

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202191800 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.09.13

(22) Дата подачи заявки  
2019.12.27

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 471/20 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АЗАГЕТЕРОБИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ МАТ2А И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ НАЦЕЛИВАНИЯ НА РАК

(31) 62/785,574

(32) 2018.12.27

(33) US

(86) PCT/US2019/068653

(87) WO 2020/139992 2020.07.02

(71) Заявитель:

ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ САС (FR)

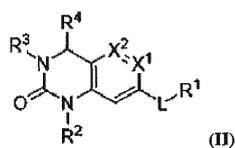
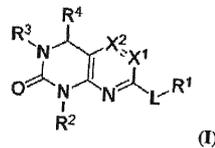
(72) Изобретатель:

Контеатис Зенон Д., Ли Минцзун,  
Резник Сэмюэл К., Суй Чжихуа,  
Трэвинс Джереми М. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), формулы (II) и их фармацевтически приемлемым солям, таутомерам и/или изотопологам, раскрытым в описании. Соединения являются ингибиторами изоформы 2А метионин-аденозилтрансферазы (МАТ2А). Также представлены фармацевтические композиции и способы применения соединений для лечения рака, включая некоторые виды рака с удаленным геном, кодирующим метилтиоаденозинфосфоорилазу (МТАР).



A1

202191800

202191800

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569444RU/022

### АЗА-ГЕТЕРОБИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ МАТ2А И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ НАЦЕЛИВАНИЯ НА РАК

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/785,574, поданной 27 декабря 2018 г., раскрытие которой включено в настоящее описание во всей своей полноте.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Метионин-аденозилтрансфераза (МАТ), также известная как S-аденозилметионинсинтетаза, представляет собой клеточный фермент, катализирующий синтез S-аденозилметионина (SAM или AdoMet) из метионина и АТФ; катализ считается лимитирующей стадией метионинового цикла. SAM является донором пропиламино в биосинтезе полиаминов, основным донором метила для метилирования ДНК и участвует в транскрипции генов и клеточной пролиферации, а также в производстве вторичных метаболитов.

[0003] Два гена, обозначенные как МАТ1А и МАТ2А, кодируют соответственно две различные каталитические изоформы МАТ. Третий ген, МАТ2В, кодирует регуляторную субъединицу МАТ2А. МАТ1А специфически экспрессируется в печени взрослых, тогда как МАТ2А широко распространен. Поскольку изоформы МАТ различаются по каталитической кинетике и регуляторным свойствам, клетки, экспрессирующие МАТ1А, имеют значительно более высокие уровни SAM, чем клетки, экспрессирующие МАТ2А. Было обнаружено, что гипометилирование промотора МАТ2А и ацетилирование гистонов усиливает экспрессию МАТ2А.

[0004] При гепатоцеллюлярной карциноме (НСС) происходит подавление МАТ1А и повышение уровня МАТ2А, известное как МАТ1А:МАТ2А переключение. Переключение, сопровождающееся усилением экспрессии МАТ2В, приводит к более низкому содержанию SAM, что обеспечивает преимущество для роста клеток гепатомы. Поскольку МАТ2А играет решающую роль в облегчении роста клеток гепатомы, он является мишенью для противоопухолевой терапии. Недавние исследования показали, что сайленсинг путем использования малой интерферирующей РНК существенно подавляет рост клеток гепатомы и индуцирует их апоптоз. См., например, T. Li et al., J. Cancer 7(10) (2016) 1317-1327.

[0005] Некоторые линии раковых клеток с дефицитом МТАР особенно чувствительны к ингибированию МАТ2А. Marjon et al. (Cell Reports 15 (3) (2016) 574-587). МТАР (метилтиоаденозинфосфорилаза) является ферментом, широко экспрессируемым в нормальных тканях, который катализирует превращение метилтиоаденозина (МТА) в аденин и 5-метилтиорибозо-1-фосфат. Аденин используется для образования аденозинмонофосфата, а 5-метилтиорибозо-1-фосфат превращается в метионин и формиат. Благодаря этому пути реутилизации МТА может служить альтернативным

источником пурина, когда синтез пурина *de novo* заблокирован, например, антиметаболитами, такими как L-аланозин.

[0006] Регуляция MAT2A нарушается также при других раковых заболеваниях, при которых отсутствует делеция MTAP, включая гепатоцеллюлярную карциному и лейкоз. J. Cai et al., *Cancer Res.* 58(1998) 1444-1450; T. S. Jani et al., *Cell. Res.* 19(2009) 358-369. Ингибирование (сайленсинг) экспрессии MAT2A через РНК-интерференцию приводит к антипролиферативным эффектам в нескольких моделях рака. H. Chen et al., *Gastroenterology* 133(2007) 207-218; Q. Liu et al. *Гепатол. Res.* 37(2007) 376-388.

[0007] Многие злокачественные человеческие и мышьи клетки лишены активности MTAP. Дефицит MTAP обнаруживается не только в клетках культуры тканей, но также при первичных лейкозах, глиомах, меланомах, раке поджелудочной железы, немелкоклеточном раке легкого (NSCLC), раке мочевого пузыря, астроцитомах, остеосаркомах, раке головы и шеи, миксоидальных хондросаркомах, раке яичников, раке эндометрия, раке молочной железы, саркомах мягких тканей, неходжкинской лимфоме и мезотелиомах. Ген, кодирующий человеческий MTAP, локализован в области 9p21 на хромосоме 9p человека. Эта область также содержит гены-супрессоры опухолей p16INK4A (также известный как CDKN2A) и p15INK4B. Эти гены кодируют p16 и p15, которые являются ингибиторами циклин D-зависимых киназ cdk4 и cdk6, соответственно.

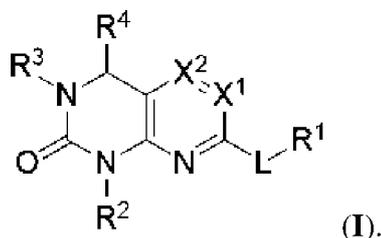
[0008] Транскрипт p16INK4A в качестве альтернативы может быть альтернативной рамкой считывания (ARF), встроенной в транскрипт, кодирующий p14ARF. p14ARF связывается с MDM2 и предотвращает деградацию p53 (Pomerantz et al. (1998) *Cell* 92:713-723). Хромосомная область 9p21 представляет интерес, потому что при различных раковых заболеваниях, включая лейкемии, NSCLC, рак поджелудочной железы, глиомы, меланомы и мезотелиомы, она часто бывает подвержена гомозиготной делеции. Делеции часто инактивируют более одного гена. Например, Cairns et al. ((1995) *Nat. Gen.* 11:210-212) сообщают о том, что после изучения более чем 500 первичных опухолей почти все делеции, идентифицированные в таких опухолях, затрагивали область размером 170 т.п.н., содержащую MTAP, p14ARF и P16INK4A. Carson et al. (WO 99/67634) указывают на корреляцию между стадией развития опухоли и потерей гомозиготности гена, кодирующего MTAP, и гена, кодирующего p16. Например, сообщалось, что делеция гена MTAP, но не p16INK4A, указывает на рак на ранней стадии развития, тогда как делеция генов, кодирующих p16 и MTAP, указывает на рак на более поздней стадии развития опухоли. У некоторых пациентов с остеосаркомой ген MTAP присутствовал при постановке диагноза, но позже был подвергнут делеции (Garcia-Castellano et al., *Clin. Cancer Res.* 8(3) 2002 782-787).

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0009] В настоящем описании представлены соединения, которые ингибируют MAT2A. Эти соединения и их фармацевтические композиции полезны в способах лечения различных видов рака, в том числе устойчивых к стандартным методам лечения, например хирургическому вмешательству, лучевой терапии, химиотерапии и

гормональной терапии.

[0010] Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения предлагается соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер и/или изотополог:



[0011] В формуле I  $X^1$  представляет собой N или  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой N или  $CR^6$ , где  $X^1$  и  $X^2$  одновременно не являются N.

[0012] L представляет собой O, S, NR или связь. Заместитель R представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

[0013]  $R^1$  выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_3$ - $C_6$ -карбоциклила,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_6\text{-карбоциклила})$  и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_6\text{-циклоалкенила})$ , где любой алкил в  $R^1$  является линейным или разветвленным.

[0014] Кроме того,  $R^1$  является необязательно замещенным 1-6 галогенами. Когда  $X^1$  представляет собой N,  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ , L представляет собой NR или S, R представляет собой H, и  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, то  $R^1$  является замещенным 1-6 галогенами.

[0015] Альтернативно, в одном из вариантов осуществления, когда L представляет собой NR, то R и  $R^1$  могут быть взяты вместе в комбинации с L с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S), необязательно замещенного одним или более  $R^A$ .

[0016]  $R^2$  и  $R^3$  независимо выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного  $C_6$ - $C_{10}$ -арила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_6$ -карбоциклила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S) и необязательно замещенного 3-14-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S).

[0017]  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо и необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $R^A$ ,  $OR^A$ , галогена,  $-N=N-R^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$ ,  $-C(O)OR^A$ ,  $-C(O)NR^A R^B$ ,  $-OC(O)R^A$  и  $-CN$ .

[0018] В других аспектах  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо и необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $R^A$ ,  $OR^A$ , галогена,  $-N=N-R^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$ ,  $-C(O)OR^A$ ,  $-C(O)NR^A R^B$ ,  $-OC(O)R^A$ ,  $-NR^A C(O)NR^A R^B$  и  $-CN$ . В других аспектах  $R^2$  и/или  $R^3$  представляют собой  $-NR^A C(O)NR^A R^B$ .

[0019]  $R^4$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила, галогена, оксо,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ .

[0020]  $R^5$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила, галогена, -CN и  $-NR^C R^D$ .

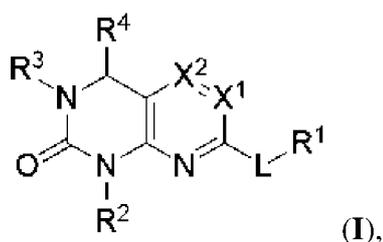
[0021]  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила (необязательно замещенного одним или более галогенами),  $-O(C_1$ - $C_6$ -алкила) (необязательно замещенного одним или более галогенами), -OH, галогена, -CN,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил) $NR^A R^B$  и  $-NR^A R^B$ .

[0022]  $R^A$  и  $R^B$  независимо выбирают из группы, состоящей из H, -CN, -гидрокси, оксо,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1$ - $C_6$ -алкила),  $-S(O)_{0-2}(C_6$ - $C_{10}$ -арила),  $-C(O)(C_1$ - $C_6$ -алкила),  $-C(O)(C_3$ - $C_{14}$ -карбоциклила),  $-C_3$ - $C_{14}$ -карбоциклила,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)( $C_3$ - $C_{14}$ -карбоциклила),  $C_6$ - $C_{10}$ -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S), и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S).

[0023] В  $R^A$  и  $R^B$  каждый из алкильного, алкокси, алкенильного, алкинильного, арильного, карбоциклического, гетероциклоалкильного и гетероарильного фрагментов является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, гидрокси, галогена,  $-NR'^2$  (где каждый  $R'$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила,  $C_6$ - $C_{10}$ -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S)),  $-NHC(O)(OC_1$ - $C_6$ -алкила),  $-NO_2$ , -CN, оксо,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1$ - $C_6$ -алкила),  $-C_1$ - $C_6$ -алкил( $C_1$ - $C_6$ -алкокси),  $-C(O)NH_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C(O)C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-OC_1$ - $C_6$ -алкила,  $-Si(C_1$ - $C_6$ -алкил) $_3$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1$ - $C_6$ -алкила),  $C_6$ - $C_{10}$ -арила,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)( $C_6$ - $C_{10}$ -арила), 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)-(3-14-членного гетероцикла) (где 1-4 членов гетероцикла независимо выбирают из N, O и S), и  $-O(C_6$ - $C_{14}$ -арила). Каждый из алкильного, алкенильного, арильного и гетероциклоалкильного заместителей является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси,  $-OC_1$ - $C_6$ -алкила, галогена,  $-NH_2$ ,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил) $NH_2$ ,  $-C(O)OH$ , CN и оксо.

[0024]  $R^C$  и  $R^D$  каждый независимо выбирают из H и  $C_1$ - $C_6$ -алкила.

[0025] В некоторых аспектах в описании представлены соединения формулы:



[0026] где

[0027]  $X^1$  представляет собой N или  $CR^5$ ;

[0028]  $X^2$  представляет собой N или  $CR^6$ , причем  $X^1$  и  $X^2$  одновременно не

являются N;

[0029] L представляет собой O, S, NR или связь;

[0030] R представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

[0031] R<sup>1</sup> выбирают из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-карбоцикла, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-карбоцикла) и -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкенила), причем любой алкил в R<sup>1</sup> является линейным или разветвленным, R<sup>1</sup> является необязательно замещенным 1-6 галогенами; и когда X<sup>1</sup> представляет собой N, X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>6</sup>, L представляет собой NR или S, R представляет собой H, и R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, то R<sup>1</sup> является замещенным 1-6 галогенами;

[0032] или когда L представляет собой NR, то R и R<sup>1</sup> могут быть взяты вместе в комбинации с L с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S), необязательно замещенного одним или более R<sup>A</sup>;

[0033] R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-карбоцикла, 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S) и 3-14-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S), причем R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются независимо и необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из R<sup>A</sup>, OR<sup>A</sup>, галогена, -N=N-R<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -C(O)OR<sup>A</sup>, -C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -OC(O)R<sup>A</sup> и -CN;

[0034] R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, галогена, оксо, -CN и -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>;

[0035] R<sup>5</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, галогена, -CN и -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>;

[0036] R<sup>6</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила (необязательно замещенного одним или более галогенами), -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила) (необязательно замещенного одним или более галогенами), -OH, галогена, -CN, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> и -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>;

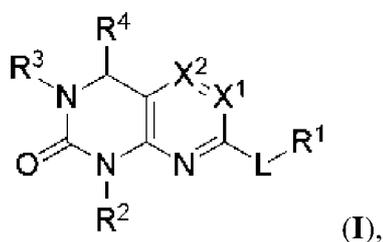
[0037] R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H, -CN, -гидрокси, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), -S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила), -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), -C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-карбоцикла), -C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-карбоцикла, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-карбоцикла), C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S), и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S); где каждый из алкильного, алкокси, алкенильного, алкинильного, арильного, карбоциклического, гетероциклоалкильного и гетероарильного фрагментов в R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, гидрокси, галогена, -NR'<sub>2</sub> (где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов

гетероарила независимо выбирают из N, O и S)),  $-\text{NHC(O)}(\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-алкила})$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ , оксо,  $-\text{C(O)OH}$ ,  $-\text{C(O)O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила})$ ,  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси})$ ,  $-\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил-C(O)C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ ,  $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ ,  $-\text{Si}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})_3$ ,  $-\text{S(O)}_{0-2}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила})$ ,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арила}$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арила})$ , 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{-}(3\text{-}14\text{-членного гетероцикла})$  (где 1-4 членов гетероцикла независимо выбирают из N, O и S) и  $-\text{O}(\text{C}_6\text{-C}_{14}\text{-арил})$ , причем каждый из алкила, алкенила, арила и гетероциклоалкила является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы,  $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ , галогена,  $-\text{NH}_2$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C(O)OH}$ , CN и оксо;

[0038]  $\text{R}^{\text{C}}$  и  $\text{R}^{\text{D}}$  каждый независимо выбирают из H и  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ ;

[0039] или их фармацевтически приемлемые соли.

[0040] В некоторых аспектах в описании представлены соединения формулы I:



[0041] где

[0042]  $\text{X}^1$  представляет собой N или  $\text{CR}^5$ ;

[0043]  $\text{X}^2$  представляет собой N или  $\text{CR}^6$ , где  $\text{X}^1$  и  $\text{X}^2$  не являются одновременно N;

[0044] L представляет собой O, S, NR или связь;

[0045] R представляет собой H или  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ ;

[0046]  $\text{R}^1$  выбирают из группы, состоящей из  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенила}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-карбоциклила}$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-карбоциклила})$  и  $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкенила})$ , где любой алкил в  $\text{R}^1$  является линейным или разветвленным,  $\text{R}^1$  является необязательно замещенным 1-6 галогенами; и когда  $\text{X}^1$  представляет собой N,  $\text{X}^2$  представляет собой  $\text{CR}^6$ , L представляет собой NR или S, R представляет собой H, и  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ , то  $\text{R}^1$  является замещенным 1-6 галогенами;

[0047] или когда L представляет собой NR, то R и  $\text{R}^1$  могут быть взяты вместе в комбинации с L с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S), необязательно замещенного одним или более  $\text{R}^{\text{A}}$ ;

[0048]  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арила}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-карбоциклила}$ , 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S) и 3-14-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S), где  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  являются независимо и необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $\text{R}^{\text{A}}$ ,  $\text{OR}^{\text{A}}$ , галогена,  $-\text{N}=\text{N-R}^{\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{\text{A}}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ ,  $-\text{OC(O)R}^{\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{C(O)NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$  и  $-\text{CN}$ ;

[0049]  $\text{R}^4$  выбирают из группы, состоящей из H,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$ ,  $\text{C}_2\text{-}$

C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, галогена, оксо, -CN и -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>;

[0050] R<sup>5</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, галогена, -CN и -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>;

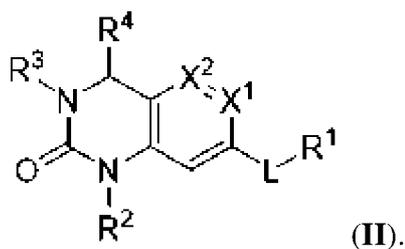
[0051] R<sup>6</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила (необязательно замещенного одним или более галогенами), -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила) (необязательно замещенного одним или более галогенами), -OH, галогена, -CN, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> и -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>;

[0052] R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H, -CN, -гидрокси, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), -S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила), -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), -C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-карбоциклила), -C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-карбоциклила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-карбоциклила), C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S), и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S); где каждый из алкильного, алкокси, алкенильного, алкинильного, арильного, карбоциклического, гетероциклоалкильного и гетероарильного фрагментов в R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> являются необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, гидрокси, галогена, -NR'<sub>2</sub> (где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S)), -NHC(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), -NO<sub>2</sub>, -CN, оксо, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси), -C(O)NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)<sub>3</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила), 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 члена гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S) и -O(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арила), где каждый из алкила, алкенила, арила и гетероциклоалкила является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, галогена, -NH<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, CN и оксо;

[0053] R<sup>C</sup> и R<sup>D</sup> каждый независимо выбирают из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

[0054] или их фармацевтически приемлемые соли.

[0055] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер и/или изотополог:



[0056] В формуле II X<sup>1</sup> представляет собой N, и X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>6</sup>, X<sup>1</sup>

представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ ,  $X^1$  и  $X^2$  оба представляют собой N, или  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ .

[0057] L представляет собой O, S, NR или связь. Заместитель R представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

[0058]  $R^1$  выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_3$ - $C_6$ -карбоциклила,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_6\text{-карбоциклила})$  и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_6\text{-циклоалкенила})$ , где любой алкил в  $R^1$  является линейным или разветвленным.  $R^1$  является необязательно замещенным 1-6 галогенами.

[0059] В одном из вариантов осуществления, когда L представляет собой NR, то R и  $R^1$  могут быть взяты вместе в комбинации с L с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S), необязательно замещенного одним или более  $R^A$ .

[0060]  $R^2$  и  $R^3$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_6$ - $C_{10}$ -арила,  $C_3$ - $C_6$ -карбоциклила, 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S) и 3-14-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S).  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо и необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $R^A$ ,  $OR^A$ , галогена,  $-N=N-R^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$ ,  $-C(O)OR^A$ ,  $-C(O)NR^A R^B$ ,  $-OC(O)R^A$  и  $-CN$ .

[0061]  $R^4$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила, галогена, оксо,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ .

[0062]  $R^5$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила, галогена,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ .

[0063]  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила (необязательно замещенного одним или более галогенами),  $-O(C_1-C_6\text{-алкила})$  (необязательно замещенного одним или более галогенами),  $-OH$ , галогена,  $-CN$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$  и  $-NR^A R^B$ .

[0064]  $R^A$  и  $R^B$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $-CN$ ,  $-$ гидрокси, оксо,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_6-C_{10}\text{-арила})$ ,  $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-C(O)(C_3-C_{14}\text{-карбоциклила})$ ,  $-C_3-C_{14}\text{-карбоциклила}$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_{14}\text{-карбоциклила})$ ,  $C_6-C_{10}\text{-арила}$ , 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S).

[0065] Каждый из алкильного, алкокси, алкенильного, алкинильного, арильного, карбоциклического, гетероциклоалкильного и гетероарильного фрагментов в  $R^A$  и  $R^B$  является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена,  $-NR'^2$  (где каждый  $R'$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила,  $C_6$ - $C_{10}$ -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4

членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S)), -NHC(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), -NO<sub>2</sub>, -CN, оксо, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси), -C(O)NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)<sub>3</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила), 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)-(3-14-членного гетероцикла) (где 1-4 членов гетероцикла независимо выбирают из N, O и S) и -O(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арила). Каждый из алкильного, алкенильного, арильного и гетероциклоалкильного заместителей является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, галогена, -NH<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, CN и оксо.

