607,2.

Стадия 2. Получение 1-(4-аминофенил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-она

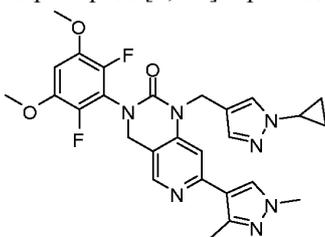


К неочищенному остатку из стадии 1 выше добавляли метанол (1 мл) и 4,0М HCl 1,4-диоксан (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (метанол 0-10% в дихлорметане). Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{25}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 507,2; полученное значение: 507,2.

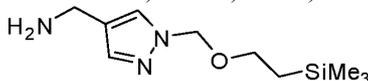
Стадия 3. Получение метил-4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)фенилкарбамата.

К раствору 1-(4-аминофенил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-она (7,00 мг, 0,0140 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мкл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (9,78 мкл, 0,0562 ммоль) и метилхлорформиат (1,63 мкл, 0,0211 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разводили метанолом и очищали напрямую с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением нужного продукта в виде соответствующей соли TFA. Расчетное значение ЖХМС для $C_{28}H_{27}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 565,2, полученное значение: 565,2.

Пример 124. 1-((1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он



Стадия 1. Получение (1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)метанамина



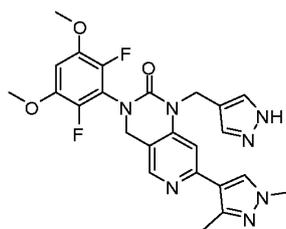
К раствору этил-1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пиразол-4-карбоксилата (500 мг, 2 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 2,0М тетрагидроалюминат лития в тетрагидрофуране (1,11 мл, 2,22 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили добавлением 20 мкл воды, 20 мкл 15% водного раствора NaOH, затем еще 60 мкл воды. После перемешивания в течение еще 1 ч реакционную смесь фильтровали через целитную пробку и концентрировали.

К вышеупомянутому остатку в метиленхлориде (10 мл) добавляли триэтиламин (644 мкл, 4,62 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (143 мкл, 1,85 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин, затем повторно охлаждали до 0°C и гасили осторожным добавлением 2 мл воды. Смесь промывали солевым раствором, а водный слой экстрагировали дополнительным количеством метиленхлорида. Объединенные органические экстракты сушили сульфатом натрия и концентрировали.

Остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и добавляли азид натрия (180 мг, 2,77 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили при 0°C добавлением 1,5 мл воды. Смесь разводили диэтиловым эфиром и разделяли слои. Затем органический слой отделяли, промывали водой и солевым раствором, после чего сушили сульфатом магния и концентрировали.

Остаток растворяли в 1,4-диоксане (1,5 мл) и добавляли связанный смолой трифенилфосфин (924 мг, 2,77 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли смесь диоксана с водой 4:1 (всего 1,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смолу удаляли посредством фильтрации, а фильтрат концентрировали с получением нужного соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{22}N_3OSi$ $[M+H]^+$ m/z: 228,2, полученное значение: 228,2.

Стадия 2. Получение 1-((1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-она



К смеси N-{{4-хлор-6-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил}метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (50 мг, 0,1 ммоль), 1-(1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пиразол-4-ил)метан-амина (41,7 мг, 0,183 ммоль), (2'-аминофенил-2-ил)(хлор)[дициклогексил-(2',6'-диизопропоксифенил-2-ил)фосфоранил]палладия (9,5 мг, 0,012 ммоль) и карбоната цезия (120 мг, 0,367 ммоль) добавляли трет-бутиловый спирт (2 мл) и реакционный сосуд опорожняли и снова заполняли азотом три раза. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, после чего ЖХМС показала полное превращение. Реакционную смесь разводили дихлорметаном и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали.

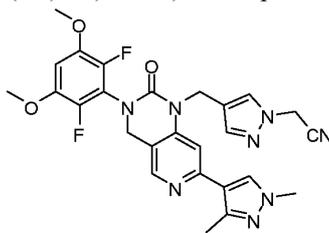
Остаток растворяли в тетрагидрофуране (2,2 мл) и добавляли триэтиламин (68,2 мкл, 0,489 ммоль). После охлаждения до 0°C одной порцией добавляли трифосген (36,3 мг, 0,122 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили добавлением 1Н NaOH и перемешивали в течение еще 1 ч. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали.

Остаток растворяли в трифторуксусной кислоте (1,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХМС показала полное превращение в нужный продукт. Смесь концентрировали, затем очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат 50-100% в гексанах) с получением нужного продукта в виде коричневого порошка. Расчетное значение ЖХМС для C₂₄H₂₄F₂N₇O₃ [M+H]⁺ m/z: 496,2, полученное значение: 496,2.

Стадия 3. Получение 1-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметокси-фенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-она.

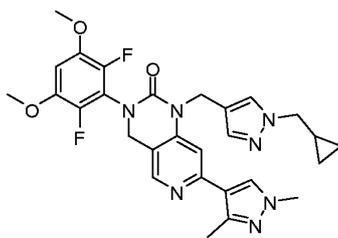
Смесь 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-она (10 мг, 0,02 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (6,93 мг, 0,0807 ммоль), карбоната натрия (8,56 мг, 0,0807 ммоль), диацетата меди(II) (7,33 мг, 0,0404 ммоль) и 2,2'-бипиридина (6,30 мг, 0,0404 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (200 мкл) и смесь нагревали при 95°C в течение ночи. Смесь разводили метанолом и очищали напрямую с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением нужного продукта в виде белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C₂₇H₂₈F₂N₇O₃ [M+H]⁺ m/z: 536,2, полученное значение: 536,2.

Пример 125. 2-(4-((3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетонитрил



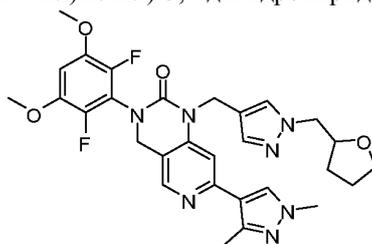
К раствору 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-она (пример 124, стадия 217 мг, 0,034 ммоль) в N,N-диметилформамиде (500 мкл) при 0°C добавляли гидрид натрия (4,12 мг, 0,172 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем добавляли бромацетонитрил (23,9 мкл, 0,343 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разводили метанолом и очищали напрямую с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением нужного продукта в виде соответствующей соли TFA. Расчетное значение ЖХМС для C₂₆H₂₅F₂N₈O₃ [M+H]⁺ m/z: 535,2, полученное значение: 535,2.

Пример 126. 1-((1-(Циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он



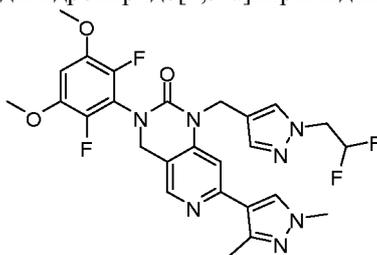
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 125, но вместо бромацетонитрила использовали циклопропилметилбромид. Расчетное значение ЖХМС для $C_{28}H_{30}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 550,2; полученное значение: 550,2.

Пример 127. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-((1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



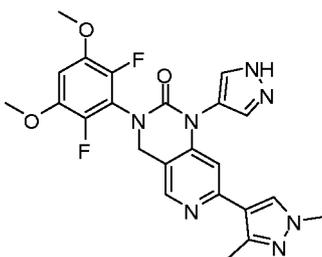
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 125, но вместо бромацетонитрила использовали 2-(бромметил)тетрагидрофуран. Расчетное значение ЖХМС для $C_{29}H_{32}F_2N_7O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 580,2; полученное значение: 580,2.

Пример 128. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-7-(1,3-дометил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

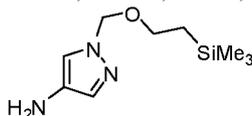


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 125, но вместо бромацетонитрила использовали 2-бром-1,1-дифторэтан. Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{26}F_4N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 560,2; полученное значение: 560,2.

Пример 129. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. Получение 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-амина



К раствору 4-нитро-1H-пиразола (250 мг, 2,2 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с температурой 0°C добавляли гидрид натрия (60 мас.% в минеральном масле, 63,7 мг, 2,65 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при данной температуре. Затем по каплям добавляли [β-(триметилсилил)этокси]метилхлорид (430 мкл, 2,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили соевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат 10-80% в гексанах) с получением нитропиразола с защитной группой (промежуточный продукт).

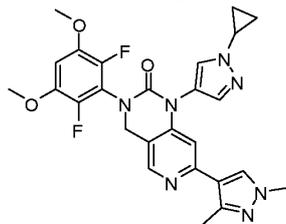
Остаток растворяли в этилацетате (2,5 мл) и добавляли палладий 10% на углеводе (240 мг, 0,11 ммоль). Реакционный сосуд опорожняли и снова наполняли газообразным водородом (0,1 МПа (1 атм)) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали. Остаток использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. Расчетное значение ЖХМС для $C_9H_{20}N_3OSi [M+H]^+$ m/z: 214,1; полученное значение: 214,2.

Стадия 2. Получение 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-она.

К смеси N-{{4-хлор-6-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил}метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (50 мг, 0,1 ммоль), 1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пиразол-4-амин (39,1 мг, 0,183 ммоль), RuPhos Pd G2 (9,5 мг, 0,012 ммоль) и карбоната цезия (120 мг, 0,367 ммоль) добавляли трет-бутиловый спирт (2 мл) и реакционный сосуд опорожняли и снова заполняли азотом три раза. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разводили дихлорметаном и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали.

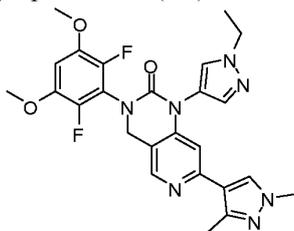
Остаток растворяли в тетрагидрофуране (2,2 мл) и добавляли триэтиламин (68,2 мкл, 0,489 ммоль). После охлаждения до 0°C одной порцией добавляли трифосген (36,3 мг, 0,122 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили добавлением 1Н NaOH и перемешивали в течение еще 1 ч. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (метанол 0-15% в дихлорметане) с получением нужного продукта в виде светло-коричневого твердого вещества. Данное твердое вещество дополнительно очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением нужного продукта в виде соответствующей соли TFA. Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{22}F_2N_7O_3 [M+H]^+$ m/z: 482,2; полученное значение: 482,2.

Пример 130. 1-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он



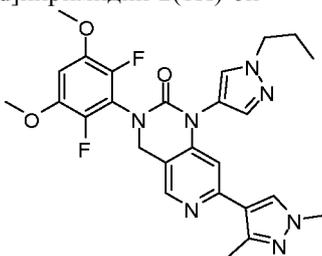
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 124 (стадия 3), но в качестве исходного материала использовали продукт из примера 129. Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{26}F_2N_7O_3 [M+H]^+$ m/z: 522,2; полученное значение: 522,2.

Пример 131. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 125, но вместо 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-она использовали 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он (пример 129), а вместо бромацетонитрила использовали этилиодид. Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{26}F_2N_7O_3 [M+H]^+$ m/z: 510,2; полученное значение: 510,2.

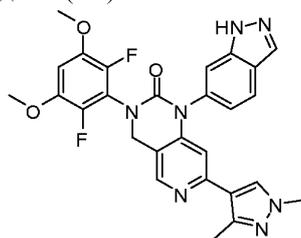
Пример 132. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он



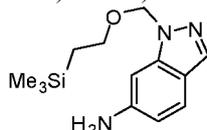
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 131, но

вместо этилиодида использовали пропилиодид. Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{28}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 524,2; полученное значение: 524,2.

Пример 133. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1Н-индазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он



Стадия 1. Получение 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-6-амина



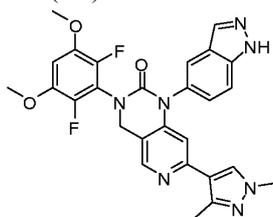
К раствору 5-нитроиндазола (250 мг, 1,5 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (суспензия 60% в минеральном масле, 67 мг, 1,7 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Затем по каплям добавляли β -(триметилсилил)этокси]метилхлорид (320 мкл, 1,8 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, после чего ЖХМС показала полное превращение. Реакционную смесь гасили водой и разводили этилацетатом. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические экстракты сушили сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат 0-35% в гексанах) с получением нужного промежуточного продукта.

Вышеупомянутый остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и добавляли палладий 10% на углеводе (0,16 г, 0,15 ммоль). Затем реакционную смесь помещали под давление водорода в баллоне и перемешивали в течение ночи, затем фильтровали и концентрировали с получением нужного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (метанол 0-20% в дихлорметане). Расчетное значение ЖХМС для $C_{13}H_{22}N_3OSi$ $[M+H]^+$ m/z: 264,2; полученное значение: 264,2.

Стадия 2. Получение 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1Н-индазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-она.

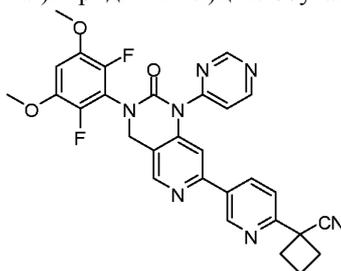
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 29 (стадия 2, условие В, и стадия 3), но на стадии 2 вместо циклопропилметиламина использовали продукт стадии 1. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{24}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 532,2; полученное значение: 532,2.

Пример 134. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он

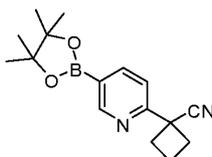


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 133, но вместо 5-нитроимидазола использовали 4-нитроимидазол. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{24}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 532,2; полученное значение: 532,2.

Пример 135. 1-(5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-1-(пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил

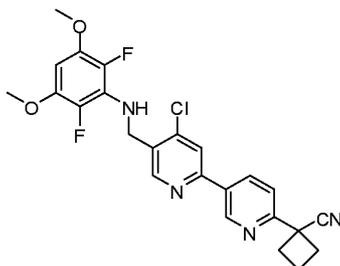


Стадия 1. Получение 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрила



Смесь 1-(6-бромпиридин-3-ил)циклобутанкарбонитрила (500 мг, 2 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланил] (802 мг, 3,16 ммоль), ацетата калия (621 мг, 6,33 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (92 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) сначала продували газообразным азотом, а затем перемешивали при 90°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили этилацетатом, фильтровали через слой целита и концентрировали. Затем неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии (EtOAc 0-30% в гексанах) с получением продукта в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{12}BN_2O_2$ [M+H]⁺ m/z: 203,1; полученное значение: 203,1.

Стадия 2. Получение 1-(4-хлор-5-((2,6-дифтор-3,5-диметоксифениламино)метил)-2,3'-бипиридин-6'-ил)циклобутанкарбонитрила



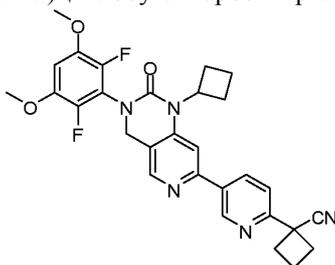
Смесь N-[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (400 мг, 1 ммоль), 1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]циклобутанкарбонитрила (330 мг, 1,2 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (120 мг, 0,10 ммоль) и карбоната калия (580 мг, 4,2 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл). Реакционный флакон опорожняли и снова наполняли азотом, затем нагревали до 120°C в течение 2 ч, после чего ЖХМС показала практически полное превращение. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат 0-30% в гексанах) с получением нужного продукта в виде бледно-желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{22}ClF_2N_4O_2$ [M+H]⁺ m/z: 471,1; полученное значение: 471,1.

Стадия 3. Получение 1-(5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-1-(пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрила.

Смесь 1-(4-хлор-5-((2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)амино)метил)-2,3'-бипиридин-6'-ил)циклобутанкарбонитрила (30,0 мг, 0,0637 ммоль), пиримидин-4-амин (9,09 мг, 0,0956 ммоль), RuPhos Pd G2 (4,9 мг, 0,0064 ммоль) и карбоната цезия (62,3 мг, 0,191 ммоль) растворяли в трет-бутиловом спирте (0,6 мл) и реакционный флакон опорожняли и снова наполняли азотом три раза. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре 95°C в течение ночи. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, затем разводили этилацетатом. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические экстракты сушили сульфатом натрия и концентрировали.

Остаток растворяли в тетрагидрофуране (0,75 мл) и добавляли триэтиламин (25,8 мг, 0,255 ммоль). После охлаждения до 0°C добавляли трифосген (18,9 мг, 0,0637 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разводили метанолом и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением нужного продукта в виде соответствующей соли TFA. Расчетное значение ЖХМС для $C_{29}H_{24}F_2N_7O_3$ [M+H]⁺ m/z: 556,2; полученное значение: 556,2.

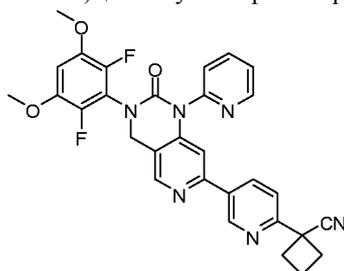
Пример 136. 1-(5-(1-Циклобутил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 135 (стадия 3), но вместо пиримидин-4-амин использовали циклобутиламин. Расчетное значение ЖХМС для

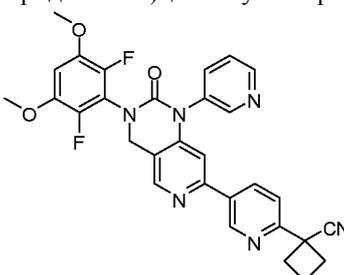
$C_{29}H_{28}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 532,2; полученное значение: 532,2.

Пример 137. 1-(5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-1-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил



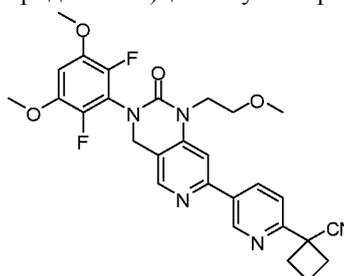
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 135 (стадия 3), но вместо пиримидин-4-амина использовали 2-аминопиридин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{30}H_{25}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 555,2; полученное значение: 555,2.

Пример 138. 1-(5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-1-(пиридин-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил



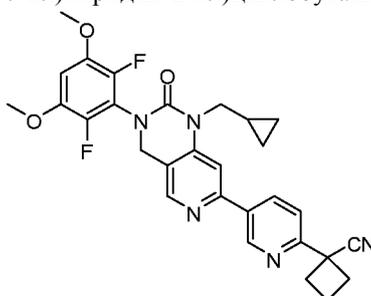
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 135 (стадия 3), но вместо пиримидин-4-амина использовали 3-аминопиридин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{30}H_{25}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 555,2; полученное значение: 555,2.

Пример 139. 1-(5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил



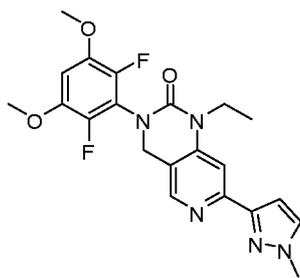
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 135 (стадия 3), но вместо пиримидин-4-амина использовали 2-метоксиэтиламин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{28}H_{28}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 536,2; полученное значение: 536,2.

Пример 140. 1-(5-(1-(Циклопропилметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил

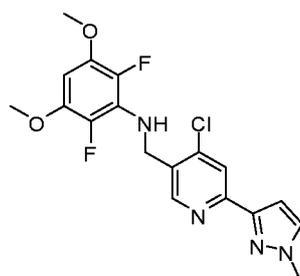


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 135 (стадия 3), но вместо пиримидин-4-амина использовали циклопропилметиламин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{29}H_{28}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 532,2; полученное значение: 532,2.

Пример 141. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. Получение N-((4-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)метил)-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина

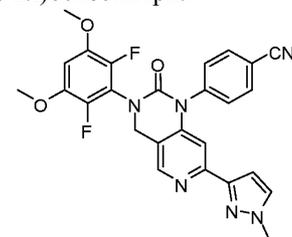


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 135 (стадия 2), но вместо 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрила использовали 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол. Расчетное значение ЖХМС для $C_{18}H_{18}ClF_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 395,1; полученное значение: 395,1.

Стадия 2. Получение 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-она.

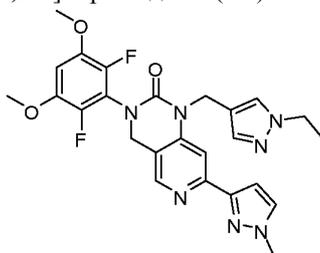
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 135 (стадия 3), но вместо 1-(4-хлор-5-((2,6-дифтор-3,5-диметоксифениламино)метил)-2,3'-бипиридин-6'-ил)циклобутанкарбонитрила использовали N-((4-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)метил)-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин (стадия 1), а вместо пиримидин-4-амин использовали этиламин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 430,2; полученное значение: 430,2.