[0066] R<sup>C</sup> и R<sup>D</sup> каждый независимо выбирают из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила.

[0067] В другом варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество раскрытого в настоящем описании соединения или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера и/или изотополога и фармацевтически приемлемый носитель.

[0068] В соответствии с дополнительным вариантом осуществления в описании предложен способ лечения рака у страдающего им субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора МТ2А, который представляет собой раскрытое в настоящем описании соединение или фармацевтически приемлемую соль, таутомер и/или изотополог.

[0069] В дополнительном варианте осуществления также предложен способ ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM) в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера и/или изотополога.

[0070] В дополнительном варианте осуществления также предложен способ ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM) у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или фармацевтически приемлемой соли, таутомера и/или изотополога.

[0071] В другом варианте осуществления представлен способ лечения рака у страдающего им субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера и/или изотополога.

[0072] В соответствии с еще одним вариантом осуществления предложен способ лечения рака у страдающего им субъекта, при этом рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии гена метилтиоаденозинфосфорилазы (МТАР), отсутствием гена МТАР или снижением функции белка МТАР по сравнению с раком, в котором ген или белок МТАР присутствует и/или полностью функционирует. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера и/или изотополога.

[0073] В одном из вариантов осуществления предложено раскрытое в настоящем описании соединение или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер и/или

изотополог для ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM).

[0074] В другом варианте осуществления предложено раскрытое в настоящем описании соединение или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер и/или изотополог для лечения рака у страдающего им субъекта.

[0075] Еще в одном варианте осуществления предложено раскрытое в настоящем описании соединение или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер и/или изотополог для применения при лечении рака у страдающего им субъекта.

[0076] В описании также предложено применение раскрытого в настоящем описании соединения или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0077] Представленные в настоящем описании соединения являются ингибиторами МТ2А. Таким образом, настоящее описание относится не только к таким соединениям, соответствующим формуле I или II, но также к их фармацевтическим композициям, таутомерам и/или изотопологам. Соединения и композиции полезны при лечении рака. Некоторые виды рака включают различные виды рака с удаленным МТАР, т.е. виды рака, которые характеризуются отсутствием или делецией гена МТАР или сниженной функцией белка МТАР.

#### **Определения**

[0078] «Алкил» относится к гидрокарбилу с линейной или разветвленной цепью, включающему от 1 до примерно 20 атомов углерода. Например, алкил может иметь от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Иллюстративный алкил включает алкильные группы с прямой цепью, такие как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил и т.п., а также включает изомеры с разветвленной цепью алкильных групп с прямой цепью, например, без ограничения,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  и т.п. Таким образом, алкильные группы включают первичные алкильные группы, вторичные алкильные группы и третичные алкильные группы. Алкильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или более заместителями, представленными в настоящем описании ниже.

[0079] Фраза «замещенный алкил» относится к алкилу, замещенному в одном или более положениях, например, в 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6 положениях, причем заместители присоединены к любому доступному атому с образованием стабильного соединения с замещением как указано в настоящем описании. «Необязательно замещенный алкил» относится к алкилу или замещенному алкилу.

[0080] Каждый из терминов «галогенген», «галогенид» и «гало» относится к -F, -Cl, -Br или -I.

[0081] Термин «алкенил» относится к гидрокарбильным группам с линейной или разветвленной цепью, включающим от 2 до примерно 20 атомов углерода, имеющим 1-3, 1-2 или по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Алкенильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или более заместителями, представленными в настоящем описании ниже.

[0082] «Замещенный алкенил» относится к алкенилу, замещенному в 1 или более, например 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6, положениях, причем заместители присоединены к любому доступному атому с образованием стабильного соединения с замещением, как указано в настоящем описании. «Необязательно замещенный алкенил» относится к алкенилу или замещенному алкенилу.

[0083] «Алкин» или «алкинил» относится к ненасыщенному углеводороду с линейной или разветвленной цепью, имеющему указанное число атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Примеры ( $C_2$ - $C_8$ )алкинильной группы включают, без ограничения, ацетилен, пропин, 1-бутин, 2-бутин, 1-пентин, 2-пентин, 1-гексин, 2-гексин, 3-гексин, 1-гептин, 2-гептин, 3-гептин, 1-октин, 2-октин, 3-октин и 4-октин. Алкинильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или более заместителями, представленными в настоящем описании ниже.

[0084] «Замещенный алкинил» относится к алкинилу, замещенному в 1 или более, например 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6, положениях, причем заместители присоединены к любому доступному атому с получением стабильного соединения с замещением, как указано в настоящем описании. «Необязательно замещенный алкинил» относится к алкинилу или замещенному алкинилу.

[0085] Термин «алкокси» относится к О-алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода. Например, ( $C_1$ - $C_6$ )алкокси группа включает -О-метил, -О-этил, -О-пропил, -О-изопропил, -О-бутил, -О-втор-бутил, -О-трет-бутил, -О-пентил, -О-изопентил, -О-неопентил, О-гексил, -О-изогексил и -О-неогексил.

[0086] Термин «карбоциклил» относится к моноциклической, бициклической, трициклической или полициклической 3-14-членной кольцевой системе, которая является либо насыщенной, такой как «циклоалкил», либо ненасыщенной, такой как «циклоалкенил». Термин «циклоалкенил» в частности относится к циклическому алкенилу, такому как  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкенил. Карбоциклил может быть присоединен через любой атом. Карбоциклил, например, также предполагает конденсированные кольца, в которых, например, карбоциклил конденсирован с арильным или гетероарильным кольцом, как определено в настоящем описании. Типичные примеры карбоциклила включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, фенил, нафтил, антрацил, бензофуранил и бензотиофенил. Карбоциклическая группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или более заместителями, представленными в настоящем описании ниже.

[0087] «Замещенный карбоциклил» относится к карбоциклилу, замещенному в 1

или более, например 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6, положениях, причем заместители присоединены к любому доступному атому с получением стабильного соединения с замещением, указанным в настоящем описании. «Необязательно замещенный карбоцикллил» относится к карбоциклилу или замещенному карбоциклилу.

[0088] «Арил», когда используется отдельно или как часть другого термина, означает карбоциклическую ароматическую группу, конденсированную или неконденсированную, с указанным количеством атомов углерода или, если количество не указано, до 14 атомов углерода, например C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арил. Конкретными арильными группами являются фенил, нафтил, бифенил, фенантренил, нафтаценил и т.п. (см., например, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed), 13-е издание, таблица 7-2 [1985]). Конкретным арилом является фенил. «Арил» также включает ароматические кольцевые системы, которые необязательно конденсированы с карбоциклическим кольцом, определенным в настоящем описании. Арильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или более заместителями, представленными в настоящем описании ниже.

[0089] «Замещенный арил» представляет собой арил, который является независимо замещенным одним или более заместителями, присоединенными к любому доступному атому, с получением стабильного соединения, где заместители являются такими, как определено в настоящем описании. «Необязательно замещенный арил» относится к арилу или замещенному арилу.

[0090] Термин «гетероатом» относится к N, O и S. Соединения по изобретению, которые содержат атомы N или S, могут быть необязательно окислены до соответствующих N-оксидов, сульфоксидов или сульфоновых соединений.

[0091] «Гетероарил» сам по себе или в комбинации с любой другой частью, представленной в настоящем описании, относится к моноциклической ароматической кольцевой структуре, содержащей от 5 до 10, например 5 или 6 кольцевых атомов, или бициклической ароматической группе, содержащей от 8 до 10 атомов, содержащей один или более, например 1-4, 1-3 или 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из O, S и N. Гетероарил также включает окисленные S или N, такие как сульфинил, сульфонил и оксид азота третичного кольца. Углерод или гетероатом является местом присоединения гетероарильной кольцевой структуры с образованием стабильного соединения. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, пиридинил, пиридазинил, пирозинил, хинаоксалил, индолизинил, бензо[b]тиенил, хиназолинил, пуринил, индолил, хинолинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, тиенил, изоксазолил, оксатиадазолил, изотиазолил, тетразолил, имидазолил, триазолил, фуранил, бензофурил и индолил. Гетероарильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или более заместителями, представленными в настоящем описании ниже.

[0092] «Замещенный гетероарил» представляет собой гетероарил, который является независимо замещенным, если не указано иное, одним или более, например 1, 2,

3, 4 или 5, а также 1, 2 или 3 заместителями, а также 1 заместителем, присоединенным к любому доступному атому с образованием стабильного соединения, где заместители являются такими, как определено в настоящем описании. «Необязательно замещенный гетероарил» относится к гетероарилу или замещенному гетероарилу.

[0093] «Гетероциклоалкил» означает насыщенную или ненасыщенную неароматическую моноциклическую, бициклическую, трициклическую или полициклическую кольцевую систему, которая имеет от 3 до 14, например от 3 до 6 атомов углерода, в которых от 1 до 3 атомов углерода в кольце замещены гетероатомами O, S или N. Гетероциклоалкил является необязательно конденсированным с арилом или гетероарилом, состоящим из 5-6 членов кольца, и включает окисленные S или N, такие как сульфинил, сульфонил и N-оксид третичного азота кольца. Точка присоединения гетероциклоалкильного кольца находится на атоме углерода или гетероатоме с сохранением стабильного кольца. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, без ограничения, морфолино, тетрагидрофуранил, дигидропиридинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, дигидробензофурил и дигидроиндолил. Гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или более заместителями, представленными в настоящем описании ниже.

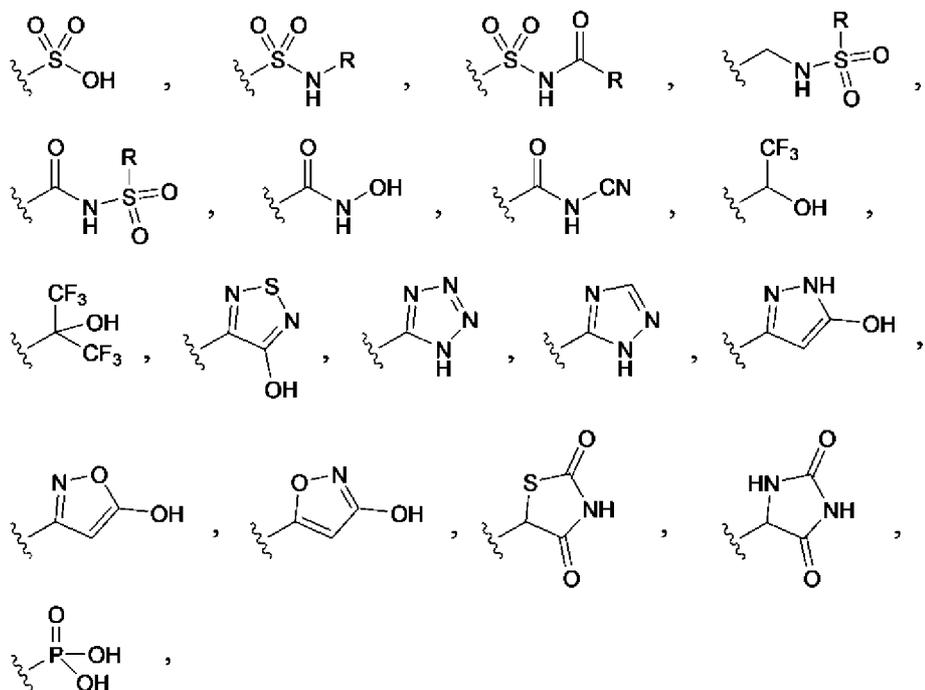
[0094] «Необязательно замещенный гетероциклоалкил» обозначает гетероциклоалкил, который является замещенным 1-3 заместителями, например 1, 2 или 3 заместителями, присоединенными к любому доступному атому с образованием стабильного соединения, где заместители являются такими, как определено в настоящем описании.

[0095] Термин «нитрил» или «циано» может использоваться взаимозаменяемо и относится к группе  $-CN$ , которая связана с атомом углерода гетероарильного кольца, арильного кольца и гетероциклоалкильного кольца.

[0096] Термин «оксо» относится к атому  $=O$ , присоединенному к насыщенному или ненасыщенному фрагменту. Атом  $=O$  может быть присоединен к атому углерода, серы или азота, который является частью циклического или ациклического фрагмента.

[0097] «Гидроксил» или «гидрокси» относится к  $-OH$ -группе.

[0098] Заместитель  $-CO_2H$  может быть замещенным биоизостерическими заместителями, такими как:



и т.п., где, в контексте настоящего описания, R имеет такое же определение, что и  $R^A$ . См., например, THE PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY (Academic Press: New York, 1996), стр.203.

[0099] Представленные в настоящем описании соединения могут существовать в различных изомерных формах, включая конфигурационные, геометрические и конформационные изомеры, включая, например, цис- или транс-конформации. Соединения также могут существовать в одной или нескольких таутомерных формах, включая как отдельные таутомеры, так и смеси таутомеров. Термин «изомер» охватывает все изомерные формы соединения по настоящему изобретению, включая таутомерные формы соединения. Соединения по настоящему изобретению также могут существовать в форме с открытой цепью или циклизованной форме. В некоторых случаях одна или более циклизованных форм могут быть результатом потери воды. Конкретный состав форм с открытой цепью и циклизованных форм может зависеть от способов выделения, хранения или введения соединения. Например, в кислых условиях соединение может существовать в основном в форме с открытой цепью, но циклизоваться в нейтральных условиях. Все формы включены в настоящее описание.

[00100] Некоторые представленные в настоящем описании соединения могут иметь асимметричные центры и, следовательно, существовать в разных энантиомерных и диастереомерных формах. Соединение, представленное в настоящем описании, может быть в форме оптического изомера или диастереомера. Соответственно, изобретение охватывает представленные в настоящем описании соединения и их применение в форме их оптических изомеров, диастереоизомеров и смесей, включая рацемическую смесь. Оптические изомеры соединений по настоящему изобретению могут быть получены известными методами, такими как асимметричный синтез, хиральная хроматография, метод имитации движущегося слоя или путем химического разделения стереоизомеров с

использованием оптически активных разделяющих агентов.

[00101] Если не указано иное, термин «стереоизомер» означает один стереоизомер соединения, который по существу не содержит других стереоизомеров этого соединения. Таким образом, стереомерно чистое соединение, имеющее один хиральный центр, по существу не будет содержать противоположный энантиомер соединения. Стереомерно чистое соединение, имеющее два хиральных центра, по существу не будет содержать других диастереомеров соединения. Типичное стереомерно чистое соединение включает более примерно 80 мас.% одного стереоизомера соединения и менее примерно 20 мас.% других стереоизомеров соединения, например более примерно 90 мас.% одного стереоизомера соединения и менее примерно 10 мас.% других стереоизомеров соединения или более примерно 95 мас.% одного стереоизомера соединения и менее примерно 5 мас.% других стереоизомеров соединения, или более примерно 97 мас.% одного стереоизомера соединения и менее примерно 3 мас.% других стереоизомеров соединения, или более примерно 99 мас.% одного стереоизомера соединения и менее примерно 1 мас.% других стереоизомеров соединения. Описанный выше стереоизомер можно рассматривать как композицию, содержащую два стереоизомера, которые присутствуют в соответствующих массовых процентах, указанных в настоящем описании.

[00102] В случае несоответствия между изображенной структурой и названием, данным этой структуре, изображенная структура имеет преимущественную силу. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, эту структуру или часть структуры следует интерпретировать как охватывающую все ее стереоизомеры. Однако в некоторых случаях, когда существует более одного хирального центра, структуры и названия могут быть представлены в виде отдельных энантиомеров, что позволяет описать относительную стереохимию. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, получены ли соединения в виде отдельных энантиомеров, исходя из способов, использованных для их получения.

[00103] В контексте настоящего описания термин «изотополог» означает соединение, обогащенное изотопами. В контексте настоящего описания, если не указано иное, термин «изотопно обогащенный» относится к атому, имеющему изотопный состав, отличный от изотопного состава этого атома, преобладающего в природе. «Изотопно обогащенное» может также относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, имеющий изотопный состав, отличный от природного изотопного состава этого атома. В случае изотополога «изотопное обогащение» относится к проценту включения определенного количества определенного изотопа данного атома в молекулу вместо природного изотопного состава этого атома. Например, обогащение дейтерием на 1% в заданной позиции означает, что 1% молекул в заданном образце содержит дейтерий в указанном положении. Поскольку содержание дейтерия в природе составляет примерно 0,0156%, обогащение дейтерием в любом положении в соединении, синтезированном с использованием небогатых исходных материалов, составит примерно 0,0156%.

[00104] Таким образом, в контексте настоящего описания, если не указано иное, термин «коэффициент изотопного обогащения» относится к соотношению между изотопным составом и природным изотопным составом определенного изотопа.

[00105] Что касается соединений, представленных в настоящем описании, когда конкретное положение атома обозначено как имеющее дейтерий, «D» или «<sup>2</sup>H», подразумевается, что количество дейтерий в этом положении существенно превышает природное количество дейтерия, составляющее примерно 0,015%. Положение, обозначенное как имеющее дейтерий, обычно имеет минимальный коэффициент изотопного обогащения, в определенных вариантах осуществления по меньшей мере 1000 (включение 15% дейтерия), по меньшей мере 2000 (включение 30% дейтерия), по меньшей мере 3000 (включение 45% дейтерия), по меньшей мере 3500 (включение 52,5% дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (включение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (включение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (включение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (включение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (включение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (включение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (включение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (включение 99,5% дейтерия) при каждом обозначенном атоме дейтерия. Изотопное обогащение и коэффициент изотопного обогащения соединений, представленных в настоящем описании, можно определить с помощью обычных аналитических методов, известных специалисту в данной области техники, включая масс-спектрометрию и спектроскопию ядерного магнитного резонанса.

[00106] В контексте настоящего описания, если не указано иное, термин «соединение» включает соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, изотополог и/или таутомер. Так, например, соединение формулы I или II включает фармацевтически приемлемую соль изотополога соединения.

[00107] В контексте настоящего описания «фармацевтически приемлемая соль» представляет собой фармацевтически приемлемую соль органической или неорганической кислоты или основного соединения, представленного в настоящем описании. Типичные фармацевтически приемлемые соли включают, например, соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов, соли аммония, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминоستيльбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавиариат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фиунарат, глицептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкамин аммониевая соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат,

салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома. В этом случае фармацевтически приемлемая соль может иметь несколько противоионов. Таким образом, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

[00108] Термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к облегчению или искоренению заболевания или симптомов, связанных с заболеванием. В некоторых вариантах осуществления такие термины относятся к минимизации распространения или обострения заболевания в результате введения одного или более профилактических или терапевтических средств пациенту с таким заболеванием.

[00109] Термины «предотвращать», «предотвращение» и «профилактика» относятся к профилактике возникновения, рецидива или распространения заболевания у пациента в результате введения профилактического или терапевтического агента.

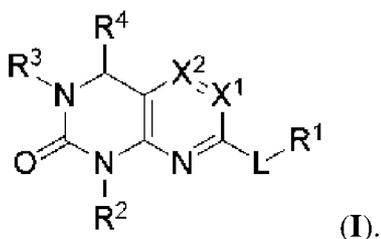
[00110] Термин «эффективное количество» относится к количеству представленного в настоящем описании соединения или другого активного ингредиента, достаточного для обеспечения терапевтического или профилактического эффекта при лечении или профилактике заболевания или для отсрочки или минимизации симптомов, связанных с заболеванием. Кроме того, терапевтически эффективное количество по отношению к представленному в настоящем описании соединению означает такое количество терапевтического агента, применяемого отдельно или в комбинации с другими методами лечения, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении или профилактике заболевания. Используемый в контексте представленного в настоящем описании соединения, этот термин может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или увеличивает терапевтическую эффективность, или обеспечивает синергизм с другим терапевтическим агентом.

[00111] «Пациент» или субъект» включает животное, такое как человек, корова, лошадь, овца, ягненок, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления животное представляет собой млекопитающее, такое как непримат и примат (например, обезьяна и человек). В одном из вариантов осуществления пациентом является человек, такой как младенец, ребенок, подросток или взрослый.

[00112] «Ингибитор» означает соединение, которое предотвращает или снижает синтез SAM. В одном из вариантов ингибитор связывается с MAT2A.

## **СОЕДИНЕНИЯ**

[00113] Как в общем виде описано выше, в настоящем описании представлены соединения, их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры и/или изотопологи, где соединения соответствуют формуле I:



[00114] В формуле I  $X^1$  представляет собой N или  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой N или  $CR^6$ , причем  $X^1$  и  $X^2$  не являются одновременно N.

[00115] L представляет собой O, S, NR или связь. Заместитель R представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

[00116]  $R^1$  выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_3$ - $C_6$ -карбоциклила,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_6\text{-карбоциклила})$  и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_6\text{-циклоалкенила})$ , где любой алкил в  $R^1$  является линейным или разветвленным.