Пример 142. 4-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)бензонитрил



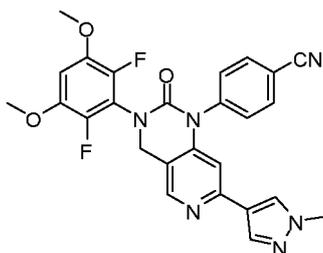
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 141 (стадия 2), но вместо этиламина использовали 4-аминобензонитрил. Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{21}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 503,2; полученное значение: 503,2.

Пример 143. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он

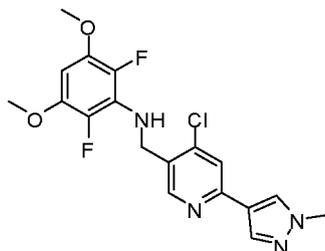


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 141 (стадия 2), но вместо этиламина использовали (1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанамин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{26}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 510,2; полученное значение: 510,2.

Пример 144. 4-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)бензонитрил



Стадия 1. Получение N-{{4-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил}метил}-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина

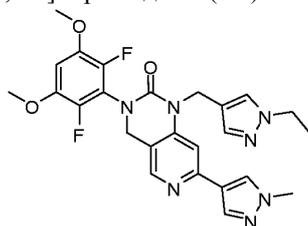


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 135 (стадия 2), но вместо 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрила использовали 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол. Расчетное значение ЖХМС для $C_{18}H_{18}ClF_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 395,1; полученное значение: 395,1.

Стадия 2. Получение 4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)бензонитрила.

Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 135 (стадия 3), но вместо пиримидин-4-амина использовали 4-аминобензонитрил. Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{21}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 503,2; полученное значение: 503,2.

Пример 145. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 144 (стадия 2), но вместо 4-аминобензонитрила использовали (1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанамин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{26}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 510,2; полученное значение: 510,2.

Таблица 6. Соединения в табл. 6 получали в соответствии с протоколами синтеза, представленными на схеме 3 и в примере 1, с использованием приемлемых исходных материалов.

Таблица 6

Пример	Название	Структура	ЖХМС (М+Н) +
146	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1, 4'-(2,7) нафтиридин]-3'(2'Н)-он		554,1

147	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он		560,1
148	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он		602,3
149	1-(4-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрил		506,2
150	6'-(1-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он		524,2
151	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он		540,1
152	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он		554,2
153	2-(4-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)ацетонитрил		466,2
154	2-(3-(4-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)ацетонитрил		535,1

155	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он		518,1
156	3-(4-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил		480,1
157	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он		526,2
158	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он		455,1
159	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он		554,2
160	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(2-(диметиламино)тиазол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он		473,1
161	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он		540,2
162	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-[(1,1-диоксидо-1,2-тиазинан-3-ил)метил]-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он		560,1
163	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он		510,2
164	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-		498,4

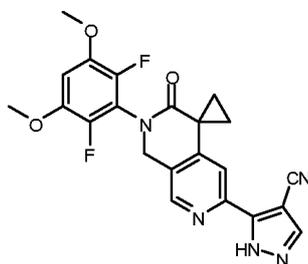
	3'-(2'Н)-он		
165	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-(2'Н)-он		538, 2
166	2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-((1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-(2'Н)-он		560, 1
167	6'-(1-((1-Ацетилазетидин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-(2'Н)-он		524, 2

Соединения в табл. 7 получали в соответствии с протоколами синтеза, представленными на схеме 4 и в примере 22, с использованием приемлемых исходных материалов.

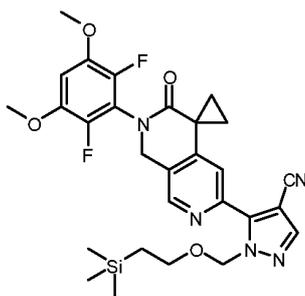
Таблица 7

Пример	Название/ ¹ Н ЯМР	Структура	ЖХМС (М+Н) +
168	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиридин-2(1Н)-он: ¹ Н ЯМР (500 МГц, dms _o) δ 8,38 (с, 1 Н), 8,36 (с, 1 Н), 7,31 (с, 1 Н), 7,09 (т, J=8,2 Гц, 1 Н), 4,83 (с, 2 Н), 4,14 (кв., J=7,3 Гц, 2 Н), 4,02 (кв., J=6,9 Гц, 2 Н), 3,91 (с, 6 Н), 2,45 (с, 3 Н), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3 Н).		458, 2
169	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиридин-2(1Н)-он		430, 2
170	3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-этил-3,4-дигидропиридо [4,3-d] пиридин-2(1Н)-он		444, 2

Пример 171. 5-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил



Стадия 1. 5-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил

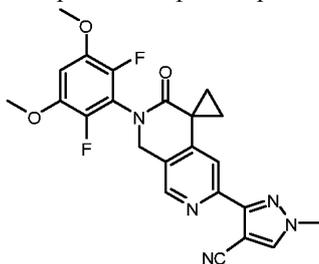


6'-Хлор-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он (0,507 г, 1,33 ммоль), 1-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-1H-пиразол-4-карбонитрил (0,342 г, 1,53 ммоль), ацетат палладия (29,9 мг, 0,133 ммоль), триметилуксусную кислоту (34,0 мг, 0,333 ммоль), карбонат калия (0,552 г, 4,00 ммоль) и ди-1-адамантил(бутил)фосфин (71,6 мг, 0,200 ммоль) перемешивали в N,N-диметилформамиде (2,67 мл) и 1,4-диоксане (2,67 мл). Смесь нагревали при 130°C в течение 1,5 ч. Неочищенный продукт разводили ДХМ и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (EtOAc 35-60% в гексанах) с получением нужного продукта сочетания (760 мг, чистота менее 100%). Rf=0,41 (EtOAc 50% в гексанах). Расчетное значение ЖХМС для C₂₈H₃₂F₂N₅O₄Si [M+H]⁺ m/z: 568,2; полученное значение: 568,2.

Стадия 2. 5-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.

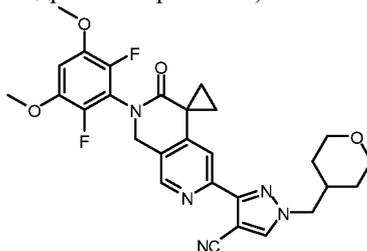
Трифторуксусную кислоту (0,464 мл, 6,02 ммоль) добавляли к раствору 5-[2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил]-1-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-1H-пиразол-4-карбонитрила (171 мг, 0,301 ммоль) в ДХМ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Полученную смесь концентрировали и добавляли NH₄OH в MeOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Неочищенный продукт разводили водой и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (MeOH 4-10%/ДХМ) с получением продукта 49,0 мг. Расчетное значение ЖХМС для C₂₂H₁₈F₂N₅O₃ [M+H]⁺ m/z: 438,1; полученное значение: 438,2.

Пример 172. 3-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбонитрил



Карбонат цезия (13,1 мг, 0,0402 ммоль) добавляли к раствору 5-[2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил]-1H-пиразол-4-карбонитрила (пример 111, 8,8 мг, 0,020 ммоль) в N,N-диметилформамиде (150 мкл) с последующим добавлением метилиодида (7,14 мг, 0,0503 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт разводили ДХМ и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток разводили MeOH и очищали посредством препаративной ЖХМС (pH 2, MeCN/вода с TFA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA). Расчетное значение ЖХМС для C₂₃H₂₀F₂N₅O₃ [M+H]⁺ m/z: 452,2; полученное значение: 452,2.

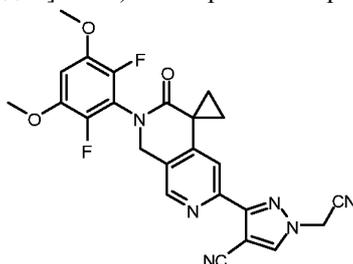
Пример 173. 3-(2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил



Карбонат цезия (10,4 мг, 0,0320 ммоль) добавляли к раствору 5-[2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил]-1H-пиразол-4-карбонитрила (пример 111, 7,0 мг, 0,016 ммоль) и 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пирана (7,16 мг, 0,0400 ммоль) в N,N-диметилформамиде (120 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

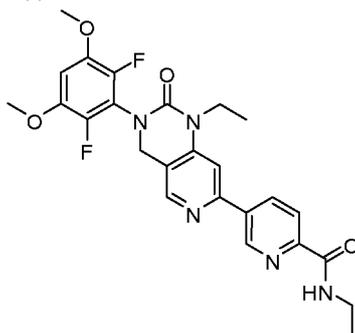
ночи. Неочищенный продукт разводили ДХМ и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток разводили MeOH и очищали посредством препаративной ЖХМС (рН 2, MeCN/вода с TFA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA). Расчетное значение ЖХМС для $C_{28}H_{28}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 536,2; полученное значение: 536,1.

Пример 174. 1-(Цианометил)-3-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил

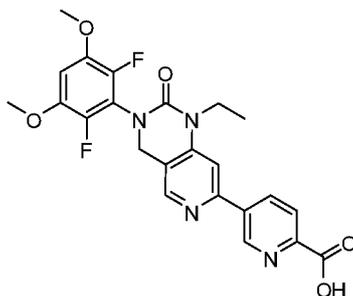


Карбонат цезия (10,4 мг, 0,0320 ммоль) добавляли к раствору 5-[2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил]-1H-пиразол-4-карбонитрила (пример 171, 7,0 мг, 0,016 ммоль) и бромацетонитрила (4,80 мг, 0,0400 ммоль) в N,N-диметилформамиде (120 мкл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Неочищенный продукт разводили ДХМ и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток разводили MeOH и очищали посредством препаративной ЖХМС (рН 2, MeCN/вода с TFA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA). Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{19}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 477,1; полученное значение: 477,2.

Пример 175. 5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-этилпиколинамид



Стадия 1. 5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиколиновая кислота



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 22 (стадия 2), но вместо фенолбороновой кислоты использовали 6-(метоксикарбонил)пиримидин-3-илбороновую кислоту. Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{21}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 471,1; полученное значение: 471,2.

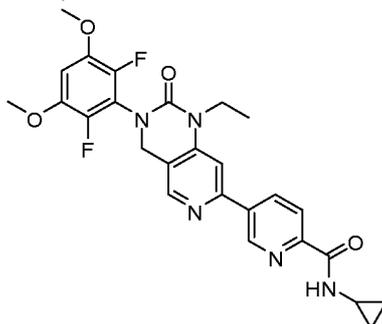
Стадия 2. 5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-этилпиколинамид.