[00117] Далее,  $R^1$  является необязательно замещенным 1-6 галогенами. Когда  $X^1$  представляет собой N,  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ , L представляет собой NR или S, R представляет собой H, и  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, то  $R^1$  является замещенным 1-6 галогенами.

[00118] Альтернативно, в одном из вариантов осуществления, когда L представляет собой NR, то R и  $R^1$  могут быть взяты вместе в комбинации с L с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S), необязательно замещенного одним или более  $R^A$ .

[00119]  $R^2$  и  $R^3$  независимо выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного  $C_6$ - $C_{10}$ -арила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_6$ -карбоциклила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S) и необязательно замещенного 3-14-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S).

[00120]  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо и необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $R^A$ ,  $OR^A$ , галогена,  $-N=N-R^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$ ,  $-C(O)OR^A$ ,  $-C(O)NR^A R^B$ ,  $-OC(O)R^A$  и  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо и необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $R^A$ ,  $OR^A$ , галогена,  $-N=N-R^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$ ,  $-C(O)OR^A$ ,  $-C(O)NR^A R^B$ ,  $-OC(O)R^A$ ,  $-NR^A C(O)NR^A R^B$  и  $-CN$ . В других вариантах осуществления  $R^2$  и/или  $R^3$  представляют собой  $-NR^A C(O)NR^A R^B$ .

[00121]  $R^4$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила, галогена, оксо,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ .

[00122]  $R^5$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила, галогена,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ .

[00123]  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из H;  $C_1$ - $C_6$ -алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами; и  $-O(C_1-C_6\text{-алкила})$ , необязательно

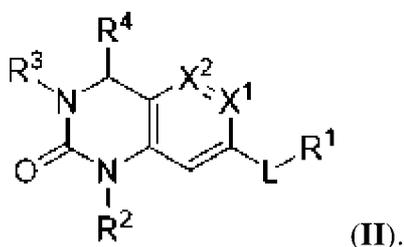
замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -ОН, галогена, -CN,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$  и  $-NR^A R^B$ .

[00124]  $R^A$  и  $R^B$  независимо выбирают из группы, состоящей из H, -CN, -гидрокси, оксо,  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_2-C_6$ -алкенила,  $C_2-C_6$ -алкинила,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_6-C_{10}\text{-арила})$ ,  $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-C(O)(C_3-C_{14}\text{-карбоциклила})$ ,  $-C_3-C_{14}\text{-карбоциклила}$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_{14}\text{-карбоциклила})$ ,  $C_6-C_{10}\text{-арила}$ , 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S).

[00125] В  $R^A$  и  $R^B$  каждый алкил, алкокси, алкенильный, алкинильный, арильный, карбоциклиеский, гетероциклоалкильный и гетероарильный фрагмент является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, гидрокси, галогена,  $-NR'^2$  (где каждый  $R'$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_2-C_6$ -алкенила,  $C_2-C_6$ -алкинила,  $C_6-C_{10}$ -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S)),  $-NHC(O)(OC_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-NO_2$ , -CN, оксо,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-C_1-C_6\text{-алкил}(C_1-C_6\text{-алкокси})$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $C_1-C_6\text{-алкила}$ ,  $-C(O)C_1-C_6\text{-алкила}$ ,  $-OC_1-C_6\text{-алкила}$ ,  $-Si(C_1-C_6\text{-алкил})_3$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $C_6-C_{10}\text{-арила}$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_6-C_{10}\text{-арила})$ , 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S) и  $-O(C_6-C_{14}\text{-арила})$ . Каждый алкильный, алкенильный, арильный и гетероциклоалкильный заместитель является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси,  $-OC_1-C_6\text{-алкила}$ , галогена,  $-NH_2$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NH_2$ ,  $-C(O)OH$ , CN и оксо.

[00126]  $R^C$  и  $R^D$  каждый независимо выбирают из H и  $C_1-C_6$ -алкила.

[00127] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль:



[00128] В формуле II  $X^1$  представляет собой N, и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ ,  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ ,  $X^1$  и  $X^2$  оба представляют собой N, или  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ .

[00129] L представляет собой O, S, NR или связь. Заместитель R представляет собой H или  $C_1-C_6$ -алкил.

[00130]  $R^1$  выбирают из группы, состоящей из  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_2-C_6$ -алкенила,  $C_3-C_6$ -

карбоциклила,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_6\text{-карбоциклила})$  и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_6\text{-циклоалкенила})$ , где любой алкил в  $R^1$  является линейным или разветвленным.  $R^1$  является необязательно замещенным 1-6 галогенами.

[00131] В одном из вариантов осуществления, когда L представляет собой NR, то R и  $R^1$  могут быть взяты вместе в комбинации с L с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S), необязательно замещенного одним или более  $R^A$ .

[00132]  $R^2$  и  $R^3$  независимо выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного  $C_6-C_{10}$ -арила, необязательно замещенного  $C_3-C_6$ -карбоциклила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S) и необязательно замещенного 3-14-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S).  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо и необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $R^A$ ,  $OR^A$ , галогена,  $-N=N-R^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$ ,  $-C(O)OR^A$ ,  $-C(O)NR^A R^B$ ,  $-OC(O)R^A$  и  $-CN$ .

[00133]  $R^4$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_2-C_6$ -алкенила,  $C_2-C_6$ -алкинила, галогена, оксо,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ .

[00134]  $R^5$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_2-C_6$ -алкенила,  $C_2-C_6$ -алкинила, галогена,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ .

[00135]  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из H;  $C_1-C_6$ -алкила необязательно замещенного одним или более галогенами; и  $-O(C_1-C_6\text{-алкила})$ , необязательно замещенного одним или более галогенами,  $-OH$ , галогена,  $-CN$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$  и  $-NR^A R^B$ .

[00136]  $R^A$  и  $R^B$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $-CN$ ,  $-OH$ , оксо,  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_2-C_6$ -алкенила,  $C_2-C_6$ -алкинила,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_6-C_{10}\text{-арила})$ ,  $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-C(O)(C_3-C_{14}\text{-карбоциклила})$ ,  $-C_3-C_{14}\text{-карбоциклила}$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкила})(C_3-C_{14}\text{-карбоциклила})$ ,  $C_6-C_{10}\text{-арила}$ , 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарил независимо выбирают из N, O и S).

[00137] Каждый алкил, алкокси, алкенильный, алкинильный, арильный, карбоциклический, гетероциклоалкильный и гетероарильный фрагмент в  $R^A$  и  $R^B$  является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $-NR'^2$  (где каждый  $R'$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_2-C_6$ -алкенила,  $C_2-C_6$ -алкинила,  $C_6-C_{10}$ -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S),  $-NHC(O)(OC_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , оксо,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-C_1-C_6\text{-алкил}(C_1-C_6\text{-алкокси})$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $C_1-C_6\text{-алкила}$ ,  $-C(O)C_1-C_6\text{-алкила}$ ,  $-OC_1-C_6\text{-алкила}$ ,  $-Si(C_1-C_6\text{-алкил})_3$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $C_6-$

$C_{10}$ -арила,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_6-C_{10}\text{-арила})$ , 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3\text{-}14\text{-членного гетероцикла})$  (где 1-4 членов гетероцикла независимо выбирают из N, O и S) и  $-O(C_6-C_{14}\text{-арила})$ . Каждый алкил, алкенил, арил и гетероциклоалкил является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы,  $-OC_1-C_6\text{-алкила}$ , галогена,  $-NH_2$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NH_2$ ,  $-C(O)OH$ , CN и оксо.

[00138]  $R^C$  и  $R^D$  каждый независимо выбирают из H и  $C_1-C_6\text{-алкила}$ .

[00139] В некоторых соединениях формулы I, согласно одному из вариантов осуществления,  $X^1$  представляет собой N, и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ . В других вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ . В других вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой N. Альтернативно,  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ .

[00140] В некоторых соединениях формулы II, согласно различным вариантам осуществления,  $X^1$  представляет собой N, и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ . В других вариантах осуществления  $X^1$  и  $X^2$  оба представляют собой N. В других вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ .

[00141] В одном из вариантов осуществления в случае комбинации с любым другим представленным в настоящем описании вариантом осуществления каждый из  $R^4$  и  $R^5$  (если присутствует) независимо выбирают из H и  $C_1-C_6\text{-алкила}$ . Кроме того,  $R^6$  (если присутствует) выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1-C_6\text{-алкила}$ , необязательно замещенного одним или более галогенами,  $C_1-C_6\text{-алкокси}$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$  и  $-NR^A R^B$  (где  $R^A$  и  $R^B$  независимо выбирают из H и  $C_1-C_6\text{-алкила}$ ).

[00142] В различных вариантах осуществления, необязательно в комбинации с любым другим представленным в настоящем описании вариантом осуществления, по меньшей мере один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  (если присутствует) представляет собой H. Таким образом, например, по меньшей мере  $R^4$  представляет собой H,  $R^5$  представляет собой H, или  $R^6$  представляет собой H. Иллюстративное соединение, удовлетворяющее структурным требованиям, определенным в любом из вариантов осуществления представленных в настоящем описании, также представляет собой соединение, в котором каждый из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  (если присутствует) представляет собой H.

[00143] Согласно другому варианту осуществления, необязательно в комбинации с любым другим вариантом осуществления, представлено соединение, в котором  $R^2$  является необязательно замещенным  $C_6-C_{10}$ -арилом или необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом. Таким образом, например,  $R^2$  является необязательно замещенным  $C_6-C_{10}$ -арилом, таким как необязательно замещенный фенил. Альтернативно,  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, в котором 1 член кольца представляет собой N. Иллюстративный  $R^2$  является необязательно замещенным пиридилом.

[00144] Подмножество соединений в соответствии с различными вариантами осуществления представляет собой соединение, в котором  $R^3$  является необязательно

замещенным 3-14-членным гетероциклоалкилом или необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом. Примеры  $R^3$  включают бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиридинонил, пиридазинил, бензимидазолил, бензотриазолил, индазолили, хиноксалинил, хинолинил, хиназолинил, имидазопиридинил, пиазолопиридинил, риазолопиридинил, циннолинил, изоксазолил, пиазолил, бензофуранил, дигидробензофуранил, дигидробензодиоксинил и тетрагидробензодиоксинил, где любой из указанных выше фрагментов является необязательно замещенным.

[00145] В одном из вариантов осуществления  $R^3$  является необязательно замещенным  $C_6$ - $C_{10}$ -арилом. Примером  $R^3$  в этом контексте является необязательно замещенным фенилом.

[00146] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, необязательно в комбинации с любым другим вариантом осуществления, представлены соединения, в которых  $R^2$  является необязательно замещенным фенилом, и  $R^3$  является необязательно замещенным 3-14-членным гетероциклоалкилом или необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом.

[00147] В другом варианте осуществления соединение, раскрытое в любом другом варианте осуществления, является соединением, в котором L представляет собой O или NR. Необязательно в комбинации с этим вариантом осуществления,  $R^1$  является необязательно замещенным  $C_1$ - $C_6$ -алкилом или необязательно замещенным  $C_3$ - $C_6$ -карбоциклом. Иллюстративным вариантом осуществления является вариант осуществления, в котором  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил, который является необязательно замещенным 1-3 атомами F.

[00148] В различных вариантах осуществления, необязательно в комбинации с любым другим вариантом осуществления, представленным в настоящем описании, L представляет собой O или NR, R представляет собой H;  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил, который является необязательно замещенным 1-3 атомами F;  $R^2$  является необязательно замещенным 3-14-членным гетероциклоалкилом или необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом (где 1 член гетероциклоалкила или гетероарила представляет собой N) или необязательно замещенным  $C_6$ - $C_{10}$ -арилом;  $R^3$  является необязательно замещенным 3-14-членным гетероциклоалкилом, необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, где 1-3 членов гетероциклоалкила или гетероарила независимо выбирают из N, O и S, или необязательно замещенным  $C_6$ - $C_{10}$ -арилом; и каждый из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  (если присутствует) представляет собой H.

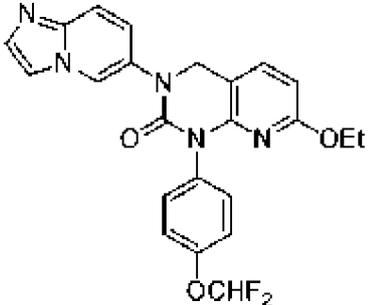
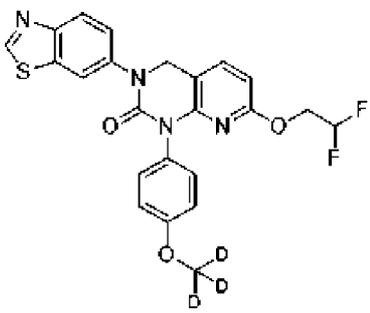
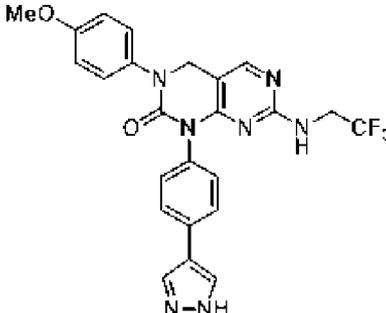
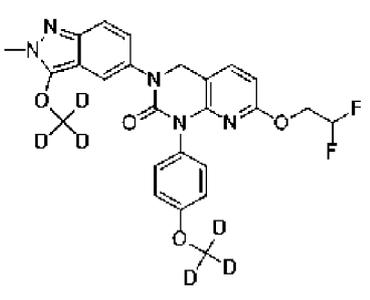
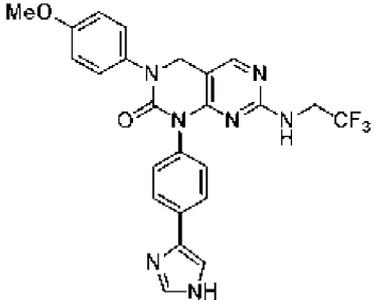
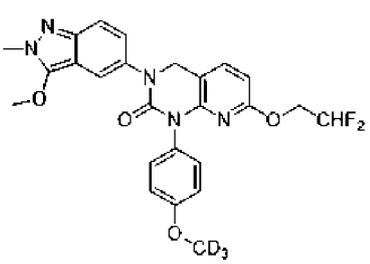
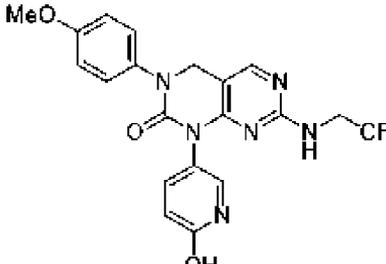
[00149] Например L представляет собой NR. Альтернативно или дополнительно,  $R^2$  является необязательно замещенным фенилом; и  $R^3$  является необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, где 1-3 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S. Например,  $R^3$  выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного бензотиазолила, бензоизотиазолила, бензоксазолила, пиридинила, пиридинонила, пиридазинила, бензимидазолила, бензотриазолила, индазолила, хиноксалинила,

хинолинила, хиназолинила, имидазопиридинила, пиразолопиридинила, триазолопиридинила, циннолинила, изоксазолила, пиразолила, бензофуранила, дигидробензофуранила, дигидробензодиоксинила и тетрагидробензодиоксинила, любой из которых может быть необязательно замещенным.

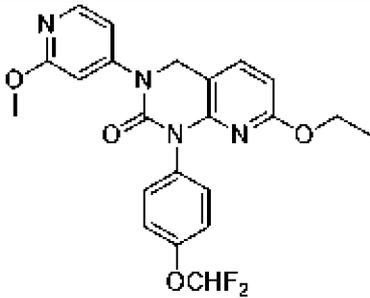
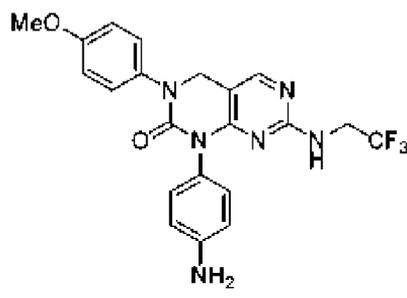
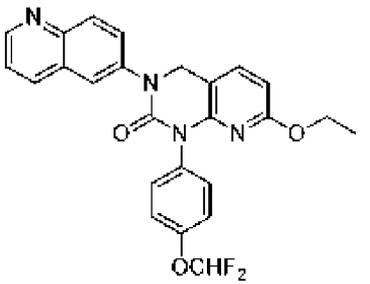
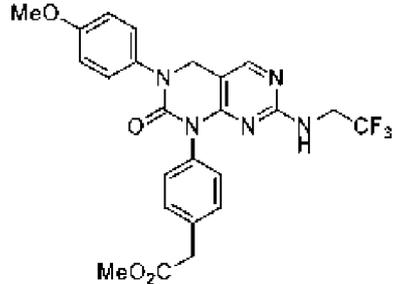
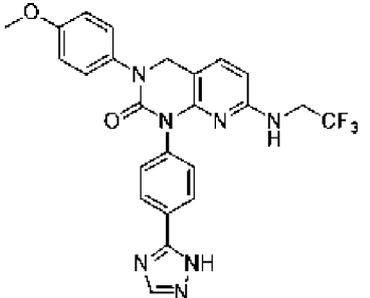
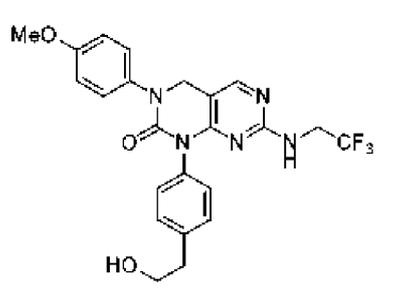
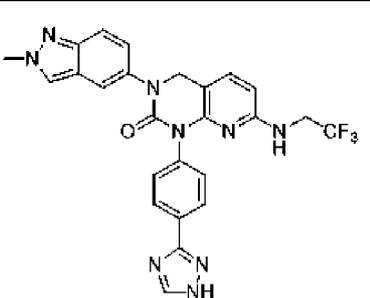
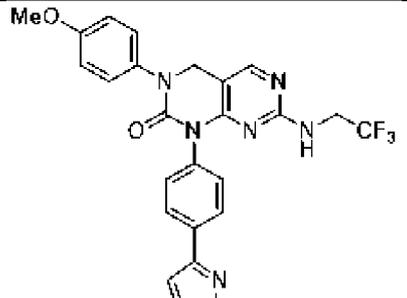
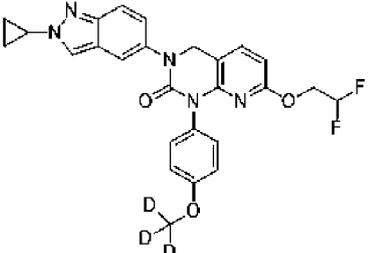
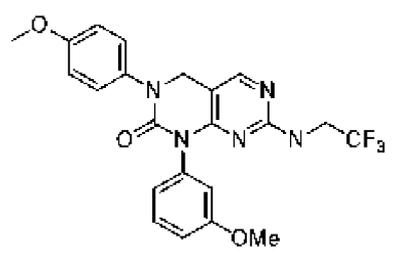
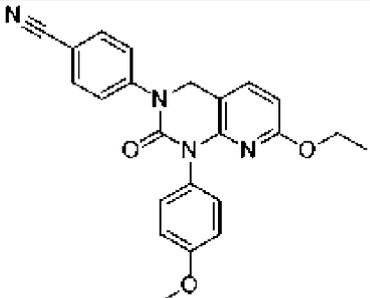
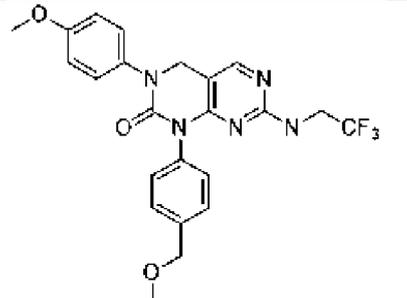
[00150] В других вариантах осуществления  $R^2$  является необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, где 1-3 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S; и  $R^3$  является необязательно замещенным фенилом. В других вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо и необязательно замещенным фенилом.