К смеси 5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиколиновой кислоты (10 мг, 0,021 ммоль) из предыдущей стадии, бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфата (11 мг, 0,025 ммоль) и Et_3N (15 мкл, 0,11 ммоль) в DMF (1,5 мл) при комнатной температуре добавляли $EtNH_2$ (2,0M в ТГФ, 53 мкл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разводили MeOH и очищали напрямую с помощью препаративной ЖХМС (рН 2, MeCN/вода с TFA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA). Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{26}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 498,2; полученное значение: 498,2.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 9,32 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 8,87 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,67 (дд, J=8,2, 2,2 Гц,

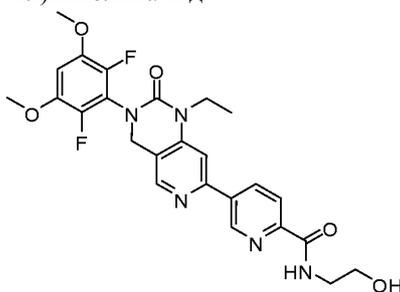
1H), 8,46 (с, 1H), 8,15 (дд, J=8,2, 0,7 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,07 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,07 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,90 (с, 6H), 3,42-3,32 (м, 2 H), 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 176. N-Циклопропил-5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиколинамид



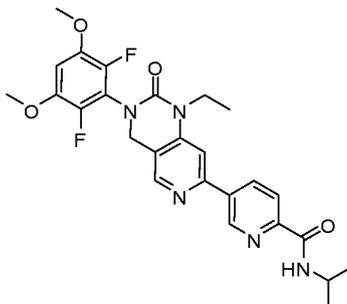
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 175 (стадия 2), но вместо EtNH₂ (2,0М в ТГФ) использовали циклопропиламин. Расчетное значение ЖХМС для C₂₆H₂₆F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 510,2; полученное значение: 510,2.

Пример 177. 5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиколинамид



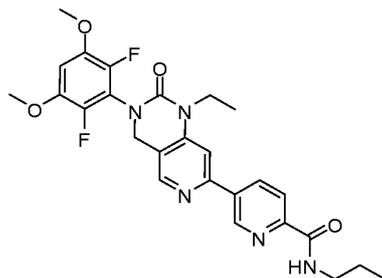
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 175 (стадия 2), но вместо EtNH₂ (2,0М в ТГФ) использовали этаноламин. Расчетное значение ЖХМС для C₂₅H₂₆F₂N₅O₅ [M+H]⁺ m/z: 514,2; полученное значение: 514,2.

Пример 178. 5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-изопропилпиколинамид



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 175 (стадия 2), но вместо EtNH₂ (2,0М в ТГФ) использовали 2-пропанамин. Расчетное значение ЖХМС для C₂₆H₂₈F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 512,2; полученное значение: 512,2.

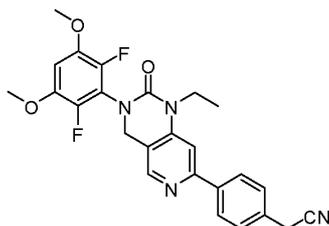
Пример 179. 5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-пропилпиколинамид



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 175 (стадия 2), но вместо EtNH₂ (2,0М в ТГФ) использовали 1-пропанамин. Расчетное значение ЖХМС для

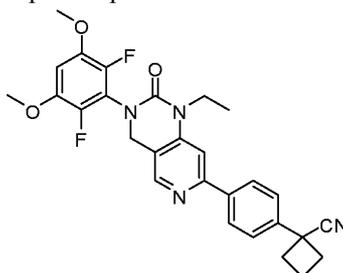
$C_{26}H_{28}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 512,2; полученное значение: 512,2.

Пример 180. 2-(4-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)ацетонитрил



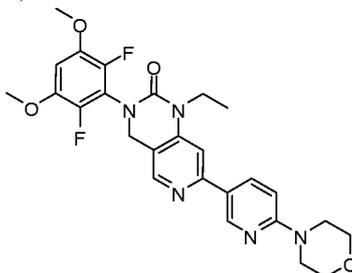
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 22 (стадия 2), но вместо фенилбороновой кислоты использовали 4-(цианометил)фенилбороновую кислоту. Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{23}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 465,2; полученное значение: 465,1.

Пример 181. 1-(4-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)циклобутанкарбонитрил



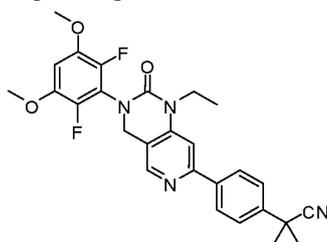
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 22 (стадия 2), но вместо фенилбороновой кислоты использовали 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклобутанкарбонитрил. Расчетное значение ЖХМС для $C_{28}H_{27}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 505,2; полученное значение: 505,2.

Пример 182. 3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(6-морфолинопиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он



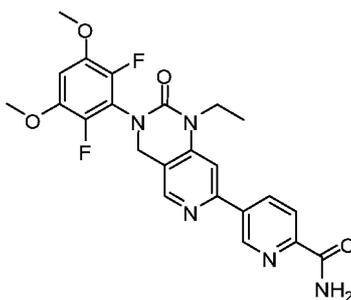
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 22 (стадия 2), но вместо фенилбороновой кислоты использовали 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)морфолин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{28}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 512,2; полученное значение: 512,2.

Пример 183. 1-(4-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)циклопропанкарбонитрил

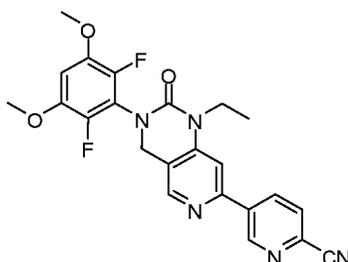


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 22 (стадия 2), но вместо фенилбороновой кислоты использовали 4-(1-цианоциклопропил)фенилбороновую кислоту. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{25}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 491,2; полученное значение: 491,2.

Пример 184. 5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиколинамид



Стадия 1. 5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиrido[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиколинонитрил

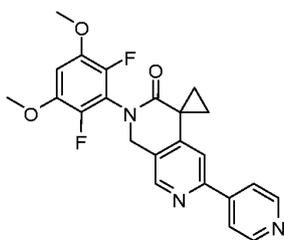


Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 22 (стадия 2), но вместо фенилбороновой кислоты использовали 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинонитрил. Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{20}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 452,2; полученное значение: 452,1.

Стадия 2. 5-(3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиrido[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиколинамид.

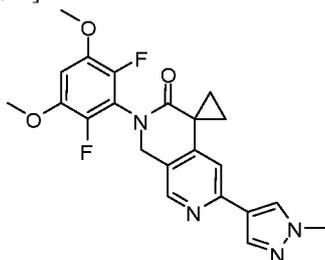
Смесь 5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиrido[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиколинонитрила (94 мг, 0,21 ммоль) в растворе NaOH (1,0M в H_2O) (1,20 мл) и этаноле (3,6 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили раствором HCl (12,0M в H_2O , 120 мкл) и концентрировали. Затем неочищенный материал очищали посредством препаративной ЖХМС (pH 2, MeCN/вода с TFA) с получением нужного продукта в виде белого твердого вещества (соль TFA). Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{22}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 470,2; полученное значение: 470,1.

Пример 185. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(пиридин-4-ил)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он



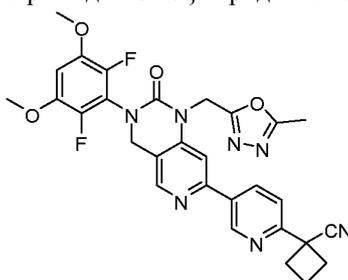
Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{20}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 424,1; полученное значение: 424,2.

Пример 186. 2'-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1 (стадия 7), но вместо (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты использовали 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол. Расчетное значение ЖХМС для $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,2; полученное значение: 427,1.

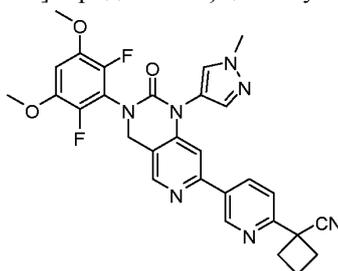
Пример 187. 1-(5-{3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 135 (стадия 3), но вместо пиримидин-4-амина использовали 1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанамин.

Расчетное значение ЖХМС для $C_{29}H_{26}F_2N_7O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 574,2; полученное значение: 574,2.

Пример 188. 1-{5-[3-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил]пиридин-2-ил}циклобутанкарбонитрил



Данное соединение получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 135 (стадия 3), но вместо пиримидин-4-амина использовали 1-метил-1H-пиразол-4-амин. Расчетное значение ЖХМС для $C_{29}H_{26}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 558,2; полученное значение: 558,1.

Пример А.

Ферментный анализ FGFR.

Ингибирующую активность соединений, предложенных в качестве примера, измеряли в ферментном анализе, который оценивает фосфорилирование пептида посредством измерений резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET) для обнаружения образования продукта.

Ингибиторы последовательно разводили в DMSO и 0,5 мкл переносили в лунки 384-луночного планшета. В случае FGFR3 10 мкл фермента FGFR3 (Millipore), разведенного в буфере для анализа (50 mM HEPES, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 0,01% Tween-20, 5 mM DTT, pH 7,5), добавляли на планшет и предварительно инкубировали в течение периода от 5-10 мин и до 4 ч. На планшет помещали соответствующие контрольные образцы (холостой образец без фермента и образец фермента без ингибитора). Анализ начинали добавлением в лунки 10 мкл раствора, содержащего биотинилированный пептидный субстрат EQDEPEGDYFEWLE (SEQ ID NO: 1) и АТФ (конечные концентрации 500 нМ и 140 мкМ соответственно) в буфере для анализа. Планшет инкубировали при 25°C в течение 1 ч. Реакции завершали добавлением 10 мкл/лунка нейтрализующего раствора (50 mM трис-буфера, 150 mM NaCl, 0,5 мг/мл БСА, pH 7,8; 30 mM ЭДТА с реагентами Lance компании PerkinElmer, с 3,75 нМ антител PY20, конъюгированных с флуорофором Eu, и 180 нМ комплекса APC-стрептавидин). Планшет оставляли приблизительно на 1 ч, после чего выполняли сканирование лунок на планшетном спектрофотометре PheraStar (BMG Labtech).

FGFR1, FGFR2 и FGFR4 измеряли в одинаковых условиях, меняя концентрации фермента и АТФ следующим образом: FGFR1: 0,02 нМ и 210 мкМ соответственно; FGFR2: 0,01 нМ и 100 мкМ соответственно; и FGFR4: 0,04 нМ и 600 мкМ соответственно. Ферменты приобретали в компании Millipore или Invitrogen.