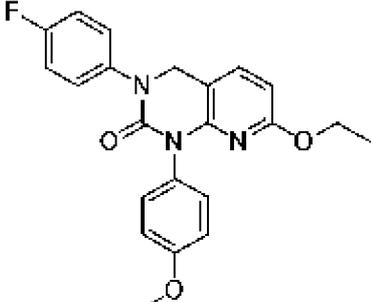
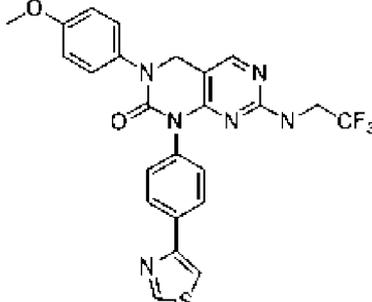
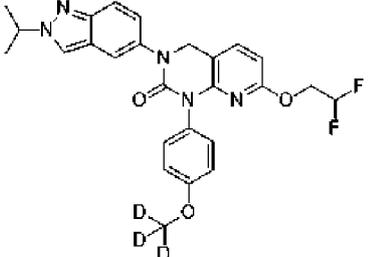
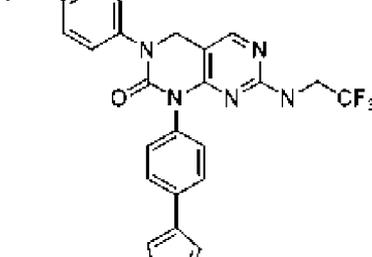
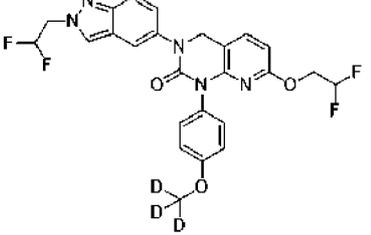
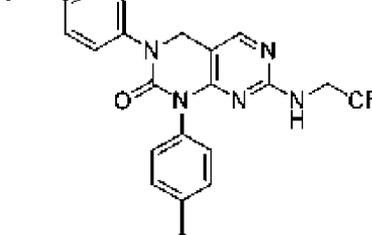
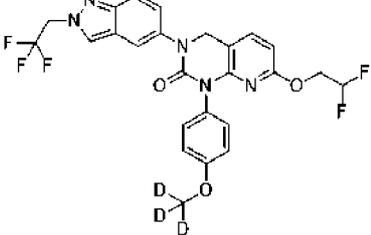
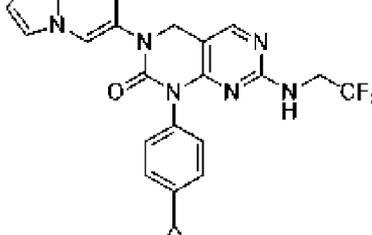
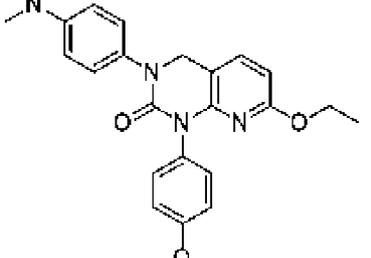
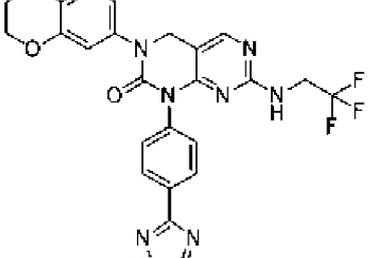
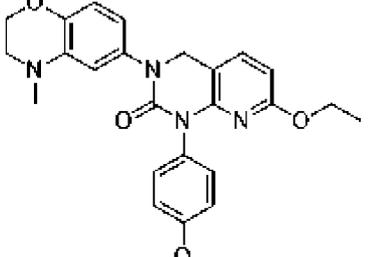
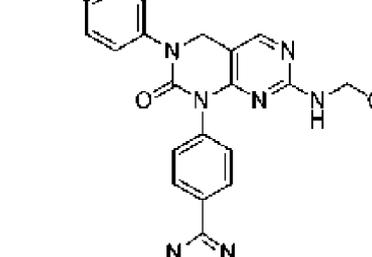
[00151] В различных вариантах осуществления представлены конкретные примеры соединений формулы I и формулы II и их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры и/или изотопологи, приведенные ниже в таблице 1 и таблице 2, соответственно, и в таблице 3 и таблице 4.

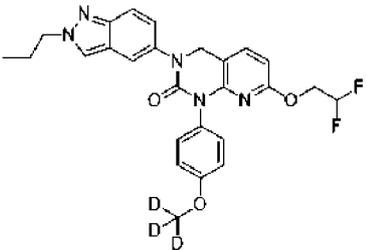
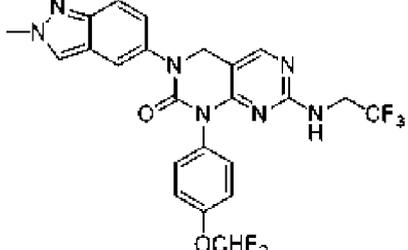
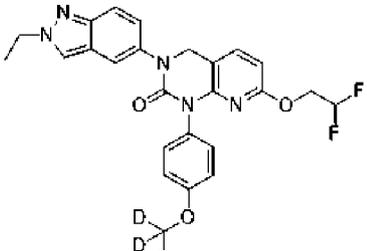
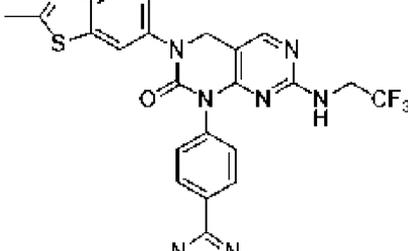
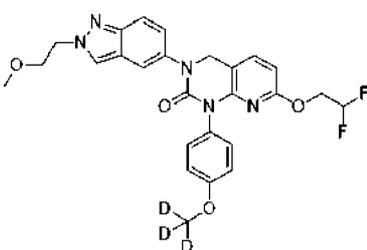
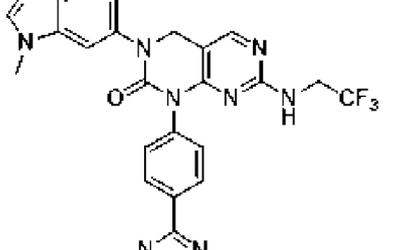
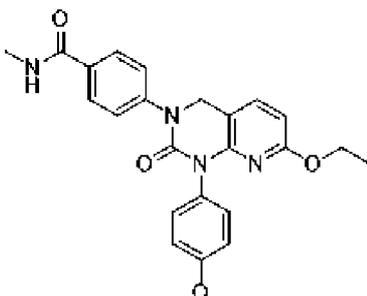
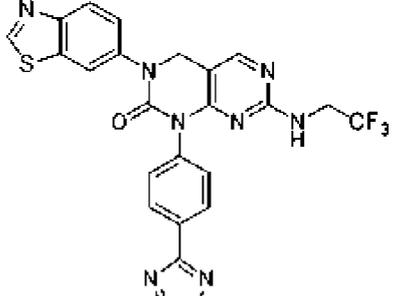
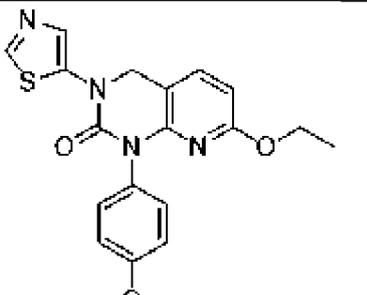
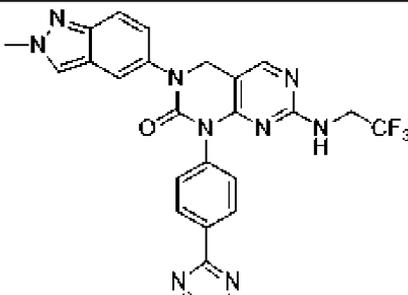
[00152] **Таблица 1: Примеры соединений формулы I**

101			
102		195	
103		196	
104		197	

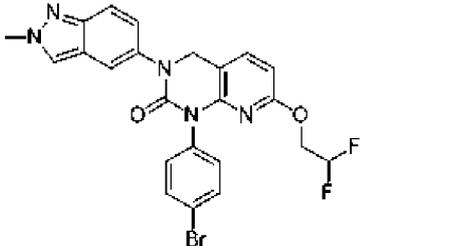
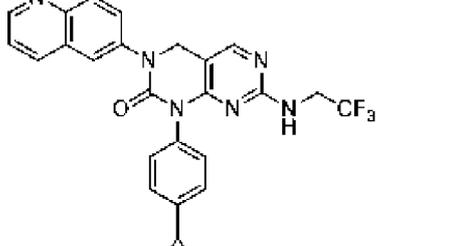
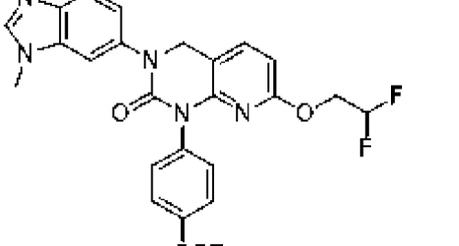
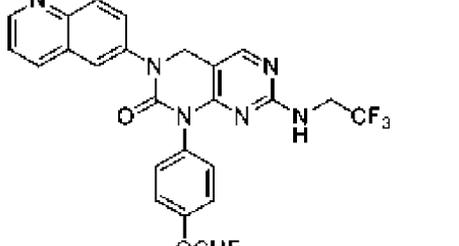
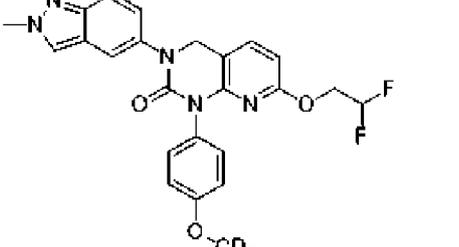
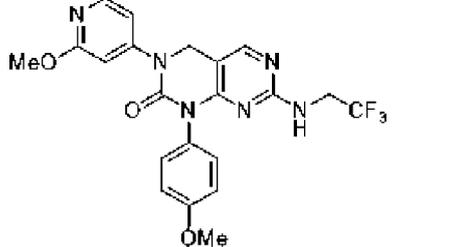
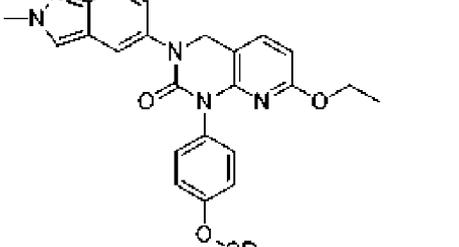
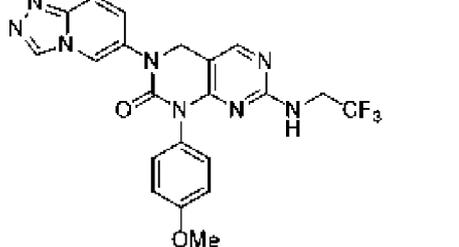
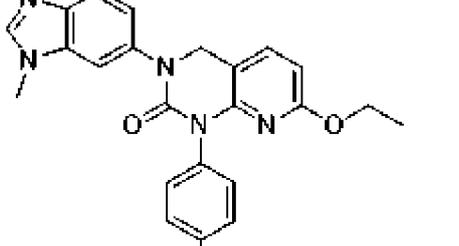
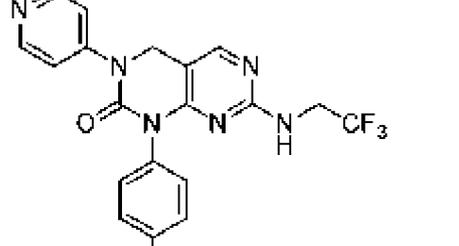
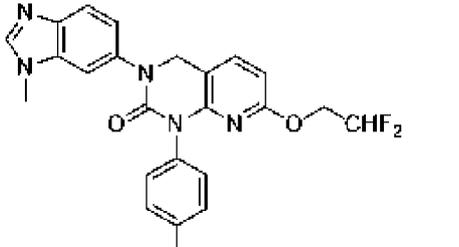
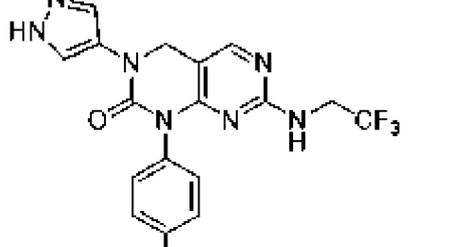
105		198	
106		199	
107		200	
108		201	
109		202	
110		203	

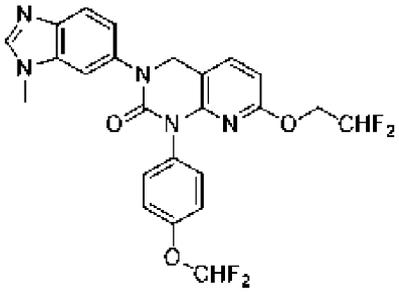
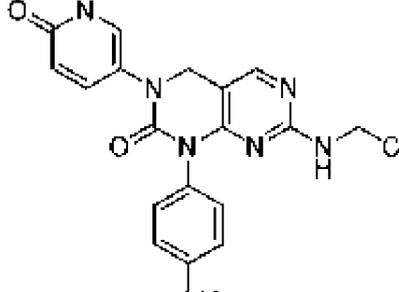
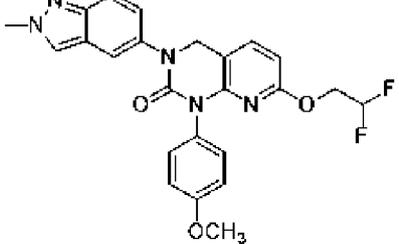
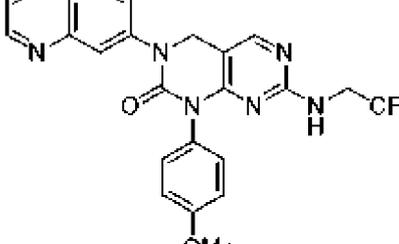
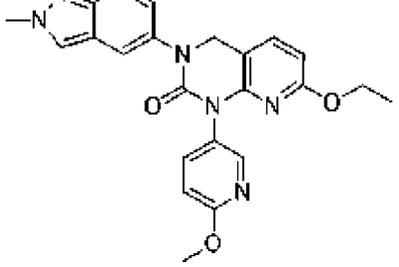
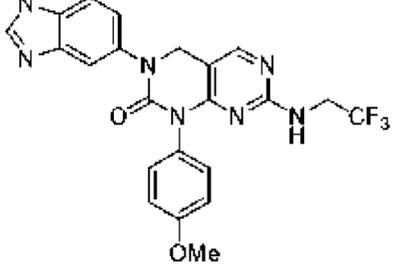
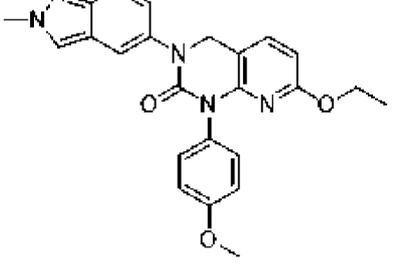
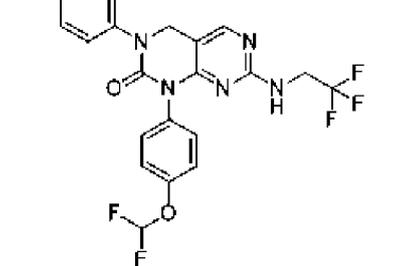
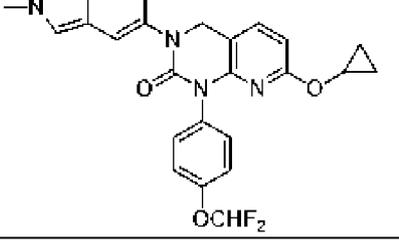
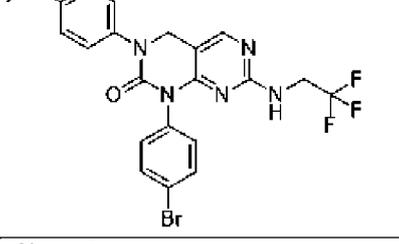
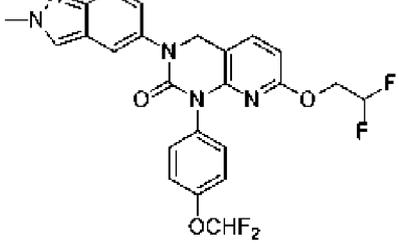
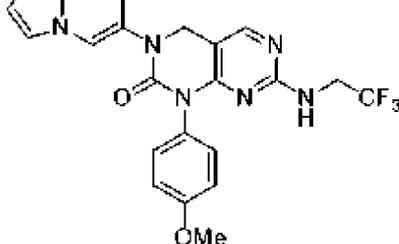
111		204	
112		205	
113		206	
114		207	
115		208	
116		209	

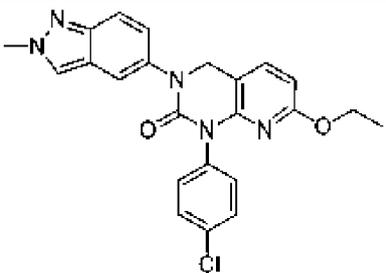
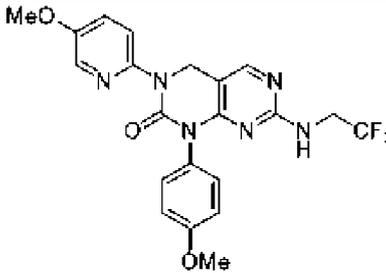
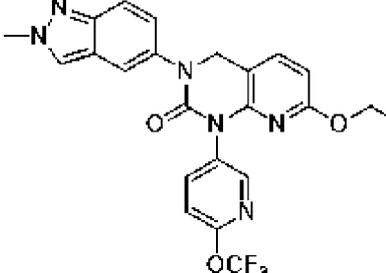
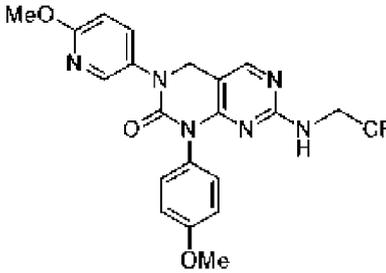
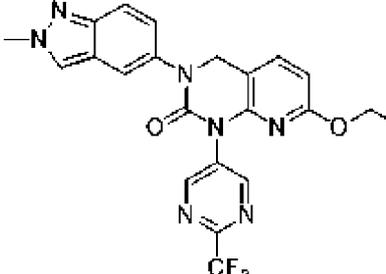
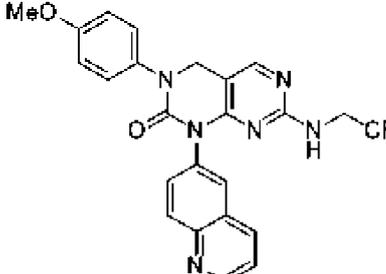
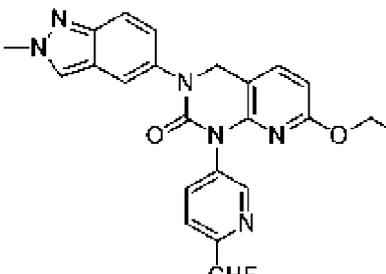
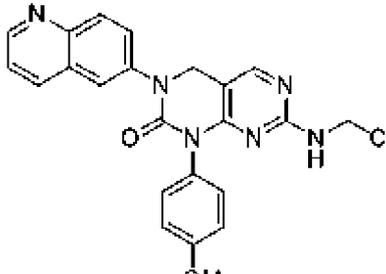
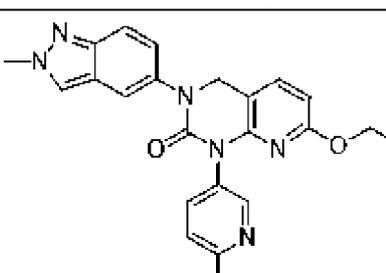
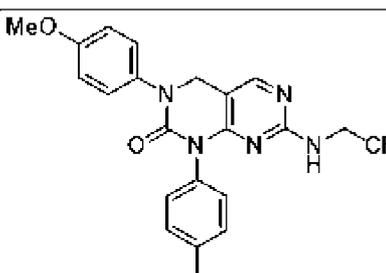
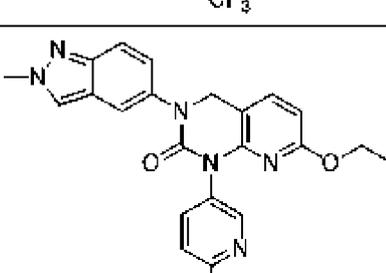
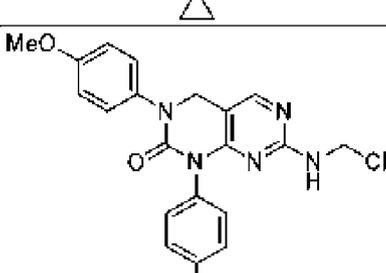
117		210	
118		211	
119		212	
120		213	
121		214	
122		215	

123		216	
124		217	
125		218	
126		219	
127		220	

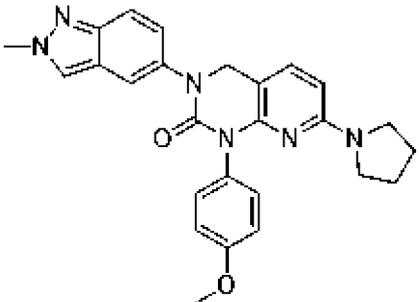
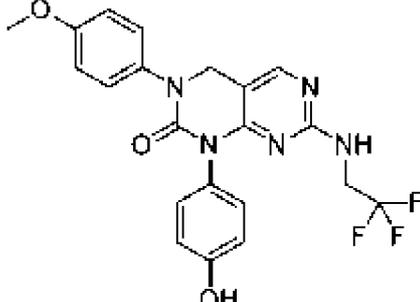
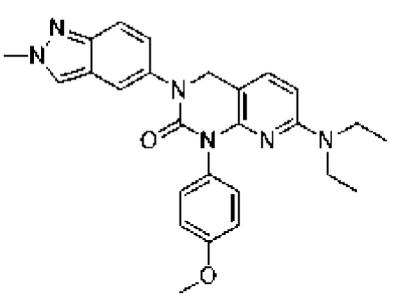
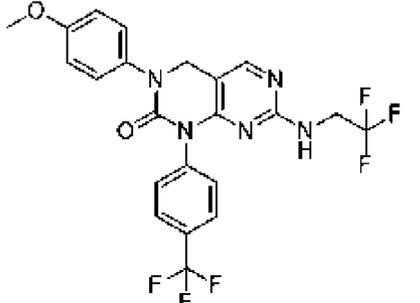
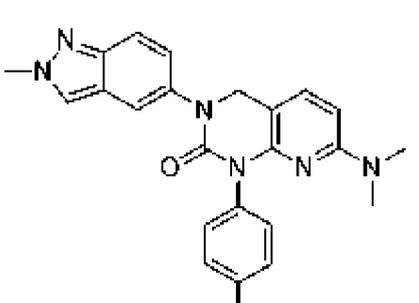
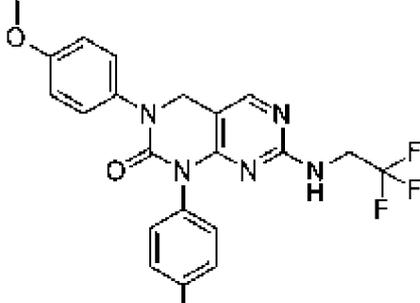
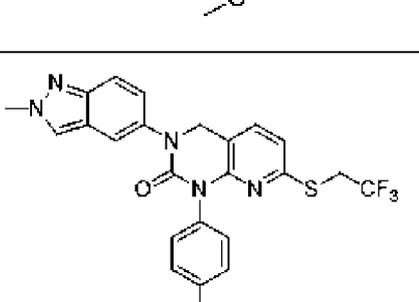
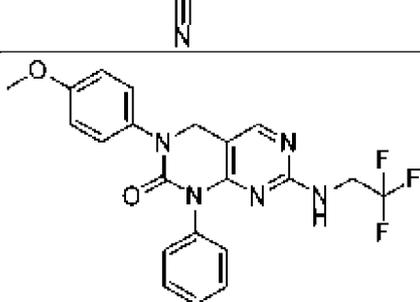
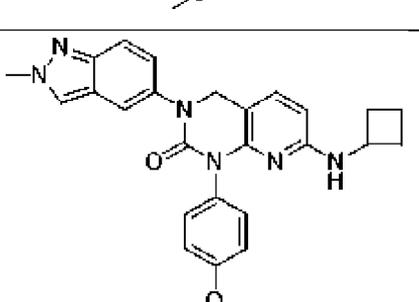
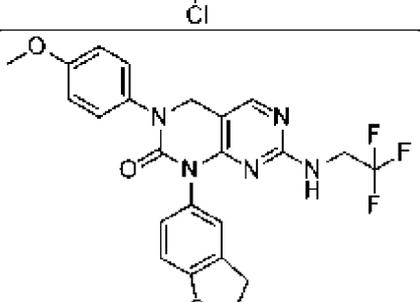
128		221	
129		222	
130		223	
131		224	
132		225	

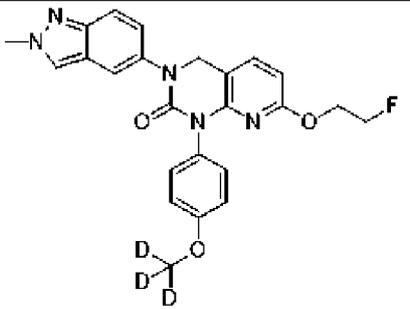
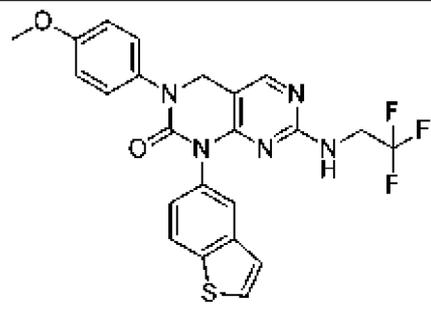
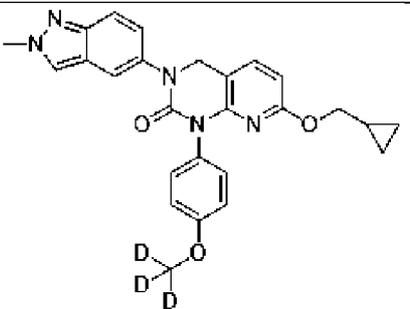
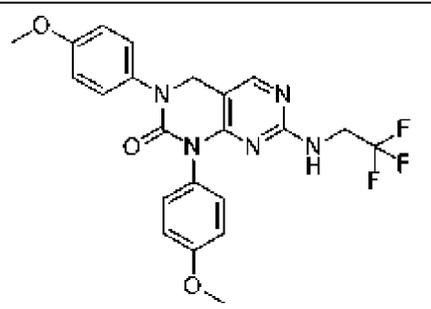
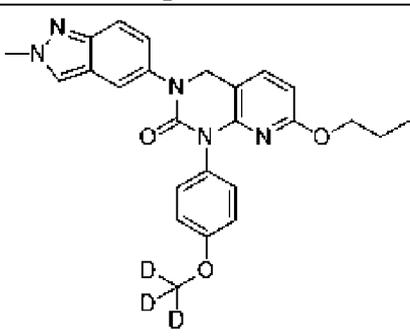
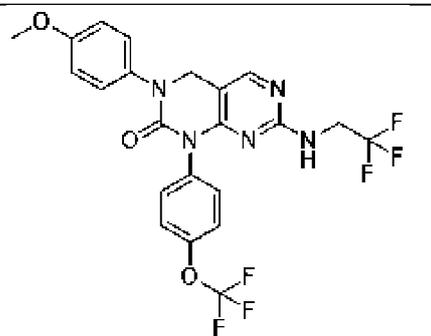
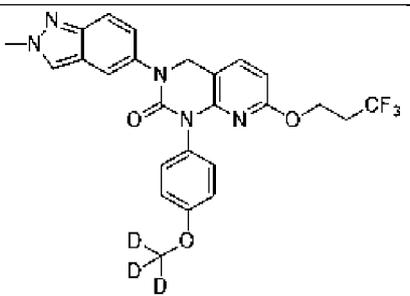
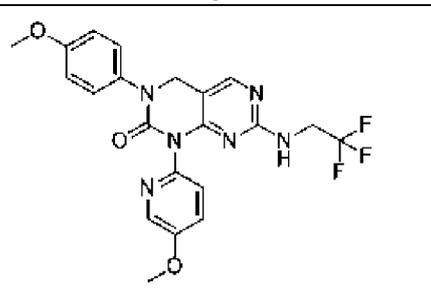
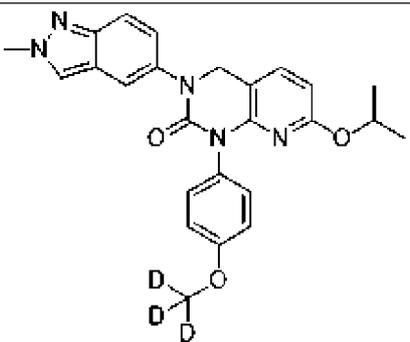
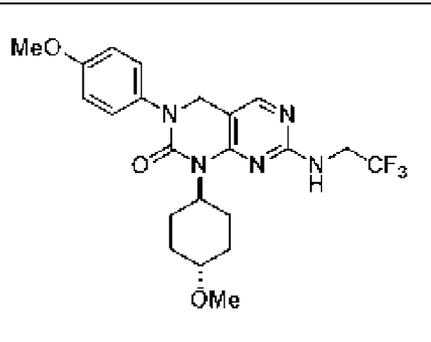
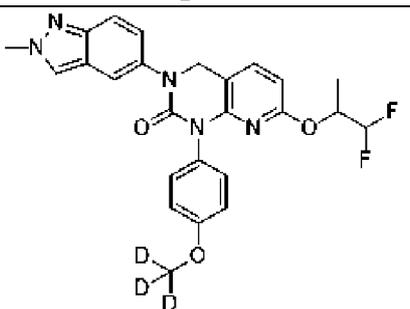
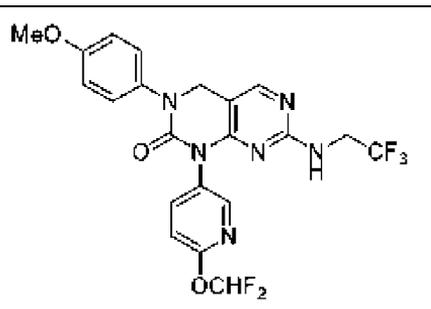
133		226	
135		227	
136		228	
137		229	
138		230	
139		231	

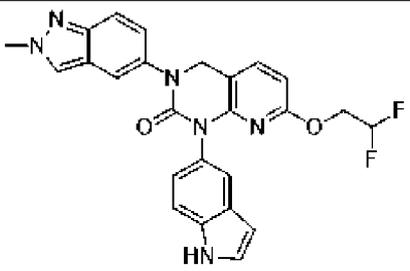
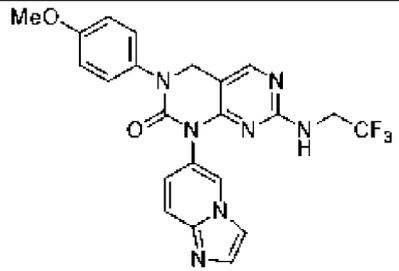
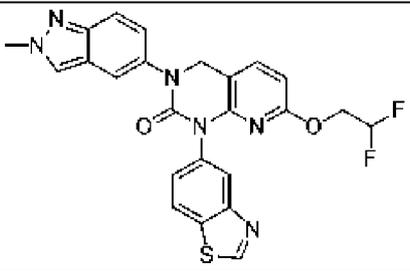
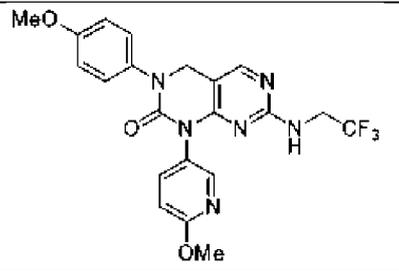
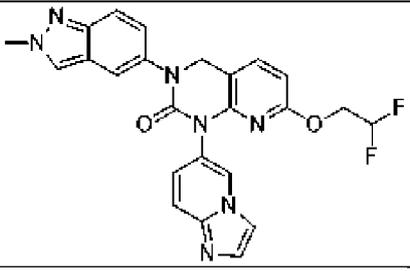
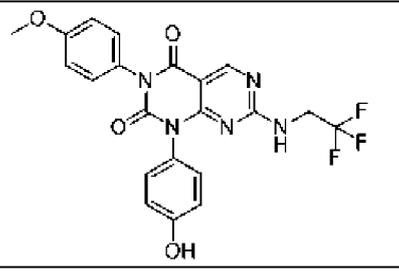
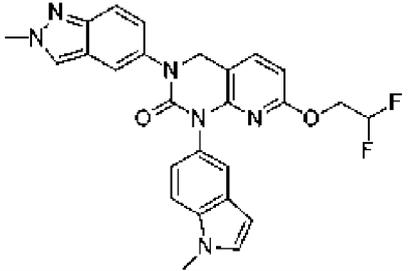
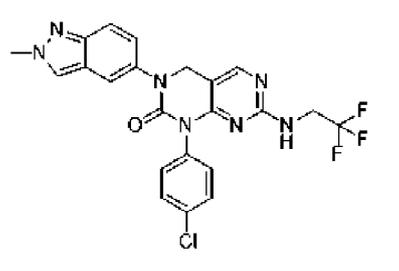
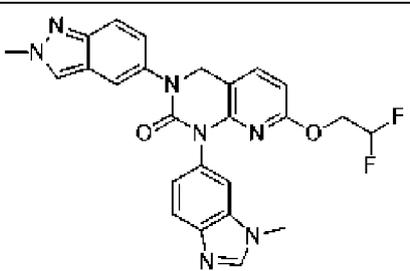
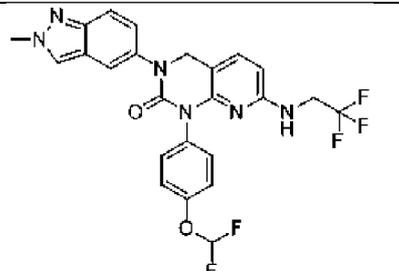
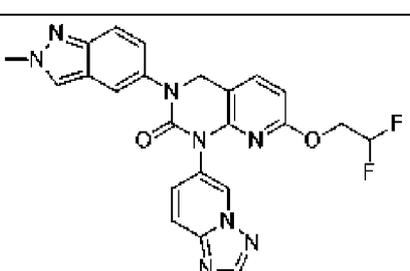
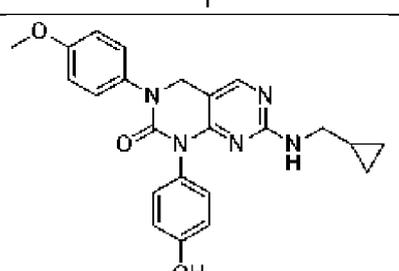
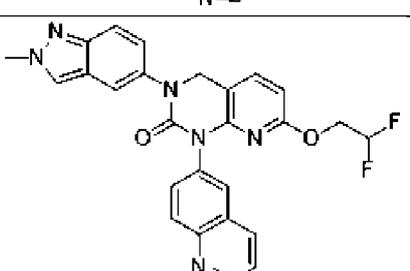
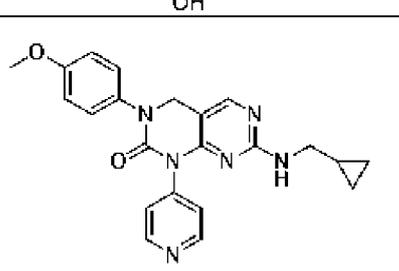
140		232	
141		233	
142		234	
143		235	
144		236	
145		237	

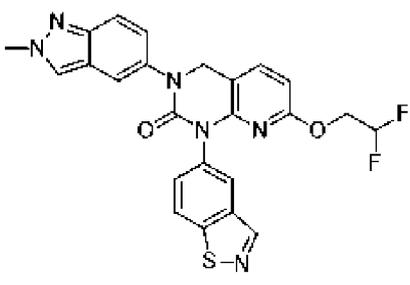
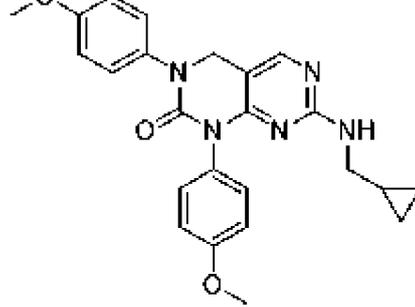
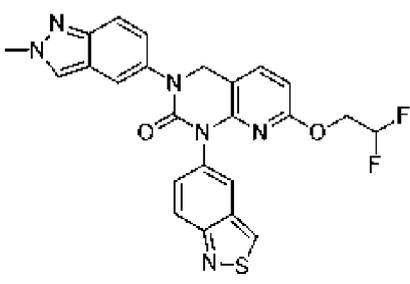
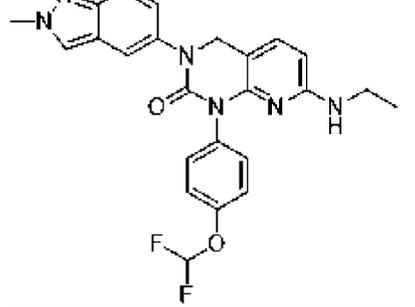
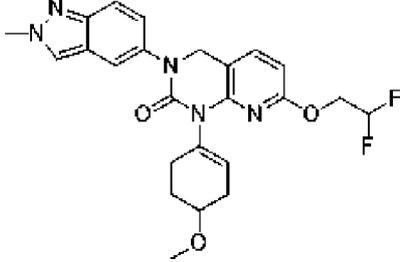
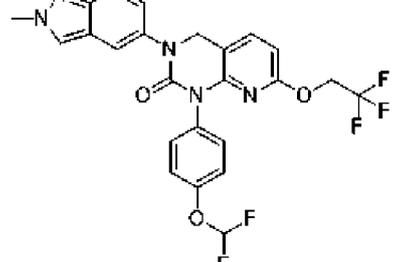
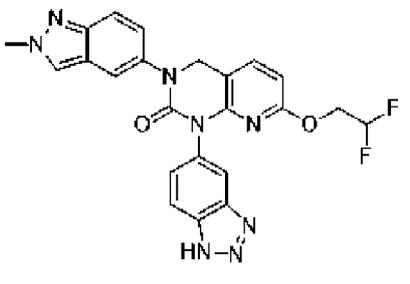
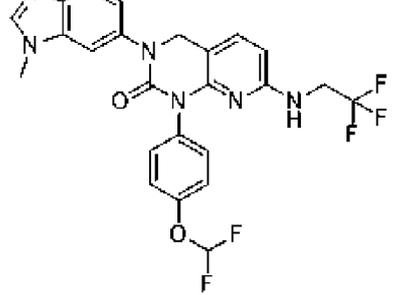
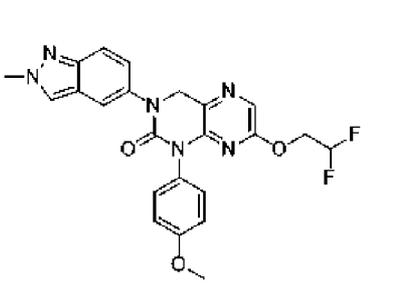
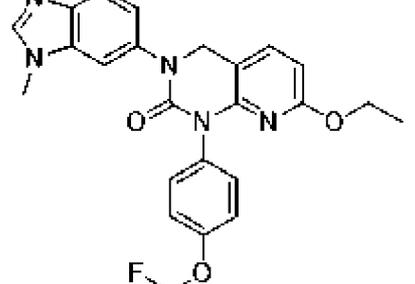
146		238	
147		239	
148		240	
149		241	
150		242	
151		243	

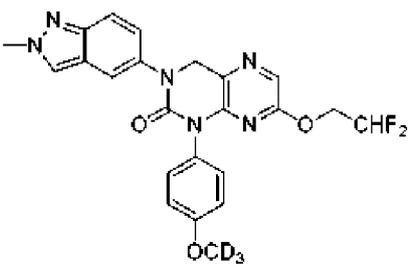
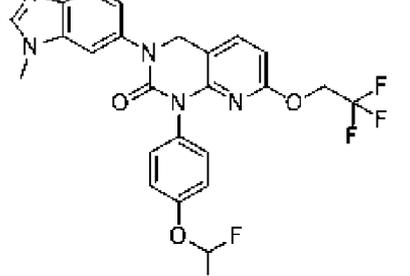
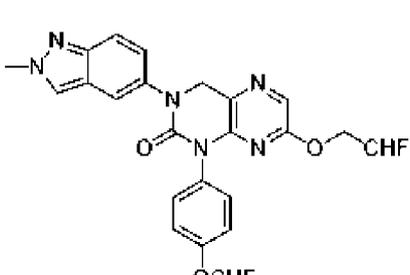
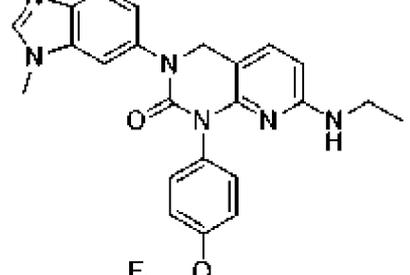
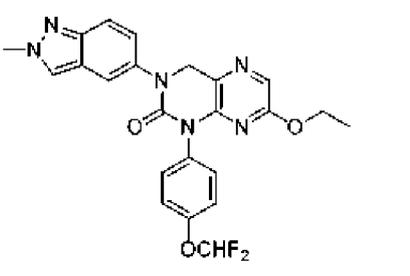
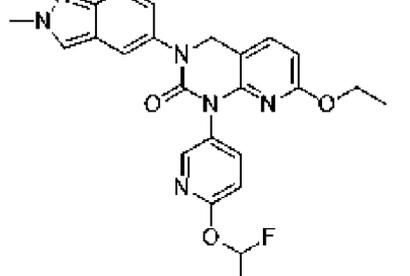
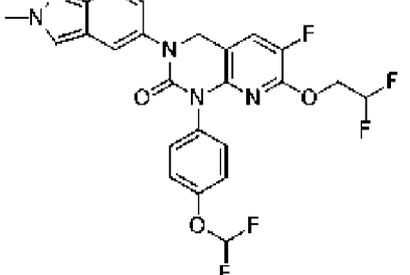
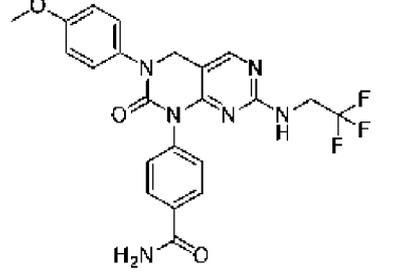
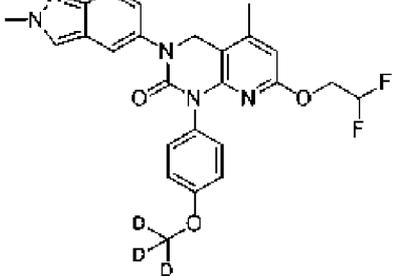
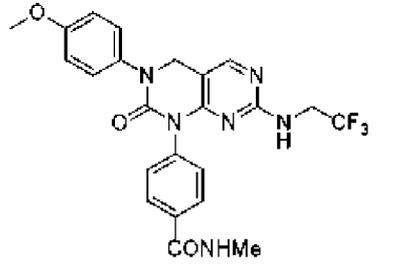
152		244	
153		245	
154		246	
155		247	
157		248	