Для анализа данных использовали программу GraphPad prism3. Значения IC_{50} получали посредством аппроксимации данных по уравнению для сигмоидальной кривой зависимости реакции от дозы с меняющимся наклоном. $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * HillSlope)})$, где X представляет собой логарифм концентрации, а Y представляет собой ответ. Соединения с IC_{50} , равной 1 мкМ или менее, считали активными.

Обнаружили, что соединения настоящего изобретения являются селективными ингибиторами FGFR3 и/или FGFR4 в соответствии с данными ферментных анализов FGFR. Исследовали соединения формулы (I') и (I) и все соединения, описанные в настоящем документе, и их IC_{50} составила менее 1 мкМ.

В табл. 1 представлены данные IC_{50} для соединений настоящего изобретения, подвергнутых ферментному анализу FGFR после разведения в буфере для анализа, помещенных на планшет и предварительно инкубированных в течение 4 ч. Символ + обозначает, что IC_{50} меньше 10 нМ; ++ обозначает, что

IC₅₀ больше или равна 10 нМ, но меньше 30 нМ; +++ обозначает, что IC₅₀ больше или равна 30 нМ, но меньше 200 нМ; а ++++ обозначает, что IC₅₀ больше или равна 200 нМ. В табл. 2 представлены соотношения IC₅₀, демонстрирующие селективность к FGFR4. В табл. 2А представлены соотношения IC₅₀, демонстрирующие селективность соединений к FGFR3.

Таблица 1

№ примера	FGFR1, IC50 (нМ)	FGFR2, IC50 (нМ)	FGFR3, IC50 (нМ)	FGFR4, IC50 (нМ)
1	++++	++++	++++	+++
2	++++	++++	++++	+++
3	++++	++++	++++	++
4	+++	+++	+++	+
5	+++	++	++	+
6	++++	++++	+++	+
7	++++	++++	++++	+++
8	++++	++++	+++	++
9	+++	+++	++	++
10	+++	++	++	+
11	++++	++++	++++	++
12	++++	+++	+++	+
13	++++	+++	+++	+
14	++++	+++	+++	+
15	+++	+++	+++	+
16	++++	+++	+++	+
17	++++	+++	++	++
18	++	+	+	++
19	++	+	+	+
20	+++	++	++	++
21	++	+	+	++
22	+++	++	++	++

038045

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	++++	+++	+++	+++

038045

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	+++	++	+	+++

038045

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	+++	+	+	+++
122	+++	++	++	+++
123	+++	+	+	++
124	+	+	+	+
125	+++	+	++	+++
129	++	+	+	+++
130	+++	++	++	+++
131	+++	++	++	++++
132	+++	++	++	+++
133	++	+	+	+++

038045

134	++	+	+	+++
135	+++	+	+	+++
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	+++	++	++	+++

Таблица 2

№ примера	FGFR1/ FGFR4	FGFR2/ FGFR4	FGFR3/ FGFR4
1	> 25	> 25	> 25
2	> 10	> 10	> 10
3	> 25	> 25	> 10
4	> 25	> 10	> 10
5	> 10	> 5	> 1
6	> 100	> 100	> 25
7	> 50	> 25	> 25
8	> 50	> 10	> 10
9	> 10	> 1	> 1
10	> 25	> 25	> 10
11	> 25	> 25	> 10
12	> 50	> 25	> 10
13	> 50	> 25	> 10
14	> 50	> 10	> 1
15	> 50	> 25	> 10
16	> 50	> 25	> 10
171	> 10	> 10	> 10
172	> 50	> 25	> 10
173	> 100	> 100	> 50
174	> 100	> 10	> 25

№ примера	FGFR1/ FGFR3	FGFR4/ FGFR3
4	> 1	
5	> 3	
6	> 3	
7	> 1	
8	> 5	
9	> 3	
10	> 1	
11	> 1	
12	> 3	
13	> 3	
14	> 5	
15	> 3	
16	> 1	
17	> 10	
18	> 5	
19	> 5	
20	> 5	
21	> 5	
22	> 5	
23	> 5	
24	> 5	
25	> 5	> 5
26	> 5	> 5
27	> 10	> 10
28	> 10	> 25
29	> 1	> 5
30	> 1	> 5
31	> 5	> 10
32	> 1	> 5
33	> 5	> 5
34	> 5	> 10
35	> 5	> 10

038045

36	> 5	> 10
37	> 1	> 10
38	> 5	> 5
39	> 10	> 10
40	> 10	> 10
41	> 1	> 5
42	> 5	> 1
43	> 10	> 5
44	> 10	> 10
45	> 10	> 10
46	> 10	> 10
47	> 10	> 10
48	> 10	> 10
49	> 5	> 1
50	> 1	> 1
51	> 1	> 1
52	> 10	> 1
53	> 5	> 5
54	> 5	> 1
55	> 10	> 5
56	> 5	> 1
57	> 10	> 10
58	> 10	> 10
59	> 10	> 10
60	> 10	> 5
61	> 10	> 5
62	> 10	> 5
63	> 10	> 5
z64	> 10	> 10
65	> 5	> 10
66	> 5	> 5
67	> 5	> 10
68	> 5	> 5
69	> 5	> 5

038045

70	> 5	> 5
71	> 5	> 3
72	> 5	> 10
73	> 5	> 10
74	> 5	> 5
75	> 5	> 3
76	> 5	> 5
77	> 5	> 10
78	> 5	> 3
79	> 5	> 3
80	> 5	> 10
81	> 5	> 10
82	> 5	> 5
83	> 5	> 5
84	> 5	> 5
85	> 5	> 10
86	> 5	> 10
87	> 5	> 10
88	> 5	> 10
89	> 5	> 10
90	> 5	> 5
91	> 5	> 5
92	> 5	> 10
93	> 5	> 5
94	> 5	> 10
95	> 5	> 10
96	> 5	> 5
97	> 5	> 10
98	> 5	> 10
99	> 5	> 5
100	> 5	> 5
101	> 5	> 10
102	> 3	> 10
103	> 3	> 5

038045

104	> 3	> 5
105	> 3	> 5
106	> 3	> 5
107	> 3	> 10
108	> 3	> 3
109	> 3	> 10
110	> 3	> 5
111	> 3	> 5
112	> 3	> 5
113	> 3	> 5
114	> 3	> 5
115	> 3	> 5
122	> 5	> 5
123	> 5	> 3
124	> 10	> 10
125	> 5	> 5
129	> 5	> 10
130	> 5	> 5
131	> 3	> 10
132	> 3	> 5
133	> 3	> 5
134	> 3	> 5
135	> 5	> 10
146	> 10	> 5
147	> 10	> 3
148	> 10	> 3
149	> 5	> 3
150	> 5	> 5
151	> 5	> 5
152	> 5	> 3
153	> 5	> 3
154	> 5	> 3
155	> 5	> 1
156	> 5	> 1

157	> 5	> 3
158	> 5	> 3
159	> 5	> 3
160	> 5	> 5
161	> 5	> 3
162	> 5	> 1
163	> 3	> 3
164	> 3	> 3
165	> 3	> 3
166	> 3	> 3
167	> 3	> 3
168	> 5	> 3
169	> 3	> 5
170	> 3	> 5
175	> 10	> 5
176	> 10	> 5
177	> 5	> 10
178	> 5	> 5
179	> 5	> 10
180	> 5	> 5
181	> 5	> 10
182	> 5	> 5
183	> 3	> 10
184	> 5	> 5
185	> 3	> 3
186	> 5	> 5
187	> 10	> 10
188	> 5	> 5

В табл. 3 представлены данные IC_{50} для соединений настоящего изобретения, подвергнутых ферментному анализу FGFR после разведения в буфере для анализа, помещенных на планшет и предварительно инкубированных в течение 5-10 мин. Символ + обозначает, что IC_{50} меньше 10 нМ; ++ обозначает, что IC_{50} больше или равна 10 нМ, но меньше 30 нМ; +++ обозначает, что IC_{50} больше или равна 30 нМ, но меньше 200 нМ; а ++++ обозначает, что IC_{50} больше или равна 200 нМ. В табл. 4 представлены соотношения данных IC_{50} , демонстрирующие селективность к FGFR4.

Таблица 3

№ примера	FGFR1, IC50 (нМ)	FGFR2, IC50 (нМ)	FGFR3, IC50 (нМ)	FGFR4, IC50 (нМ)
1	++++	++++	++++	+++
2	++++	++++	++++	+++
3	++++	++++	++++	++
4	+++	++	++	+
5	+++	++	++	+
6	++++	++++	+++	+
7	++++	++++	++++	+++
8	++++	++++	+++	++
9	+++	++	+++	++
10	+++	++	++	+
11	++++	++++	+++	++
12	++++	+++	+++	+
13	++++	+++	+++	+
14	++++	+++	++	+
15	+++	+++	+++	+
16	++++	+++	+++	+
57	+++	+++	++	++++
58	++	+	+	++
59	+++	++	++	+++
69	+++	+	+	+++
116	++	+	+	++
117	+++	++	++	+++
118	+++	++	++	+++
119	++	+	+	++
120	+++	++	++	+++
121	++	+	+	+++
126	++	+	+	+++
127	+++	++	++	+++
128	+	+	+	++
136	+++	++	++	+++

137	+++	++	++	+++
138	+++	++	++	+++
139	+++	+	+	+++
140	+++	+	++	+++
141	+++	++	+	+++
142	+++	+++	++	+++
143	+++	++	+	+++
144	+++	++	++	+++
145	+	+	+	++
168	++	+	+	++
169	+	+	+	++
170	++	+	+	++
175	++	+	+	++
186	+	+	+	+
187	++	+	+	+++

Таблица 4

№ примера	FGFR1/ FGFR4	FGFR2/ FGFR4	FGFR3/ FGFR4
1	> 25	> 25	> 50
2	> 10	> 10	> 10
3	> 25	> 25	> 25
4	> 10	> 10	> 5
5	> 10	> 5	> 4
6	> 100	> 100	> 50
7	> 25	> 10	> 10
8	> 50	> 10	> 10
9	> 5	> 1	> 1
10	> 25	> 10	> 10
11	> 50	> 20	> 25
12	> 50	> 25	> 20
13	> 50	> 20	> 10
14	> 25	> 5	> 5
15	> 50	> 25	> 10
16	> 25	> 10	> 10

Пример В.

Клеточные и *in vitro* анализы FGFR4.

Ингибирующую активность FGFR4 примеров соединений в клетках, тканях и/или животных можно продемонстрировать в соответствии с одним или более анализами или моделями, описанными в данной области, например в статье French et al. Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse Models, PLoS ONE, May 2012, Vol. 7, Issue 5, e36713, которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Пример С.

Клеточные анализы фосфорилирования FGFR.