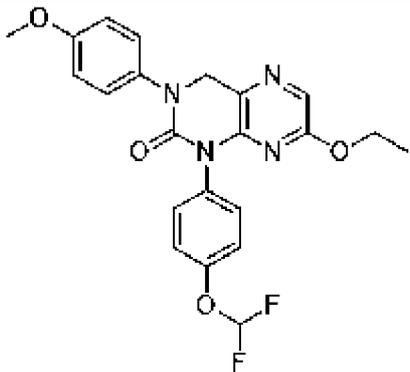
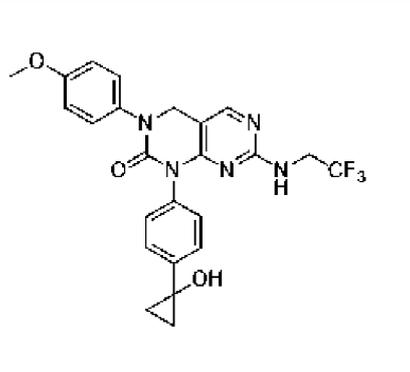
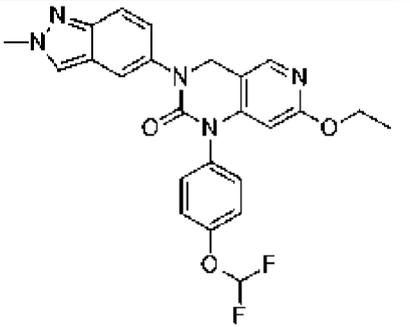
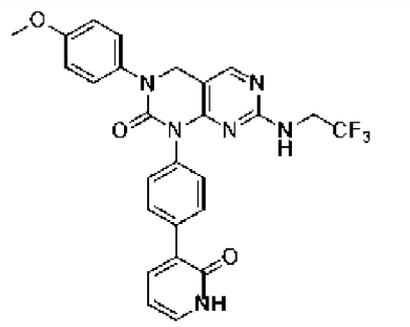
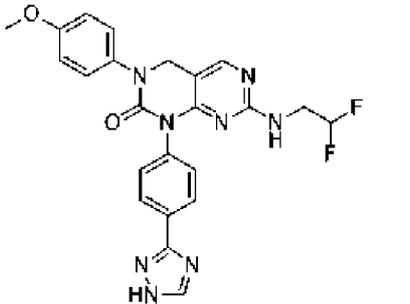
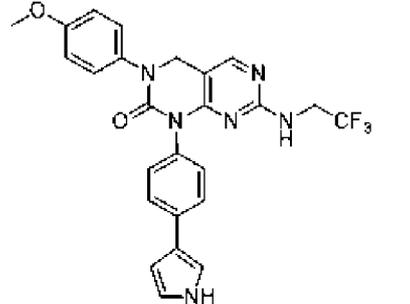
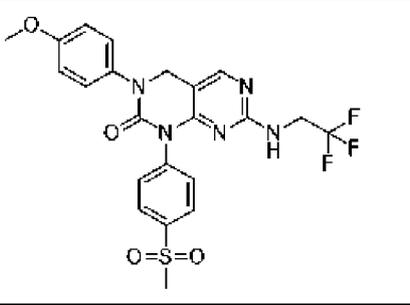
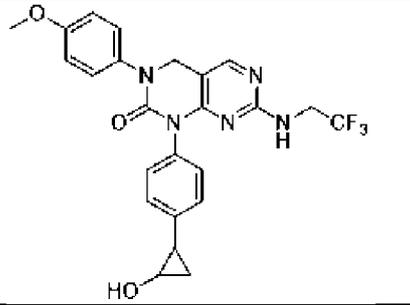
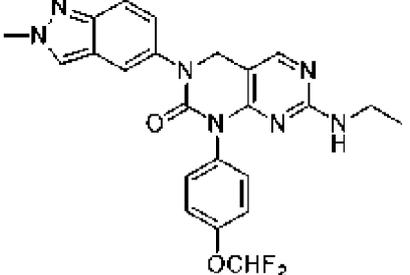
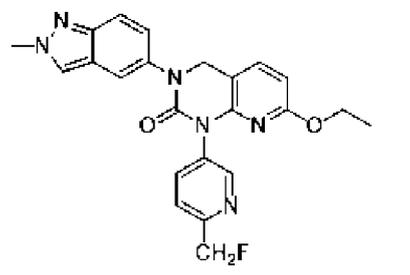
158		249	
159		250	
160		251	
161		252	
162		253	

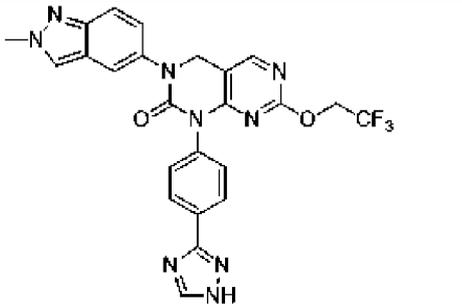
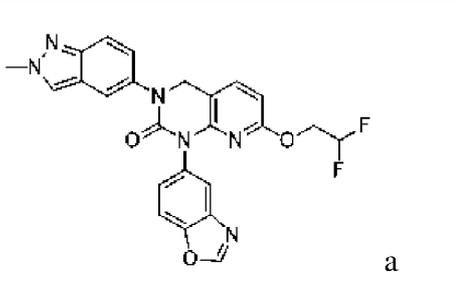
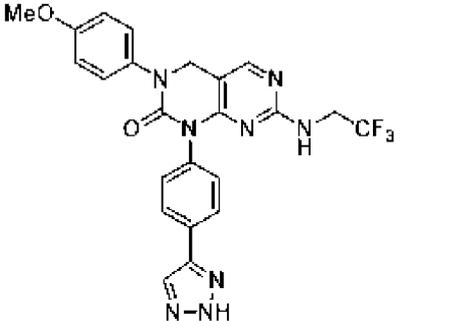
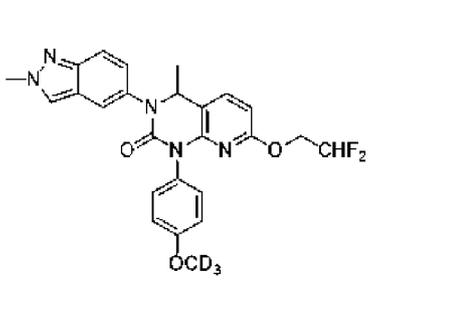
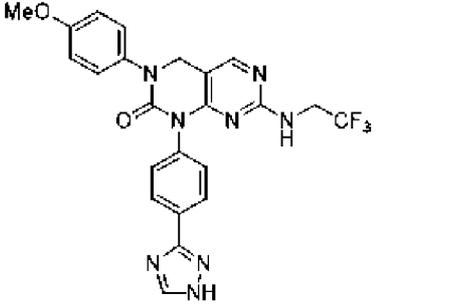
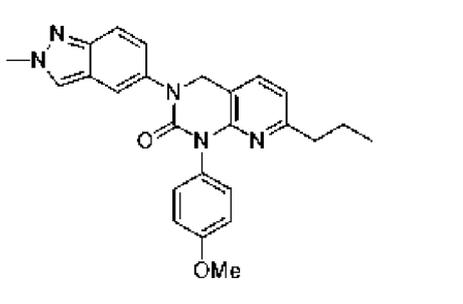
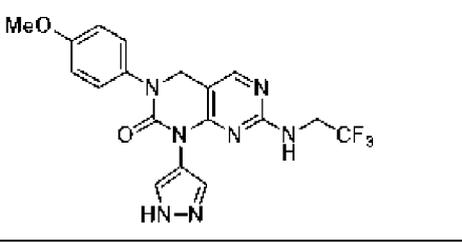
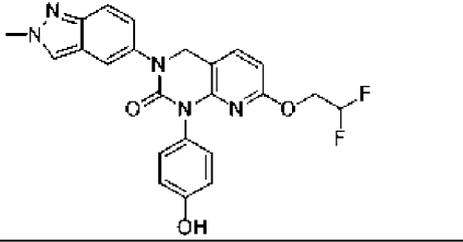
163		254	
164		255	
165		256	
166		257	
167		258	
168		259	

169		260	
170		261	
171		262	
172		263	
173		264	
174		265	
175		266	

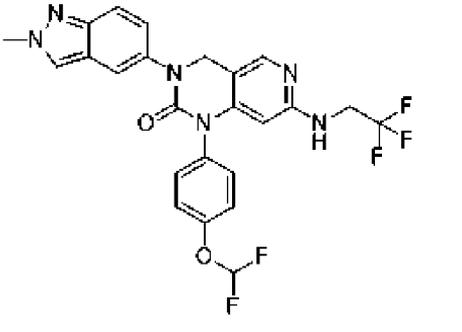
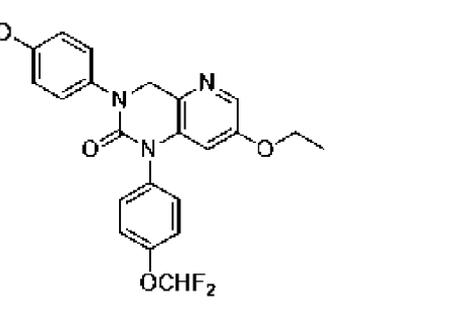
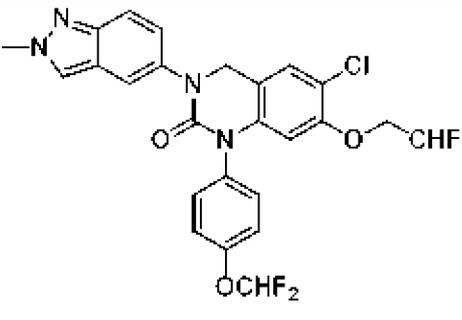
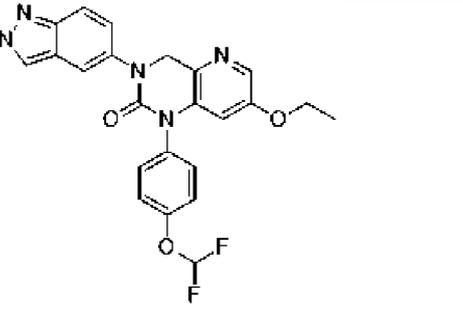
176		267	
177		269	
178		270	
179		271	
180		272	

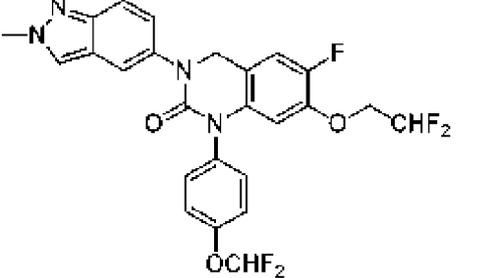
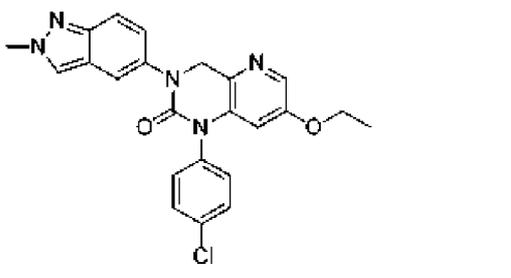
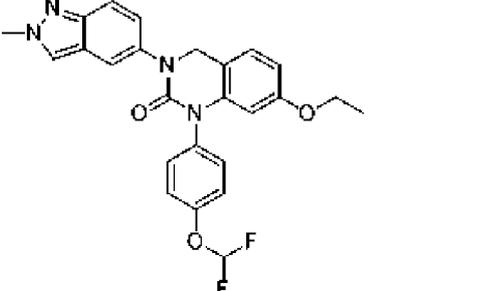
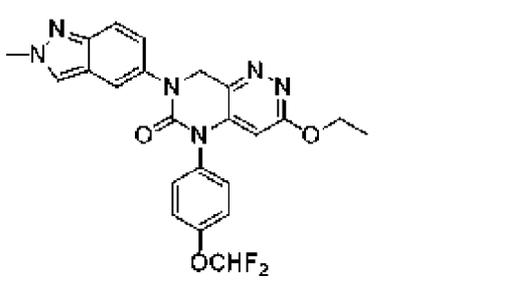
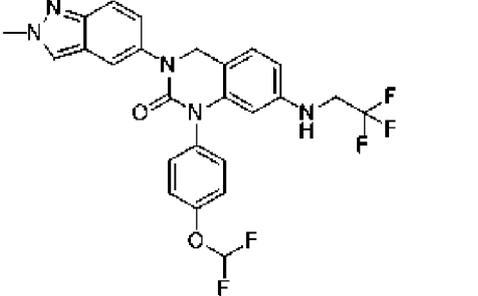
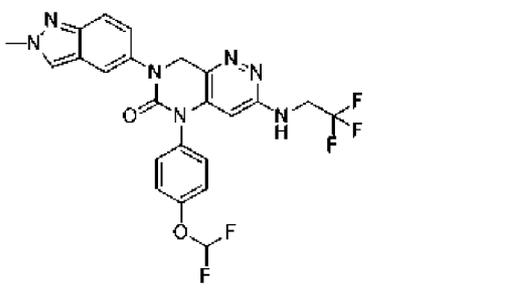
181		273	
182		274	
183		275	
184		276	
185		277	

186		278	
187		279	
188		280	
189		281	
190		282	

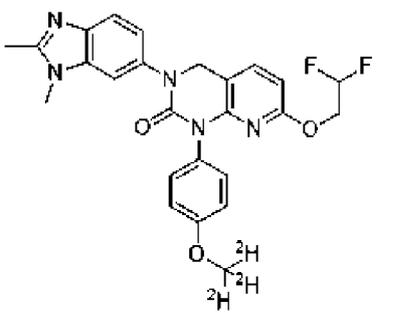
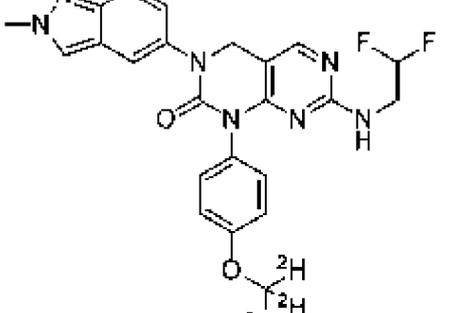
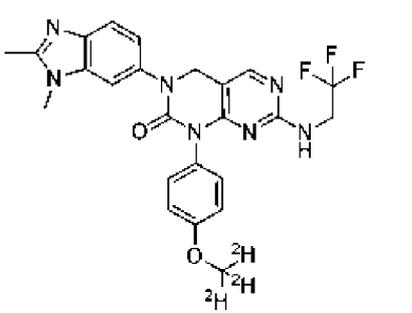
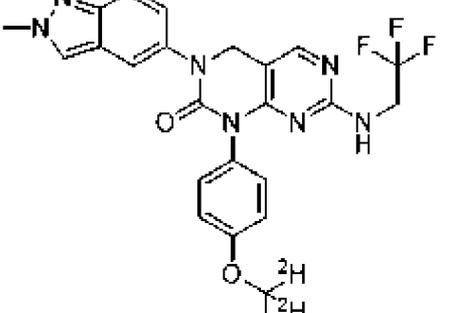
191		283	 <p style="text-align: right;">a</p>
192		286	
193		294	
194		295	

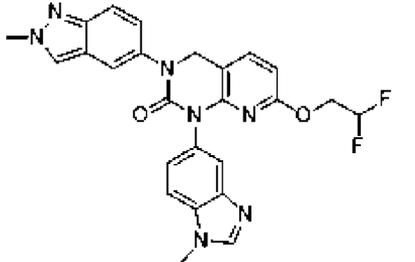
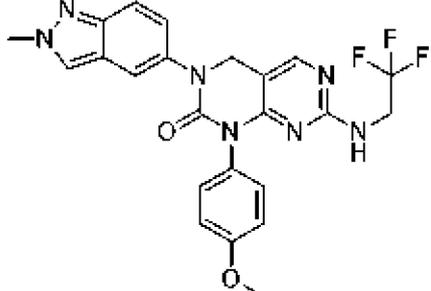
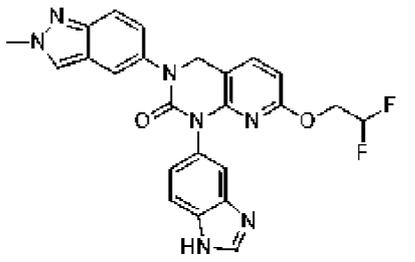
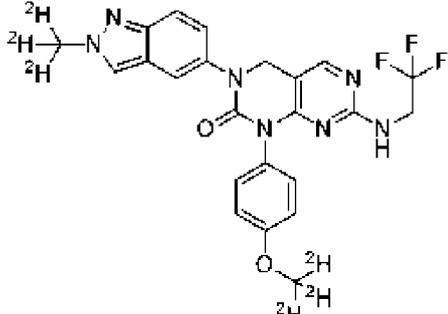
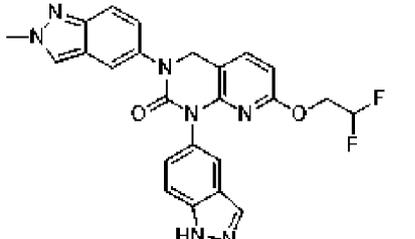
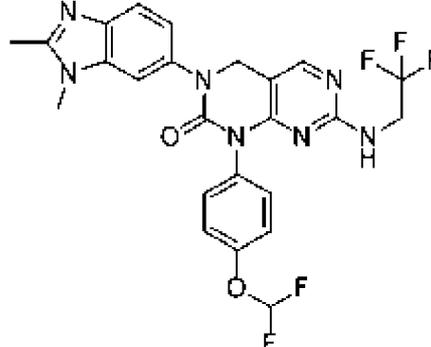
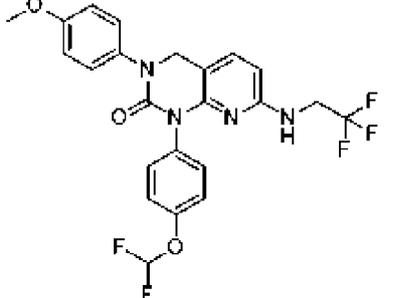
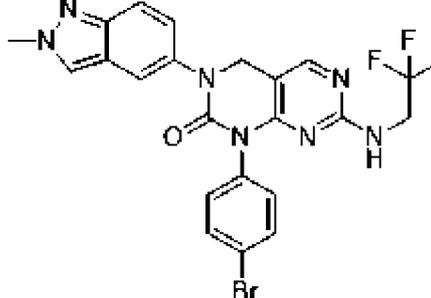
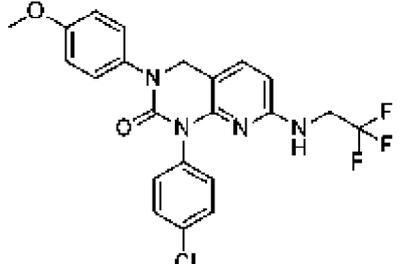
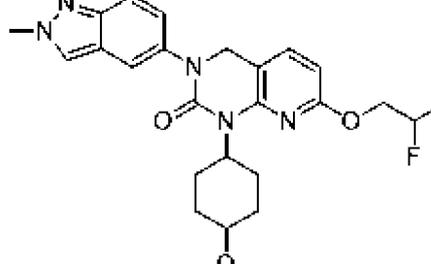
[00153] Таблица 2: Примеры соединений формулы II