Ингибирующее влияние соединений на фосфорилирование FGFR в соответствующих клеточных линиях (раковые клеточные линии Ва/Ф3-FGFR3, KMS-11, RT112, KatoIII, H-1581 и клеточная линия HUVEC) можно оценить с помощью иммунологических анализов, специфичных для FGFR. Клетки помещали в среду со сниженным содержанием сыворотки (0,5%) и без FGF1 на 4-18 ч в зависимости от используемой клеточной линии, затем обрабатывали различными концентрациями отдельных ингибиторов в течение 1-4 ч. Клетки некоторых клеточных линий, таких как Ва/Ф3-FGFR3 и KMS-11, стимулировали гепарином (20 мкг/мл) и FGF1 (10 нг/мл) в течение 10 мин. Цельноклеточные белковые экстракты

получали путем инкубации в лизирующем буферном растворе с ингибиторами протеазы и фосфатазы [50 мМ HEPES (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 1,5 мМ MgCl₂, 10% глицерола, 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 фенилметилсульфонилфторид (1 мМ)] при 4°C. Белковые экстракты очищали от клеточного осадка посредством центрифугирования при 14 000g в течение 10 минут и количественно оценивали с использованием реагента для микропланшетного анализа BCA (бицинхоиновая кислота) (Thermo Scientific).

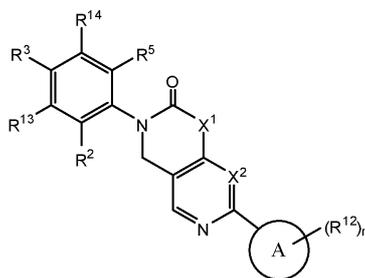
Фосфорилирование рецептора FGFR в белковых экстрактах определяли с помощью иммунологических анализов, включая вестерн-блоттинг, иммуноферментный анализ (ИФА) или иммунологические анализы с использованием гранул (Luminex). Для обнаружения фосфорилированных FGFR2 можно использовать присутствующий на рынке набор для ИФА DuoSet IC Human Phospho-FGF R2 α ELISA (R&D Systems, г. Миннеаполис, штат Миннесота). Для анализа клетки KatoIII в среде Искова, обогащенной фетальной бычьей сывороткой (FBS) 0,2% (50000 клеток/лунка/100 мкл), помещали в 96-луночные плоскодонные обработанные планшеты для тканевой культуры (Corning, г. Корнинг, штат Нью-Йорк) при наличии или отсутствии исследуемых соединений в диапазоне концентраций и инкубировали в течение 4 ч при 37°C, CO₂ 5%. Анализ прекращали добавлением 200 мкл холодного фосфатно-солевого буферного раствора (PBS) и центрифугированием. Промытые клетки лизировали в буферном растворе для лизирования клеток (Cell Signaling, № 9803) с ингибитором протеазы (Calbiochem, № 535140) и PMSF (Sigma, № P7626) в течение 30 мин на жидком льде. Клеточные лизаты замораживали при -80°C, после чего тестировали аликвоту с использованием набора для DuoSet IC Human Phospho-FGF R2 α ELISA. Для анализа данных использовали программу GraphPad prism3. Значения IC₅₀ получали посредством аппроксимации данных по уравнению для сигмоидальной кривой зависимости реакции от дозы с меняющимся наклоном.

Для обнаружения фосфорилированного FGFR3 разработали иммунологический анализ с использованием гранул. Античеловеческие мышиные mAb против FGFR3 (R&D Systems, номер по каталогу MAB7661) конъюгировали с микросферами Luminex MAGplex (область гранул 20) и использовали в качестве захватывающих антител. Клетки RT-112 засеивали на многолуночные планшеты для тканевой культуры и культивировали до достижения конfluence 70%. Клетки промывали PBS и помещали в обедненную среду RPMI+0,5% FBS на 18 ч. Клетки обрабатывали 10 мкл последовательно разведенных соединений в концентрациях 10X в течение 1 ч при 37°C, 5% CO₂, после чего стимулировали 10 нг/мл человеческого FGF1 и 20 мкг/мл гепарина в течение 10 мин. Клетки промывали холодным PBS, лизировали буферным раствором для экстракции клеток (Invitrogen) и центрифугировали. Осветленные супернатанты замораживали при -80°C до анализа.

Для выполнения анализа клеточные лизаты разводили 1: 10 в разбавителе для анализа и инкубировали с захватывающими антителами, конъюгированными с гранулами, в 96-луночном фильтровальном планшете в течение 2 ч при комнатной температуре на шейкере для планшетов. Планшеты промывали три раза с использованием вакуумного коллектора и инкубировали с кроличьими поликлональными антителами против фосфо-FGF R1-4 (Y653/Y654) (R&D Systems, номер по каталогу AF3285) в течение 1 ч при комнатной температуре со взбалтыванием. Планшеты промывали три раза. Добавляли разведенные репортерные антитела, козлиные антикроличьи антитела, конъюгированные с RPE (Invitrogen, номер по каталогу LNB0002), и инкубировали в течение 30 мин со взбалтыванием. Планшеты промывали три раза. Гранулы суспендировали в промывочном буферном растворе со взбалтыванием при комнатной температуре в течение 5 мин, а затем считывали показания на приборе Luminex 200, настроенном на подсчет 50 событий на один образец (настройки окна распознавания: 7 500-13 500). Данные выражали в виде средней интенсивности флуоресценции (MFI). MFI образцов, обработанных соединением, делили на значения MFI контрольных образцов с DMSO для определения процента ингибирования, а значения IC₅₀ рассчитывали с использованием программы GraphPad Prism. Соединения с IC₅₀, равной 1 мкМ или менее, считали активными. Специалистам в данной области будут очевидны различные модификации данного изобретения помимо модификаций, описанных в настоящем документе, из предшествующего описания. Предполагается, что такие модификации также включены в объем приложенной формулы изобретения. Все ссылки, в том числе все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые или описанные в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, имеющий углерод и 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из О, N и S, причем каждый из N и S может быть окисленным;

каждый R^{12} независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ и $S(O)_2NR^aR^a$, причем каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила- незамещен или замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^b ;

или два смежных заместителя R^{12} на кольце А, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо, 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, фенильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем гетероциклоалкил или гетероарил имеет 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из О, N и S;

каждый R^a независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, причем каждый из указанных для R^a 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-, каждый из которых незамещен или замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d ;

или любые два заместителя R^a , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, незамещенную или замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ и $S(O)_2NR^cR^c$; причем каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила- R^b , каждый из которых незамещен или замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^c независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, причем каждый указанный для R^c 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- незамещен или замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f ;

или любые два заместителя R^c , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, незамещенную или замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ;

каждый R^d независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$,

$C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ и $S(O)_2NR^eR^e$;

каждый R^f независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ и $S(O)_2NR^gR^g$;

каждый R^h независимо выбирают из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ и $S(O)_2NR^iR^i$, причем указанные для R^h C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил незамещены или замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^i ;

каждый R^j независимо выбирают из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ и $S(O)_2NR^kR^k$;

каждый R^c , R^g , R^i или R^k независимо выбирают из H, C_{1-4} алкила, C_{6-10} арила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, причем C_{1-4} алкил, C_{6-10} арил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил незамещены или замещены 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} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкоксии;

или любые два заместителя R^c , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, незамещенную или замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^g , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, незамещенную или замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^i , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, незамещенную или замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

X^1 представляет собой $-CR^{10}R^{11}$ - или $-NR^7$ -;

X^2 представляет собой N или CR^6 ;

R^{13} представляет собой OR^1 , причем R^1 представляет собой C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой галоген;

R^3 представляет собой H;

R^{14} представляет собой OR^4 , причем R^4 представляет собой C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген;

R^6 представляет собой H;

R^7 выбирают из H, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, имеющего углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-10-членного гетероциклоалкила, имеющего углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-; причем каждый из указанных для R^7 C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-7-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- являются незамещенными или замещены 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10A} , или два заместителя R^{10A} , присоединенные к смежным кольцевым атомам арильного или гетероарильного кольца R^7 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C_{5-6} циклоалкильное кольцо или конденсированное 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, независимо выбранных из O, N и S, причем каждый из атомов азота и серы может быть окислен, а конденсированное C_{5-6} циклоалкильное кольцо или конденсированный 5-6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или содержит в качестве заместителя 1 или 2 независимо выбранные группы R^{19} ;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбирают из C_{1-6} алкила;

в альтернативном варианте осуществления R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу; причем каждая из указанных 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членной циклоалкильной группы является незамещенной или содержит в качестве заместителя 1, 2, 3 или 4 R^{10A} ;

каждый R^{10A} независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} цикло-

алкила, 5-6-членной гетероарильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, фенила, C₃₋₆циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы R^{10A} является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R¹⁹;

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбирают из H, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄галогеналкила, фенила, C₃₋₆циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных для R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, фенил, C₃₋₆циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R¹⁹;

в альтернативном варианте осуществления R^{c4} и R^{d4} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R¹⁹;

каждый R^{e4} независимо представляет собой H или C₁₋₄алкил;

каждый R¹⁹ независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₃₋₆циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C₁₋₄галогеналкила, причем каждый из указанных для R¹⁹ C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, C₃₋₆циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и C₁₋₄галогеналкил является незамещенным или дополнительно содержит 1 или 2 заместителя R²⁰, независимо выбранных из H, галогена, CN, NO₂, OR^q, SR^q, C(O)R^q, C(O)NR^qR^q, C(O)OR^q, OC(O)R^q, OC(O)NR^qR^q, NR^qR^q, NR^qC(O)R^q, NR^qC(O)OR^q, NR^qC(O)NR^qR^q, NR^qS(O)R^q, NR^qS(O)₂R^q, NR^qS(O)₂NR^qR^q, S(O)R^q, S(O)NR^qR^q, S(O)₂R^q, S(O)₂NR^qR^q, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄галогеналкила, при этом каждый R^q независимо представляет собой H или C₁₋₄алкил;

каждый R^{a9}, R^{c9} и R^{d9} независимо выбирают из H и C₁₋₄алкила;

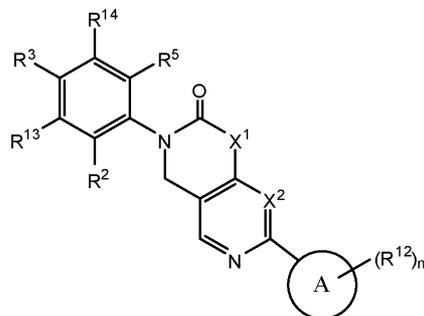
каждый R^{b9} независимо представляет собой C₁₋₄алкил; и