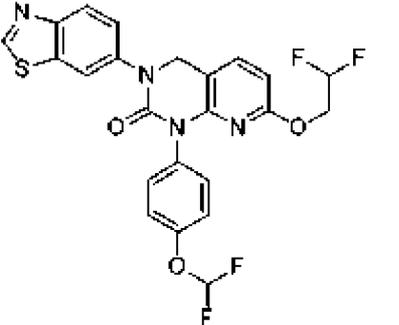
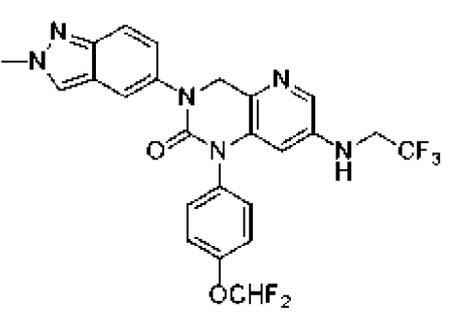
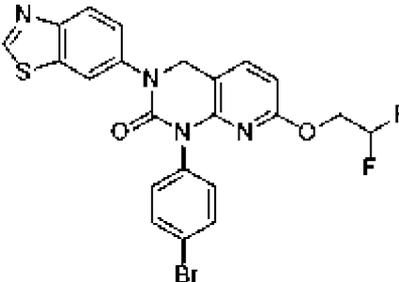
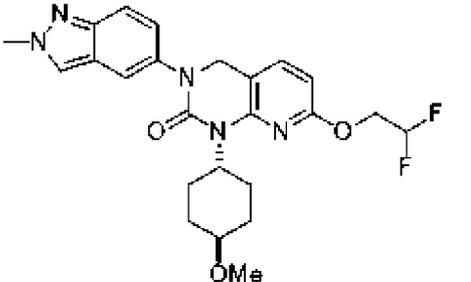
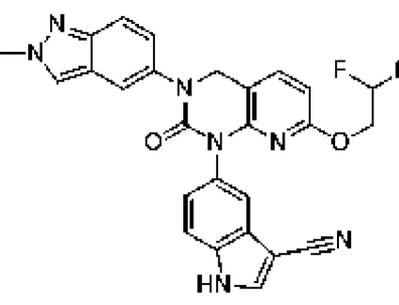
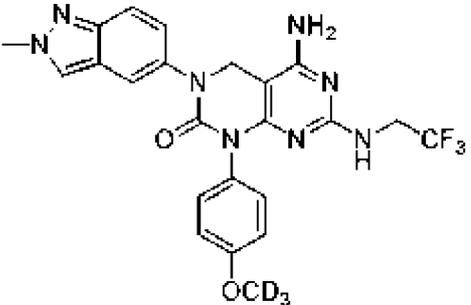
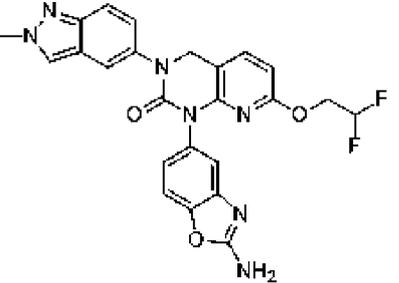
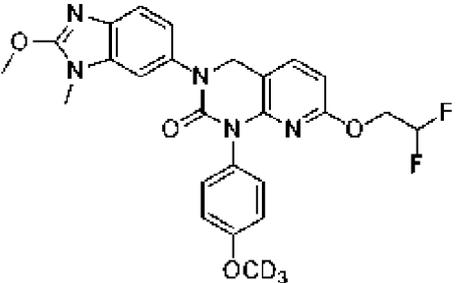
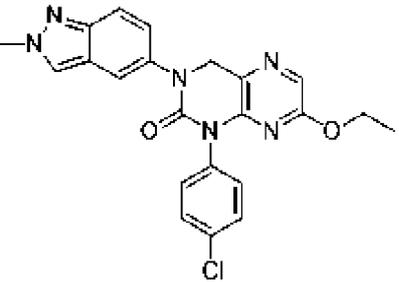
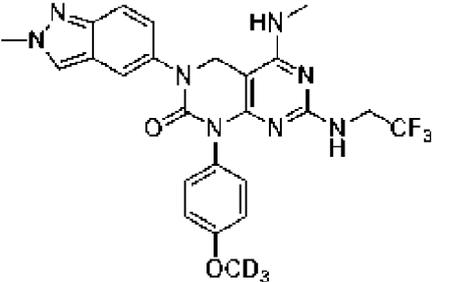
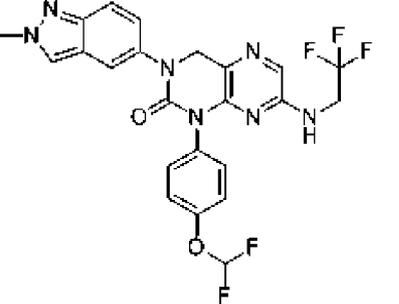
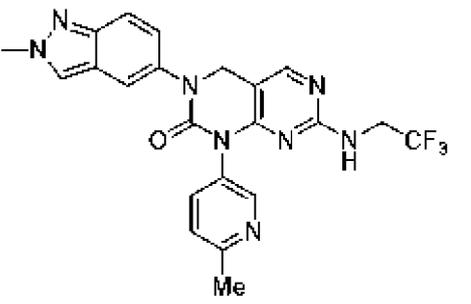
268		289	
284		290	

285		291	
287		292	
288		293	

[00154] Таблица 3: Примеры соединений формулы I и формулы II

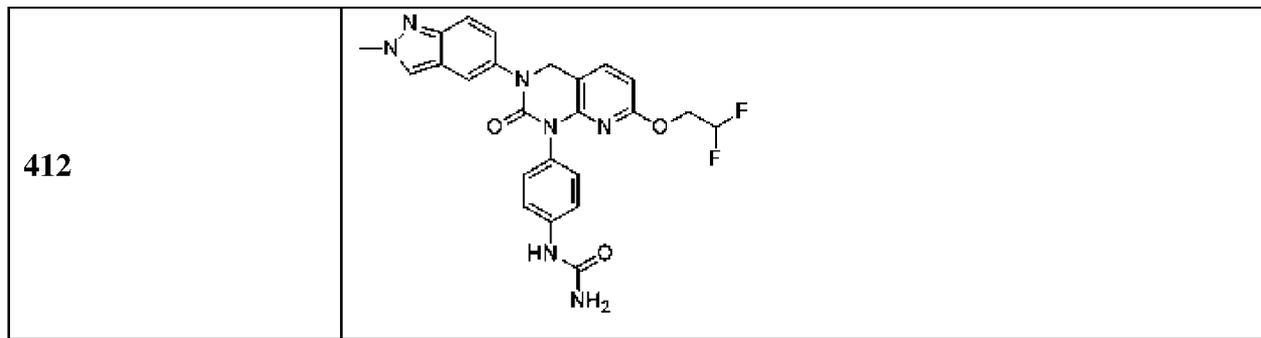
Пример	Структура	Пример	Структура
401		420	
402		421	

403		422	
404		423	
405		424	
406		425	
407		427	

408		428	
409		429	
410		430	
411		431	
413		432	
414		433	

415		434	
416		435	
417		436	
418		437	
419		438	

[00155] Таблица 4: Пример соединения формулы I



### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

[00156] В описании также представлена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество одного или более соединений формулы I, формулы II или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера и/или изотополога в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит, в соответствии с принятой практикой составления фармацевтических рецептов, один или более дополнительных терапевтических агентов, фармацевтически приемлемые наполнители, разбавители, адъюванты, стабилизаторы, эмульгаторы, консерванты, красители, буферы, ароматизаторы.

[00157] В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция включает соединение, выбранное из соединений, представленных в таблицах 1 и 2, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, таутомер и/или изотополог, а также фармацевтически приемлемый носитель.

[00158] Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению готовят в виде лекарственного состава, дозируют и вводят способом, совместимым с надлежащей медицинской практикой. Факторы, которые следует учитывать в этом контексте, включают конкретное заболевание, подлежащее лечению, конкретного субъекта, подлежащего лечению, клиническое состояние субъекта, причину расстройства, место доставки агента, способ введения, график введения и другие факторы, известные практикующим врачам.

[00159] Вводимое «терапевтически эффективное количество» соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера и/или изотополога) регулируют, исходя из таких соображений, и оно представляет собой минимальное количество, необходимое для оказания цитотоксического действия на рак или для ингибирования активности МАР2А, или того и другого. Такое количество может быть ниже токсичного количества для нормальных клеток или субъекта в целом. Как правило, вводимое начальное терапевтически эффективное количество соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) по настоящему изобретению находится в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 200 мг/кг или от примерно 0,1 до примерно 20 мг/кг веса тела пациента в сутки с типичным начальным диапазоном от примерно 0,3 до примерно 15 мг/кг/сутки. Дозированные лекарственные формы для перорального введения, такие как таблетки и капсулы, могут содержать от

примерно 1 мг до примерно 1000 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) по настоящему изобретению. В другом варианте осуществления такие лекарственные формы содержат от примерно 50 мг до примерно 500 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) по настоящему изобретению. В еще одном варианте осуществления такие лекарственные формы содержат от примерно 25 мг до примерно 200 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) по настоящему изобретению. В еще одном варианте осуществления такие лекарственные формы содержат от примерно 10 мг до примерно 100 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) по настоящему изобретению. В следующем варианте осуществления такие дозированные формы содержат от примерно 5 мг до примерно 50 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) по настоящему изобретению.

[00160] Композиции по изобретению можно вводить перорально, местно, парентерально, путем ингаляции или с помощью спрея или ректально в виде дозированных лекарственных форм. В контексте настоящего описания термин «парентеральный» включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратеральные инъекции или инфузии.

[00161] Подходящие пероральные композиции по настоящему изобретению включают без ограничения таблетки, пастилки, лепешки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры.

[00162] В другом аспекте также охвачены фармацевтические композиции, подходящие для единичных дозированных форм, которые содержат соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемый стереоизомер, соль или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

[00163] Композиции по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций. Например, жидкие составы соединений по изобретению содержат один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, которые позволяют получать фармацевтически приятные на вкус препараты ингибитора МАТ2А.

[00164] В случае композиций для таблеток, соединение по настоящему изобретению используется для производства таблеток в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми наполнителями. Примеры таких наполнителей включают без ограничения инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, например крахмал, желатин или гуммиарабик, и лубриканты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или они могут быть

покрыты известными способами нанесения покрытия для замедления распада и обеспечения абсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, для обеспечения длительного терапевтического действия в течение желаемого периода времени. Например, можно использовать замедлители действия, такие как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

[00165] Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[00166] В случае водных суспензий, соединение по настоящему изобретению смешивают с наполнителями, подходящими для поддержания стабильной суспензии. Примерами таких наполнителей являются, без ограничения, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидропропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик.

[00167] Пероральные суспензии также могут содержать диспергирующие или смачивающие агенты, такие как встречающийся в природе фосфатид, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такими как моноолеат полиоксиэтилен сорбита, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например моноолеат полиэтилен сорбитана. Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов, например этил или n-пропил-p-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

[00168] Масляные суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования соединения по настоящему изобретению в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт.

[00169] Подсластители, такие как указанные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для получения приятных на вкус пероральных препаратов. Для сохранения активности таких композиций может быть добавлен антиоксидант, такой как аскорбиновая кислота.

[00170] В диспергируемых порошках и гранулах, подходящих для приготовления водной суспензии путем добавления воды, соединение по настоящему изобретению находится в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим

агентом и одним или более консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов уже упомянуты выше. Также могут присутствовать дополнительные наполнители, например подсластители, ароматизаторы и красители.

[00171] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут быть в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может быть растительным маслом, например оливковым маслом или арахисовым маслом, или минеральным маслом, например жидким парафином, или их смесями. Подходящими эмульгирующими агентами могут быть природные камеди, например гуммиарабик или трагакантовая камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, например соевые бобы, лецитин и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гексита, ангидриды, например моноолеат сорбитана, и продукты реакции конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтиленсорбитана моноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители и ароматизаторы.

[00172] Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, например глицерином, пропиленгликолем, сорбитолом или сахарозой. Такие составы также могут содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизаторы и красители. Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильных инъекций, водной суспензии или масляной суспензии. Эта суспензия может быть приготовлена в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, упомянутых выше. Стерильный препарат для инъекций также может быть стерильным раствором или суспензией для инъекций в нетоксичном исходно приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым носителям и растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используются стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Помимо этого, при приготовлении инъекционных препаратов также применимы жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00173] Соединения общей формулы I или II также можно вводить в виде суппозиторий для ректального введения лекарственного вещества. Эти композиции могут быть приготовлены путем смешивания лекарственного вещества с подходящим нераздражающим наполнителем, который является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и поэтому будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного вещества. Такими материалами являются масло какао бобов и полиэтиленгликоли.

[00174] Композиции для парентерального введения вводят в стерильной среде. В зависимости от используемого носителя и концентрации лекарственного вещества в составе, парентеральный состав может быть либо суспензией, либо раствором,

содержащим растворенное лекарственное вещество. К парентеральным композициям также можно добавлять адъюванты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные агенты.

### **СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

[00175] Фермент MAT2A катализирует в клетках синтез S-аденозилметионина (SAM) из метионина и АТФ. Соответственно, в другом варианте осуществления настоящего изобретения предоставлен способ ингибирования в клетке синтеза SAM, включающий введение в клетку эффективного количества соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера и/или изотополога. В других вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлен способ ингибирования в клетке синтеза SAM, включающий введение в клетку эффективного количества по меньшей мере одного соединения, представленного в настоящем описании, или фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера и/или изотополога. В некоторых вариантах осуществления клетка находится в организме субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или формулы II используется для идентификации других соединений, которые являются ингибиторами MAT2A, например, в конкурентном анализе связывания с MAT2A или ингибирования продуцирования SAM. Связывание с MAT2A или ингибирование продуцирования SAM тестируемым соединением, имеющим детектируемую метку, можно измерить в присутствии немеченого соединения по настоящему изобретению и без него.

[00176] Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака у страдающего им субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения-ингибитора MAT2A, представленного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MAT2A представляет собой соединение формулы I или II или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, таутомер и/или изотополог. В варианте осуществления, необязательно в комбинации с любым другим вариантом осуществления, субъектом является млекопитающее, такое как человек.

[00177] В одном из вариантов осуществления рак представляет собой рак с удаленным МТАР. В некоторых вариантах осуществления рак является раком, выбранным из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, рака кишечника, такого как карцинома прямой кишки, карцинома толстой кишки, семейная аденоматозная полипозная карцинома и наследственный неполипозный колоректальный рак, карциномы пищевода, карциномы губ, карциномы гортани, карциномы гипофаринкса, карциномы языка, карциномы слюнной железы, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, карциномы почки, карциномы паренхимы почки, карциномы яичников, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, хориокарциномы, карциномы поджелудочной железы, карциномы предстательной железы, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы молочной железы, карциномы мочевыводящих путей, меланомы, опухолей головного мозга, рака головы и шеи, лимфомы, острого

лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфобластного лейкоза (CLL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого (SCLC), немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), множественной миеломы (MM), базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы хориоидеи, семиномы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмоцитомы.

[00178] В других вариантах осуществления рак выбирают из рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, бронхиолоальвеолярного рака легкого, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы и шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, желудочного рака, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, рака маточных труб, рака эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, рака простаты, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, мезотелиомы, гепатоцеллюлярного рака, рака желчевыводящих путей, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, новообразований центральной нервной системы (ЦНС), опухолей оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга, мультиформной глиобластомы, астроцитомы, шванномы, эпендимомы, медуллобластомы, менингиомы, плоскоклеточной карциномы, аденомы гипофиза, включая резистентные и/или рефрактерные версии любых из вышеупомянутых раковых заболеваний и комбинации одного или более из вышеуказанных раковых заболеваний.

[00179] В некоторых вариантах осуществления изобретения рак выбирают из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, рака легкого, желудочного рака, рака пищевода, карциномы мочевого пузыря, рака мозга, рака головы и шеи, меланомы и рака молочной железы.

[00180] В других вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого и плоскоклеточный рак легкого.

[00181] В других вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой тройной негативный рак молочной железы (TNBC).

[00182] В других вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой опухоль головного мозга, выбранную из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы.

[00183] В других вариантах осуществления рак представляет собой лимфому,

выбранную из группы, состоящей из лимфомы из мантийных клеток, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых (ATLL). В контексте настоящего описания выражение «Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых» относится к редкой и часто агрессивной Т-клеточной лимфоме, которая может быть обнаружена в крови (лейкоз), лимфатических узлах (лимфома), коже или во многих областях тела.

[00184] Как в общем виде описано выше, метилтиоаденозинфосфорилаза (МТАР) представляет собой фермент, который встречается во всех нормальных тканях и который катализирует превращение метилтиоаденозина (МТА) в аденин и 5-метилтиорибозо-1-фосфат. Аденин используется для образования аденозинмонофосфата, а 5-метилтиорибозо-1-фосфат превращается в метионин и формиат. Благодаря этому пути реутилизации МТА может служить альтернативным источником пурина, когда синтез пурина *de novo* заблокирован, например, антиметаболитами, такими как L-аланозин. Многие злокачественные клетки человека и мышцы лишены активности МТАР. Дефицит МТАР обнаруживается не только в клетках культуры тканей, но также при первичных лейкозах, глиомах, меланомах, раке поджелудочной железы, немелкоклеточном раке легкого (NSCLC), раке мочевого пузыря, астроцитомах, остеосаркомах, раке головы и шеи, миксоидных хондросаркомах, раке яичников, раке эндометрия, раке молочной железы, саркоме мягких тканей, неходжкинской лимфоме и мезотелиомах. Например, пролиферация раковых клеток, которые являются нулевыми по МТАР, т.е. с удаленным МТАР, ингибируется путем подавления экспрессии MAT2A с помощью shRNA, что было подтверждено использованием низкомолекулярных ингибиторов MAT2A (см. K. Marjon et al., Cell Reports 15 (2016) 574-587, включенную в настоящее описание в виде ссылки). Рак с нулевым МТАР или с удаленным МТАР представляет собой рак, при котором ген МТАР был удален, потерян или иным образом деактивирован, или рак, при котором белок МТАР имеет пониженную или нарушенную функцию или пониженное присутствие.

[00185] Соответственно, в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения рака у субъекта, у которого рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии МТАР или отсутствием гена МТАР, или пониженной функцией белка МТАР по сравнению с раком, в котором ген и/или белок присутствует и полностью функционирует, или по сравнению с раком с геном МТАР дикого типа. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера.

[00186] В другом варианте осуществления представлен способ лечения у субъекта рака с удаленным МТАР, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы I, формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера и/или изотополога. В одном из вариантов осуществления рак с удаленным МТАР выбирают из лейкемии, глиомы, меланомы, рака поджелудочной

железы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), рака мочевого пузыря, астроцитомы, остеосаркомы, рака головы и шеи, миксоидной хондросаркомы, рака яичников, рака эндометрия, рака молочной железы, саркомы мягких тканей, лимфомы и мезотелиомы.

[00187] В одном из вариантов осуществления рак с удаленным МТАР представляет собой рак поджелудочной железы. В другом варианте осуществления рак с удаленным МТАР выбирают из рака мочевого пузыря, меланомы, рака мозга, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака печени, рака пищевода, желудочного рака, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака почки, рака толстой кишки, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), острого лимфобластного лейкоза (ALL), лимфомы из мантийных клеток (MCL), мультиформной глиобластомы (GBM) и немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

[00188] Геномный анализ МТАР-нулевых клеточных линий показал, что клеточные линии, содержащие мутацию KRAS или мутацию p53, являются чувствительными к ингибированию МАТ2А. Соответственно, в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения рака у субъекта, где рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии МТАР или отсутствием гена МТАР, или пониженной функцией белка МТАР, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера и/или изотополога, причем указанный рак дополнительно характеризуется присутствием мутантного KRAS или мутантного p53. В одном из вариантов осуществления представлен способ лечения у субъекта рака с нулевым МТАР, имеющим мутантный KRAS или мутантный p53, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера и/или его изотополога. Например, рак является нулевым по МТАР и мутантным по KRAS, нулевым по МТАР и мутантным по p53, или любым из нулевым по МТАР, мутантным по KRAS и мутантным по p53.

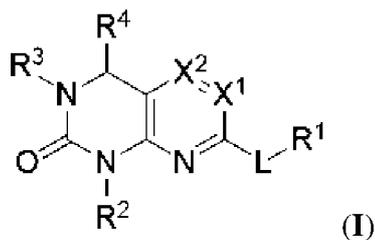
[00189] Термин «мутантный KRAS» или «мутация KRAS» относится к белку KRAS, включающему активирующую мутацию, которая изменяет нормальную функцию белка, и гену, кодирующему такой белок. Например, мутантный белок KRAS может включать единичную аминокислотную замену в положении 12 или 13. В конкретном варианте осуществления мутантный KRAS включает замену G12X или G13X, где X представляет собой любую замену аминокислоты в указанном положении. В конкретном варианте осуществления замена представляет собой G12V, G12R, G12C или G13D. В другом варианте осуществления замена представляет собой G13D. Под «мутантным p53» или «мутацией p53» подразумевается белок p53 (или ген, кодирующий указанный белок), включающий мутацию, которая ингибирует или устраняет его функцию супрессора опухоли. В одном из вариантов осуществления указанная мутация p53 представляет собой Y126\_splice, K132Q, M133K, R174fs, R175H, R196\*, C238S, C242Y, G245S, R248W, R248Q, I255T, D259V, S261\_splice, R267P, R237C, R282W, A159V или R280R. В одном из

вариантов осуществления вышеупомянутый рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, желудочный рак, рак молочной железы, рак толстой кишки или рак яичников.