подстрочный знак n равен 0, 1, 2 или 3;

причем термин "гетероциклоалкил" обозначает моно- или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

термин "гетероарил" обозначает моноциклическую или бициклическую ароматическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

2. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, имеющий углерод и 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из O, N и S, причем каждый из N и S может быть окислен;

каждый R¹² независимо выбирают из галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a и S(O)₂NR^aR^a, причем каждый из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₆₋₁₀арила, C₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила- является незамещенным или содержит 1, 2, 3 или 4 независимо выбранных заместителя R^b;

или два смежных заместителя R¹² на кольце A, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо, 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, фенильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем гетероциклоалкил или

гетероарил имеет 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из O, N и S;

каждый R^a независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, причем каждый из указанных для R^a 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- является незамещенным или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранных заместителей R^d ;

или любые два заместителя R^a , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h ;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ и $S(O)_2NR^cR^c$; причем каждый из указанных для R^b 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- является незамещенным или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранных заместителей R^f ;

каждый R^c независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, причем каждое из указанных значений R^c 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- является незамещенным или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранных заместителей R^f ;

или любые два заместителя R^c , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, незамещенную или замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

каждый R^d независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ и $S(O)_2NR^eR^e$;

каждый R^f независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ и $S(O)_2NR^gR^g$;

каждый R^h независимо выбирают из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ и $S(O)_2NR^iR^i$, причем указанные значения R^h C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил являются незамещенными или содержат 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^l ;

каждый R^j независимо выбирают из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ и $S(O)_2NR^kR^k$;

каждый R^e , R^g , R^i или R^k независимо выбирают из H, C_{1-4} алкила, C_{6-10} арила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, причем C_{1-4} алкил, C_{6-10} арил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных 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} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

или любые два заместителя R^e , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h ;

или любые два заместителя R^g , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h ;

или любые два заместителя R^i , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая

является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h;

X¹ представляет собой -CR¹⁰R¹¹- или -NR⁷-;

X² представляет собой N или CR⁶;

R¹³ представляет собой OR¹, причем R¹ представляет собой C₁₋₃алкил;

R² представляет собой галоген;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой OR⁴, причем R⁴ представляет собой C₁₋₃алкил;

R⁵ представляет собой галоген;

R⁶ представляет собой H;

R⁷ выбирают из H, C(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, фенила, C₃₋₆циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, имеющего углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-10-членного гетероциклоалкила, имеющего углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкила-; причем каждое из указанных значений R⁷ C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, фенил, C₃₋₆циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкил-, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄алкил- является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R^{10A}; или два заместителя R^{10A}, присоединенные к смежным кольцевым атомам арильного или гетероарильного кольца R⁷, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C₅₋₆циклоалкильное кольцо или конденсированное 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, независимо выбранных из O, N и S, причем каждый из атомов азота и серы необязательно окислен, а конденсированное C₅₋₆циклоалкильное кольцо или конденсированный 5-6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или содержит в качестве заместителя 1 или 2 независимо выбранные группы R¹⁹;

каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой C₁₋₆алкил;

в альтернативном варианте осуществления R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу; причем каждая из указанных 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членной циклоалкильной группы может содержать в качестве заместителя 1, 2, 3 или 4 R^{10A};

каждый R^{10A} независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, фенила, C₃₋₆циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, фенила, C₃₋₆циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы R^{10A} может содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R¹⁹;

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбирают из H, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄галогеналкила, фенила, C₃₋₆циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных для R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, фенил, C₃₋₆циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа может содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R¹⁹;

в альтернативном варианте осуществления R^{c4} и R^{d4} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая может содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R¹⁹;

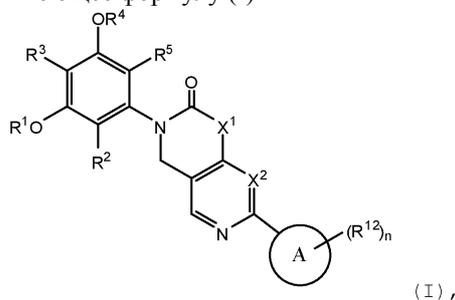
каждый R^{c4} независимо представляет собой H или C₁₋₄алкил;

каждый R¹⁹ независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄галогеналкила, причем каждый из C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄галогеналкила R¹⁹ является незамещенным или дополнительно содержит 1 или 2 заместителя R²⁰, независимо выбранных из H, галогена, CN, NO₂, OR^q, SR^q, C(O)R^q, C(O)NR^qR^q, C(O)OR^q, OC(O)R^q, OC(O)NR^qR^q, NR^qR^q, NR^qC(O)R^q, NR^qC(O)OR^q, NR^qC(O)NR^qR^q, NR^qS(O)R^q, NR^qS(O)₂R^q, NR^qS(O)₂NR^qR^q, S(O)R^q, S(O)NR^qR^q, S(O)₂R^q, S(O)₂NR^qR^q, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄галогеналкила, при этом каждый R^q независимо представляет собой H или C₁₋₄алкил;

каждый R^{a9}, R^{c9} и R^{d9} независимо выбирают из H и C₁₋₄алкила;

каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил; и
 подстрочный знак n равен 0, 1, 2 или 3;
 причем термин "гетероциклоалкил" обозначает моно- или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;
 термин "гетероарил" обозначает моноциклическую или бициклическую ароматическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

3. Соединение по п.1 или 2, имеющее формулу (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где
 кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, имеющий углерод и 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из О, N и S;

каждый R^{12} независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ и $S(O)_2NR^aR^a$, причем каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила- является незамещенным или содержит 1, 2, 3 или 4 независимо выбранных заместителя R^b ;

или два смежных заместителя R^{12} на кольце А, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо, 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, фенильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем гетероциклоалкил или гетероарил имеет 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из О, N и S;

каждый R^a независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, причем каждый из указанных для R^a 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- является незамещенным или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранных заместителей R^d ;

или любые два заместителя R^a , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^b ;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ и $S(O)_2NR^cR^c$;

каждый R^c независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, причем каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила- является незамещенным или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранных заместителей R^f ;

или любые два заместителя R^c , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^b ;

каждый R^d независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ и $S(O)_2NR^eR^e$;

каждый R^f независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ и $S(O)_2NR^gR^g$;

каждый R^h независимо выбирают из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ и $S(O)_2NR^iR^i$, причем каждый из указанных C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^j ;

каждый R^j независимо выбирают из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ и $S(O)_2NR^kR^k$;

каждый R^e , R^g , R^i или R^k независимо выбирают из H, C_{1-4} алкила, C_{6-10} арила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, причем C_{1-4} алкил, C_{6-10} арил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных 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} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

или любые два заместителя R^e , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h ;

или любые два заместителя R^g , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h ;

или любые два заместителя R^i , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^h ;

X^1 представляет собой $-CR^{10}R^{11}$ или $-NR^7$;

X^2 представляет собой N или CR^6 ;

R^1 представляет собой C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой галоген;

R^3 представляет собой H;

R^5 представляет собой галоген;

R^6 представляет собой H;

R^7 выбирают из H, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, имеющего углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной и 4-7-членной гетероциклоалкильной групп R^7 необязательно содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R^{10A} ;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбирают из C_{1-6} алкила;

в альтернативном варианте осуществления R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу; причем каждая из указанных 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членной циклоалкильной группы является незамещенной или содержит в качестве заместителя 1, 2, 3 или 4 R^{10A} ;

каждый R^{10A} независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных для R^{10A} C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R^{19} ;

каждый R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбирают из H, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной функциональной группы, имеющей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; причем каждый из указанных для R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа является неза-

мещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R^{19} ;

в альтернативном варианте осуществления R^{c4} и R^{d4} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из R^{19} ;

каждый R^{c4} независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

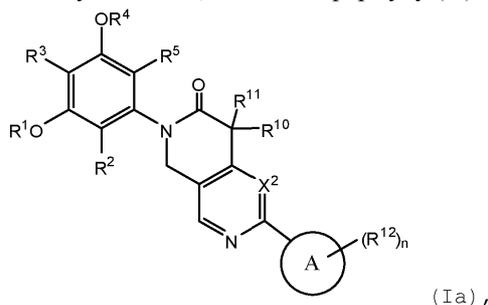
каждый R^{19} независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , OR^{a9} , SR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{d9}R^{e9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{d9}R^{e9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила и C_{1-4} галогеналкила;

каждый R^{a9} , R^{c9} и R^{d9} независимо выбирают из H и C_{1-4} алкила;

каждый R^{b9} независимо представляет собой C_{1-4} алкил; и

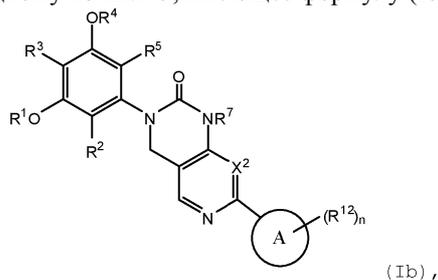
подстрочный знак n равен 0, 1, 2 или 3.

4. Соединение по любому одному из пп. 1-3, имеющее формулу (Ia)



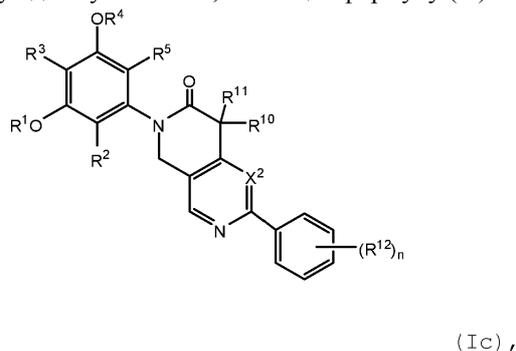
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому одному из пп. 1-3, имеющее формулу (Ib)



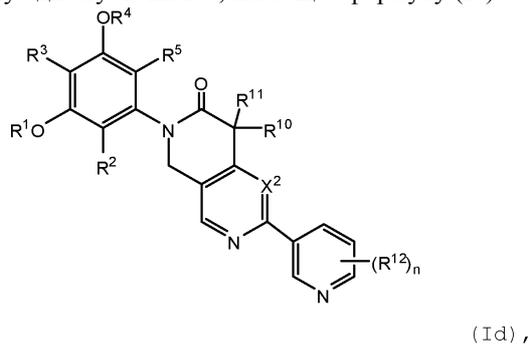
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому одному из пп. 1-3, имеющее формулу (Ic)



или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому одному из пп. 1-3, имеющее формулу (Id)



или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил.

9. Соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил.

10. Соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, оксазолила, тиофенила, тиазолила, изоксазолила, изотиазолила и фуранила.

11. Соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил.

12. Соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из пиридила, пиразинила, пиридазинила, примидинила и триазинила.

13. Соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пиридил.

14. Соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил или 6-членный гетероарил.

15. Соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил или пиридил.

16. Соединение по любому одному из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 и R^5 представляют собой F.

17. Соединение по любому одному из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 и R^4 представляет собой метил.

18. Соединение по любому одному из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{10} и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил.

19. Соединение по любому одному из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} и R^{11} представляют собой метил.

20. Соединение по любому одному из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу, которая необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из групп R^{10A} .

21. Соединение по любому одному из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, необязательно содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из групп R^{10A} .

22. Соединение по любому одному из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

23. Соединение по любому одному из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{12} независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ и $S(O)_2NR^aR^a$, причем каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила- является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя R^b .

24. Соединение по любому одному из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{12} независимо выбирают из $-NH_2$, $-NHOH$, $-NHOR^a$, $-NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHS(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, галогена, CN, C_{3-6} циклоалкила, фенил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил- C_{1-4} алкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- являются незамещенными или содержат 1-3 заместителя R^b ; и C_{1-6} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси являются незамещенными или содержат 1-3 заместителя R^d .

25. Соединение по любому одному из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{12} независимо выбирают из F, Cl, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , NH_2 , OCH_3 , $-C(O)NH(C_{1-4}алкил)$, $NHC(O)CH_3$, $NHS(O)_2CH_3$, $NHS(O)_2R^a$, $C(O)R^a$, $-CH_2C(O)R^a$, $-CH_2CH_2R^a$, морфолиносальфонил, имидазолила, 4-морфолинила, (3-цианопирролидин-1-ил)метила, 2-цианопроп-2-ила, 1-цианоциклобутила, 1-цианоциклопропила, бензила, пиридилметила, 1,1-диоксопиридин-3-ила, 1-метилсульфонилазетидин-3-ила, 1-ацетил-3-(цианометил)азетидин-3-ила и $-CH_2-(4-морфолинила)$, причем R^a представляет собой 4-морфолинил.

26. Соединение по любому одному из пп.1 и 6-25, в котором каждый из R^{13} и R^{14} означает OCH_3 .

27. Соединение по любому одному из пп.1-3, 5 и 8-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, фенил, бензил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, 4-10-членный гетероциклоалкил, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил-, 5-10-членный гетероарил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, каждый из которых необязательно содержит 1, 2 или 3 независимо выбранных заместителя R^{10A} ; или два заместителя R^{10A} , присоединенных к смежным кольцевым атомам арильного или гетероарильного кольца R^7 , необязательно взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C_{5-6} циклоалкильное кольцо или конденсированное 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, независимо выбранных из O, N и S, причем каждый из атомов азота и серы может быть окислен, а конденсированное C_{5-6} циклоалкильное кольцо или конденсированный 5-6-членный гетероциклоалкил являются незамещенными или содержат в качестве заместителя 1 или 2 независимо выбранные группы R^{19} .

28. Соединение по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10A} представляет собой галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, $-C(O)R^{b4}$ или $-C(O)OR^{b4}$; или два заместителя R^{10A} , присоединенные к смежным кольцевым атомам арильного или гетероарильного кольца R^7 , могут вместе с атомами, к которым они присоединены, образовать 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, независимо выбранных из O, N и S, причем каждый из атомов азота и серы может быть окислен.

29. Соединение по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10A} представляет собой F, Cl, CH_3 , C_{1-6} алкил, CN, $-C(O)C_{1-4}$ алкил или $-C(O)OC_{1-4}$ алкил; или два заместителя R^{10A} , присоединенные к смежным кольцевым атомам арильного или гетероарильного кольца R^7 , могут вместе с атомами, к которым они присоединены, образовать тетрагидрофурановое, тетрагидропирановое, 1,4-диоксановое, морфолиновое, тетрагидротиопирановое или тетрагидротиофеновое кольцо, каждое из которых является незамещенным или содержит 1 или 2 заместителя R^{19} .

30. Соединение по любому одному из пп.1-3, 5 и 8-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, циклопропилметил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 4-фторбензил, тетрагидрофуран-3-ил, (3-метилизоксазол-5-ил)метил, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил, (5-циклопропилизоксазол-3-ил)метил, 5-метилизоксазол-3-ил)метил, 4-фторфенил, (1-этилпиразол-4-ил)метил, бензотиазол-6-ил, 1-метил-5-оксопирролидин-3-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметил, 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-ил, 4-цианофенил, 4-пиримидинил, 2-пиримидинил, 5-пиримидинил, 1-метилпиразол-3-ил, 1-метилпиразол-4-ил, (1,5-диметилпиразол-4-ил)метил или (5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил.

31. Соединение по любому одному из пп.1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где подстрочный знак n равен 0, 1 или 2.

32. Соединение по любому одному из пп.1-5, в котором

кольцо A представляет собой фенильное или 6-членное гетероарильное кольцо;

R^{10} и R^{11} представляют собой C_{1-6} алкил;

в альтернативном варианте осуществления R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из групп R^{10A} ;

каждый R^{12} независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO_2 , OR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ и $S(O)_2NR^aR^a$, причем каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила- является незамещенным или содержит 1-3 независимо выбранных заместителя R^b ;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ и $S(O)_2NR^cR^c$;

каждый R^c независимо выбирают из H и C_{1-6} алкила; и

подстрочный знак n равен 0, 1, 2 или 3.

33. Соединение по любому одному из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

X^1 представляет собой $CR^{10}R^{11}$;

X^2 представляет собой CH;

кольцо A представляет собой фенильное или 6-членное гетероарильное кольцо;

R^{10} и R^{11} представляют собой C_{1-6} алкил;

в альтернативном варианте осуществления R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из групп R^{10A} ;

каждый R^{12} независимо выбирают из галогена, CN, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NHC(O)R^a$, $NHS(O)_2R^a$, $C(O)R^a$,

$S(O)_2R^a$, OR^a , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил являются незамещенными или содержат 1-3 заместителя R^b ;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ и $S(O)_2NR^cR^c$;

каждый R^c независимо выбирают из H и C_{1-6} алкила; и

подстрочный знак n равен 0, 1, 2 или 3.

34. Соединение по любому одному из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

X^1 представляет собой $CR^{10}R^{11}$;

X^2 представляет собой CH;

кольцо A представляет собой фенил или пиридил;

R^{10} и R^{11} представляют собой C_{1-6} алкил;

в альтернативном варианте осуществления R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из групп R^{10A} ;

каждый R^{12} независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-2} алкила-, CN, OR^a , $C(O)R^a$, NR^aR^a , $NR^aS(O)_2R^a$ и $S(O)_2R^a$;

каждый R^a независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила; и

подстрочный знак n равен 0, 1, 2 или 3.

35. Соединение по п.1, выбранное из представленных ниже соединений:

6'-(5-амино-2-метилфенил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

6'-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

4-амино-2-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)бензонитрил;

6'-(5-аминопиридин-3-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(5-фторпиридин-3-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(5-морфолинопиридин-3-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

6'-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

5-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)никотинитрил;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(пиридин-3-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(5-метоксипиридин-3-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

6'-(5-хлорпиридин-3-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

6'-(5-(1Н-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-3-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(5-(морфолиносulфонил)пиридин-3-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

N-(5-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)пиридин-3-ил)метансульфонамид и

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(5-(морфолинометил)пиридин-3-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение по п.1, выбранное из представленных ниже соединений:

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он;

5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метилпиколинамид;

(S)-1-(4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метилпиколинамид);

мидин-7-ил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

2-(5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил;

1-(5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил;

1-(циклопропилметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-пропил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((5-метилизоксазол-3-ил)метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он);

1-циклопентил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((3-метилизоксазол-5-ил)метил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он);

1-((5-циклопропилизоксазол-3-ил)метил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

1-(1,3-бензотиазол-6-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2Н)-ил)бензонитрил;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-пиримидин-4-ил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-[(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(3-метил-1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-этил-1Н-имидазол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-[1-(1,1-диоксидотетрагидро-3-тиенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он и

2-(1-ацетил-3-(4-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

нафтиридин]-6'-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрил;
 6'-(1-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро
 [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 2-(4-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)ацетонитрил;
 2-(3-(4-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)ацетонитрил;
 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 3-(4-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил;
 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(2-(диметиламино)тиазол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-{1-[(1,1-диоксидо-1,2-тиазинан-3-ил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-(2-(диметиламино)этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(3-метил-1-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-((1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 6'-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;
 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;
 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;
 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-этил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он;
 5-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;
 3-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонитрил;
 3-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;
 1-(цианометил)-3-(2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;
 5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-этилпиколинамид;
 N-циклопропил-5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиколинамид;
 5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиколинамид;
 5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-изопропилпиколинамид;
 5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-пропилпиколинамид;
 2-(4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-

7-ил)фенил)ацетонитрил;

1-(4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)циклобутанкарбонитрил;

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-7-(6-морфолинопиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он;

1-(4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)циклопропанкарбонитрил;

5-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)пиколинамид;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(пиридин-4-ил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он;

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6'-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он;

1-(5-{3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил} пиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил и

1-{5-[3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил]пиридин-2-ил} циклобутанкарбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(пиридазин-4-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

39. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-пиримидин-4-ил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

40. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 4-(3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-7-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

41. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать фермент FGFR3 и/или FGFR4 (рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR)), содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому одному из пп.1-40 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

42. Способ ингибирования фермента FGFR3 или FGFR4, причем указанный способ включает взаимодействие фермента FGFR3 или FGFR4 с соединением по любому одному из пп.1-40 или его фармацевтически приемлемой солью.

43. Способ лечения рака у пациента, причем указанный способ включает введение указанному нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-40 или его фармацевтически приемлемой соли.

44. Способ по п.43, в котором указанный рак выбирают из гепатоцеллюлярного рака, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, эндометриального рака, рака желудка, рака головы и шеи, рака почки, рака печени, рака легкого, рака яичника, рака простаты, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, лейкоза, миеломной болезни, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелогенного лейкоза, ходжкинской или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, волосатоклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, глиобластомы, меланомы и рабдосаркомы.

45. Способ по п.43, в котором указанный рак выбирают из гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, меланомы, мезотелиомы, рака легкого, рака простаты, рака поджелудочной железы, рака яичка, рака щитовидной железы, плоскоклеточного рака, глиобластомы, нейробластомы, рака матки и рабдосаркомы.