[00190] В другом варианте осуществления соединения, представленные в настоящем описании, применимы в качестве лигандов для деградации белков, связанных с заболеванием. Примером этого подхода является PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimeras). PROTAC представляют собой бифункциональные молекулы, которые содержат как лигандный фрагмент, выбранный из одного из представленных в настоящем описании, который способен связываться с целевым белком, так и фрагмент, нацеленный на лигазу, такой как пептидная часть (называемая дегроном), которая распознается и полиубиквитинирована лигазой E3. Таким образом, PROTAC нековалентно связывается с целевым белком и рекрутирует лигазу E3 через дегрон, что приводит к полиубиквитинированию и деградации связанной мишени. В ряде публикаций описано доклиническое использование PROTAC в различных терапевтических областях, включая онкологию. См., например, Lu et al. *Chemistry & Biology* 22 (2015) 755-763.

#### [00191] АСПЕКТЫ

[00192] Аспект 1. Соединение формулы I:



где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^5$ ;

$X^2$  представляет собой N или  $CR^6$ , где  $X^1$  и  $X^2$  не являются одновременно N;

L представляет собой O, S, NR или связь;

R представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^1$  выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_3$ - $C_6$ -карбоцикла,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)( $C_3$ - $C_6$ -карбоцикла), и  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкенила), где

любой алкил в  $R^1$  является линейным или разветвленным,

$R^1$  является необязательно замещенным 1-6 галогенами; и

когда  $X^1$  представляет собой N,  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ , L представляет собой NR или S, R представляет собой H, и  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, то  $R^1$  является замещенным 1-6 галогенами;

или когда L представляет собой NR, то R и  $R^1$  могут быть взяты вместе в комбинации с L с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S), необязательно замещенного одним или более  $R^A$ ;

$R^2$  и  $R^3$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_6$ - $C_{10}$ -арила,  $C_3$ - $C_6$ -

карбоциклила, 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S) и 3-14-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S),

где  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо и необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $R^A$ ,  $OR^A$ , галогена,  $-N=N-R^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$ ,  $-C(O)OR^A$ ,  $-C(O)NR^A R^B$ ,  $-OC(O)R^A$  и  $-CN$ ;

$R^4$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_2-C_6$ -алкенила,  $C_2-C_6$ -алкинила, галогена, оксо,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ ;

$R^5$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_2-C_6$ -алкенила,  $C_2-C_6$ -алкинила, галогена,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ ;

$R^6$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1-C_6$ -алкила (необязательно замещенного одним или более галогенами),  $-O(C_1-C_6\text{-алкила})$  (необязательно замещенного одним или более галогенами),  $-OH$ , галогена,  $-CN$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$  и  $-NR^A R^B$ ;

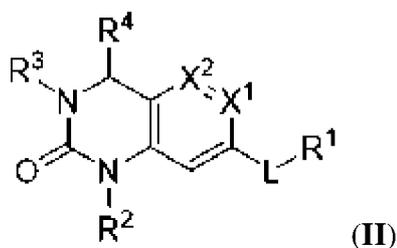
$R^A$  и  $R^B$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $-CN$ ,  $-гидрокси$ , оксо,  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_2-C_6$ -алкенила,  $C_2-C_6$ -алкинила,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_6-C_{10}\text{-арила})$ ,  $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-C(O)(C_3-C_{14}\text{-карбоциклила})$ ,  $-C_3-C_{14}$ -карбоциклила,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_{14}\text{-карбоциклила})$ ,  $C_6-C_{10}$ -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S);

где каждый алкильный, алкокси, алкенильный, алкинильный, арильный, карбоциклический, гетероциклоалкильный и гетероарильный фрагмент в  $R^A$  и  $R^B$  является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена,  $-NR'^2$  (где каждый  $R'$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_2-C_6$ -алкенила,  $C_2-C_6$ -алкинила,  $C_6-C_{10}$ -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S),  $-NHC(O)(OC_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , оксо,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-C_1-C_6\text{-алкил}(C_1-C_6\text{-алкокси})$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $C_1-C_6$ -алкила,  $-C(O)C_1-C_6\text{-алкила}$ ,  $-OC_1-C_6\text{-алкила}$ ,  $-Si(C_1-C_6\text{-алкил})_3$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $C_6-C_{10}$ -арила,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_6-C_{10}\text{-арила})$ , 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S) и  $-O(C_6-C_{14}\text{-арила})$ , где каждый алкил, алкенил, арил и гетероциклоалкил является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси,  $-OC_1-C_6\text{-алкила}$ , галогена,  $-NH_2$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NH_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $CN$  и оксо,

$R^C$  и  $R^D$  каждый независимо выбирают из H и  $C_1-C_6$ -алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00193] Аспект 2. Соединение формулы II:



где

$X^1$  представляет собой N, и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ , или  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ ,  $X^1$  и  $X^2$  оба представляют собой N, или  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ ;

L представляет собой O, S, NR или связь;

R представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^1$  выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_3$ - $C_6$ -карбоцикла,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_6\text{-карбоцикла})$  и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_6\text{-циклоалкенила})$ , где

любой алкил в  $R^1$  является линейным или разветвленным,

$R^1$  является необязательно замещенным 1-6 галогенами;

или когда L представляет собой NR, то R и  $R^1$  могут быть взяты вместе в комбинации с L с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S), необязательно замещенного одним или более  $R^A$ ;

$R^2$  и  $R^3$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_6$ - $C_{10}$ -арила,  $C_3$ - $C_6$ -карбоцикла, 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S) и 3-14-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S),

где  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо и необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $R^A$ ,  $OR^A$ , галогена,  $-N=N-R^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$ ,  $-C(O)OR^A$ ,  $-C(O)NR^A R^B$ ,  $-OC(O)R^A$  и  $-CN$ ;

$R^4$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила, галогена, оксо,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ ;

$R^5$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила, галогена,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ ;

$R^6$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила (необязательно замещенного одним или более галогенами),  $-O(C_1-C_6\text{-алкила})$  (необязательно замещенного одним или более галогенами),  $-OH$ , галогена,  $-CN$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$  и  $-NR^A R^B$ ;

$R^A$  и  $R^B$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $-CN$ ,  $-OH$ , оксо,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_6-C_{10}\text{-арила})$ ,  $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-C(O)(C_3-C_{14}\text{-карбоцикла})$ ,  $-C_3-C_{14}\text{-карбоцикла}$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_{14}\text{-карбоцикла})$ ,  $C_6-C_{10}$ -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-

4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S);

где каждый алкильный, алкокси, алкенильный, алкинильный, арильный, карбоциклический, гетероциклоалкильный и гетероарильный фрагмент в  $R^A$  и  $R^B$  является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксидной, галогенной,  $-NR'_2$  (где каждый  $R'$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила,  $C_6$ - $C_{10}$ -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарил независимо выбирают из N, O и S),  $-NHC(O)(OC_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , оксо-,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-C_1-C_6\text{-алкил}(C_1-C_6\text{-алкокси})$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $C_1-C_6\text{-алкила}$ ,  $-C(O)C_1-C_6\text{-алкила}$ ,  $-OC_1-C_6\text{-алкила}$ ,  $-Si(C_1-C_6\text{-алкил})_3$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $C_6-C_{10}\text{-арила}$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_6-C_{10}\text{-арила})$ , 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S) и  $-O(C_6-C_{14}\text{-арила})$ , где каждый алкил, алкенил, арил и гетероциклоалкил в  $R^A$  и  $R^B$  является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксидной,  $-OC_1-C_6\text{-алкила}$ , галогенной,  $-NH_2$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NH_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $CN$  и оксо-,

$R^C$  и  $R^D$  каждый независимо выбирают из H и  $C_1-C_6$ -алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00194] Аспект 3. Соединение по аспекту 1, где  $X^1$  представляет собой N, и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ .

[00195] Аспект 4. Соединение по аспекту 1, где  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ .

[00196] Аспект 5. Соединение по аспекту 1, где  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой N.

[00197] Аспект 6. Соединение по аспекту 2, где  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ .

[00198] Аспект 7. Соединение по аспекту 2, где  $X^1$  представляет собой N, и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ .

[00199] Аспект 8. Соединение по аспекту 2, где  $X^1$  и  $X^2$  оба представляют собой N.

[00200] Аспект 9. Соединение по аспекту 2, где  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ .

[00201] Аспект 10. Соединение по любому из аспектов 1-9, где каждый из  $R^4$  и  $R^5$  (если присутствует) независимо выбирают из H и  $C_1-C_6$ -алкила, и  $R^6$  (если присутствует) выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$  и  $-NR^A R^B$  (где  $R^A$  и  $R^B$  независимо выбирают из H и  $C_1-C_6$ -алкила).

[00202] Аспект 11. Соединение по любому из аспектов 1-9, где по меньшей мере один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  (если присутствует) представляет собой H.

[00203] Аспект 12. Соединение по любому из аспектов 1-11, где  $R^4$  представляет

собой Н.

[00204] Аспект 13. Соединение по любому из аспектов 1-11, где  $R^5$  представляет собой Н.

[00205] Аспект 14. Соединение по любому из аспектов 1-11, где  $R^6$  представляет собой Н.

[00206] Аспект 15. Соединение по любому из аспектов 1-14, где каждый из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  (если присутствует) представляет собой Н.

[00207] Аспект 16. Соединение по любому из аспектов 1-15, где  $R^2$  представляет собой  $C_6$ - $C_{10}$ -арил или 5-10-членный гетероарил.

[00208] Аспект 17. Соединение по аспекту 16, где  $R^2$  представляет собой  $C_6$ - $C_{10}$ -арил.

[00209] Аспект 18. Соединение по аспекту 17, где  $R^2$  представляет собой фенил.

[00210] Аспект 19. Соединение по аспекту 16, где  $R^2$  представляет собой 5-10-членный гетероарил, и где 1 член кольца представляет собой N.

[00211] Аспект 20. Соединение по аспекту 19, где  $R^2$  представляет собой пиридил.

[00212] Аспект 21. Соединение по любому из аспектов 1-20, где  $R^3$  представляет собой 3-14-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[00213] Аспект 22. Соединение по аспекту 21, где  $R^3$  выбирают из группы, состоящей из бензотиазолила, бензоизотиазолила, бензоксазолила, пиридинила, пиридинонила, пирадазинила, бензимидазолила, бензотриазолила, индазолила, хиноксалинила, хинолинила, хиназолинила, имидазопиридинила, пиразолопиридинила, триазолопиридинила, циннолинила, изоксазолила, пиразолила, бензофуранила, дигидробензофуранила, дигидробензодиоксинила и тетрагидробензодиоксинила.

[00214] Аспект 23. Соединение по любому из аспектов 1-20, где  $R^3$  представляет собой  $C_6$ - $C_{10}$ -арил.

[00215] Аспект 24. Соединение по аспекту 23, где  $R^3$  представляет собой фенил.

[00216] Аспект 25. Соединение по любому из аспектов 1-15, где  $R^2$  представляет собой фенил, и  $R^3$  представляет собой 3-14-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[00217] Аспект 26. Соединение по любому из аспектов 1-25, где L представляет собой O или NR.

[00218] Аспект 27. Соединение по аспекту 26, где  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -карбоциклл.

[00219] Аспект 28. Соединение по аспекту 26 или 27, где  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами F.

[00220] Аспект 29. Соединение по любому из аспектов 1-9, где

L представляет собой O или NR, и R представляет собой Н;

$R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами F;

$R^2$  представляет собой 3-14-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил (где 1 член гетероциклоалкила или гетероарила представляет собой N) или  $C_6$ -

C<sub>10</sub>-арил;

R<sup>3</sup> представляет собой 3-14-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, где 1-3 членов гетероциклоалкила или гетероарила независимо выбирают из N, O и S, или C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил; и

каждый из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> (если присутствует) представляет собой H.

[00221] Аспект 30. Соединение по аспекту 29, где L представляет собой NR.

[00222] Аспект 31. Соединение по аспекту 29 или 30, где

R<sup>2</sup> является необязательно замещенным фенилом; и

R<sup>3</sup> является необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, где 1-3 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S.

[00223] Аспект 32. Соединение по аспекту 29 или 30, где

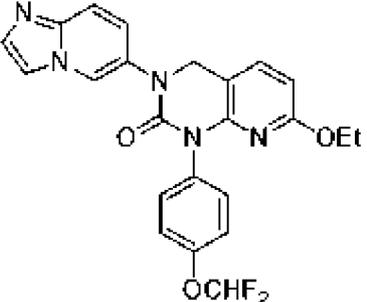
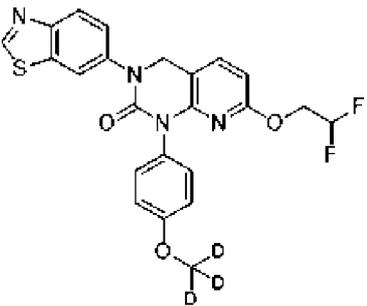
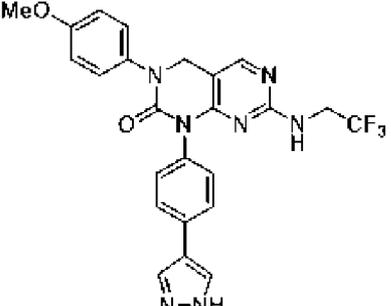
R<sup>2</sup> является необязательно замещенным 5-10-членным гетероарил, где 1-3 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S; и

R<sup>3</sup> является необязательно замещенным фенилом.

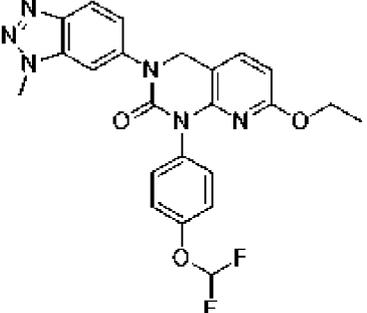
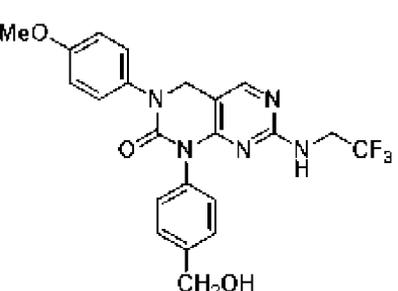
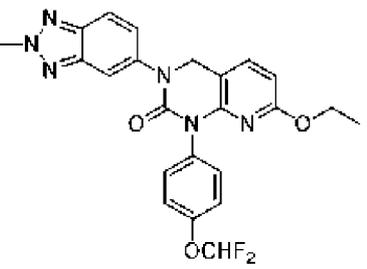
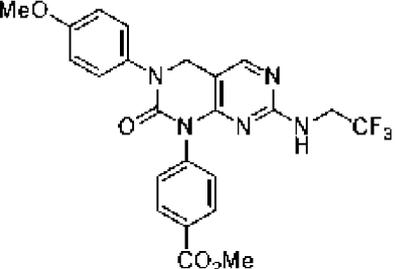
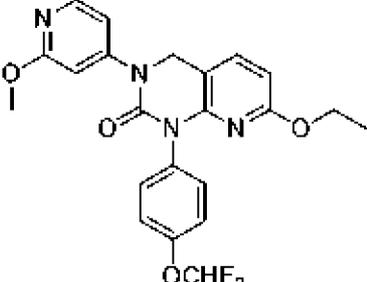
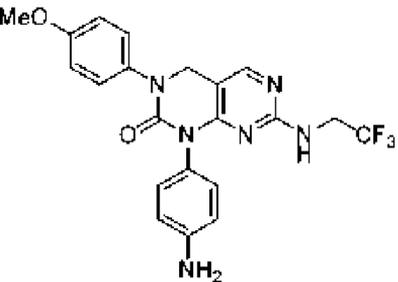
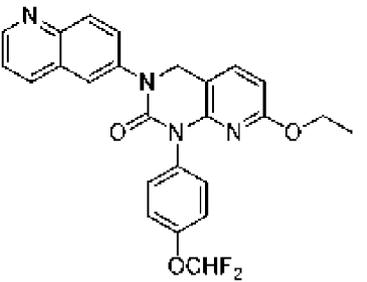
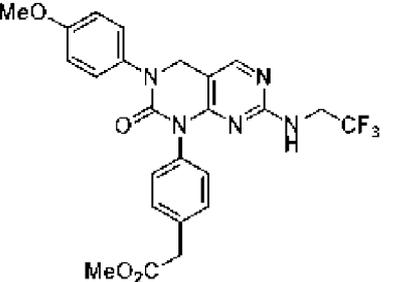
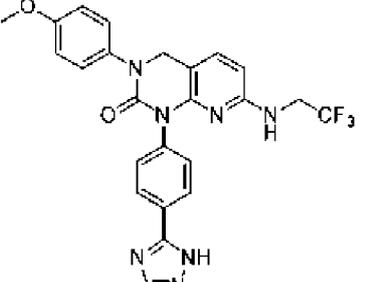
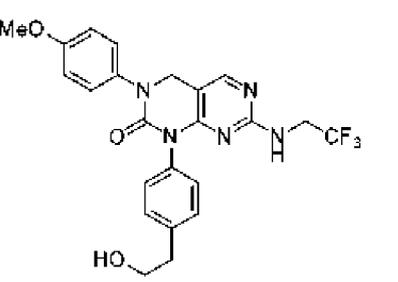
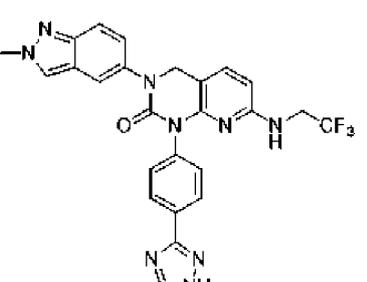
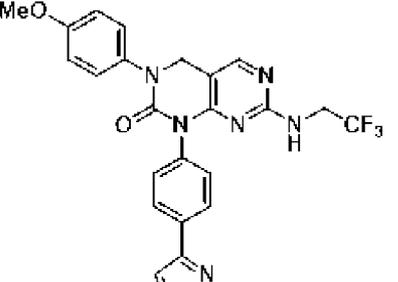
[00224] Аспект 33. Соединение по аспекту 31, где R<sup>3</sup> выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного бензотиазолила, бензоизотиазолила, бензоксазолила, пиридинила, пиридинонила, пирадазинила, бензимидазолила, бензотриазолила, индазолила, хиноксалинила, хинолинила, хиназолинила, имидазопиридинила, пирозолопиридинила, триазолопиридинила, циннолинила, изоксазолила, пиразолила, бензофуранила, дигидробензофуранила, дигидробензодиоксилила и тетрагидробензодиоксилила.

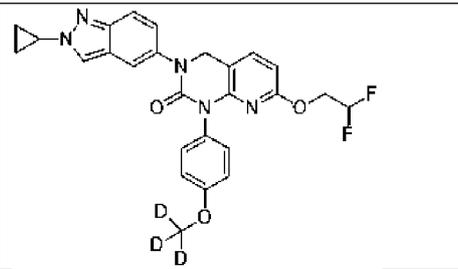
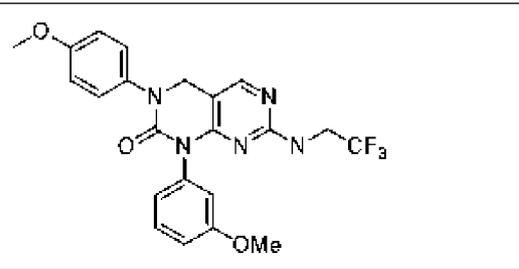
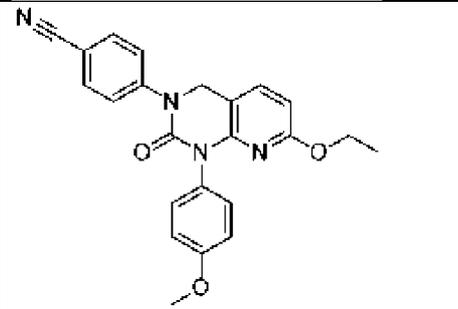
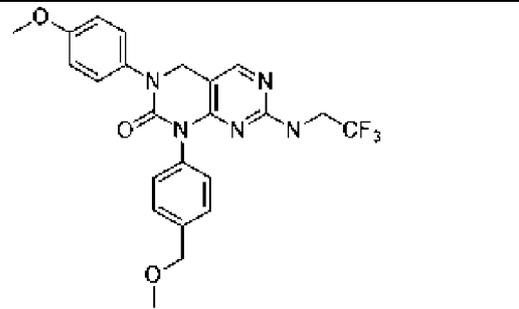
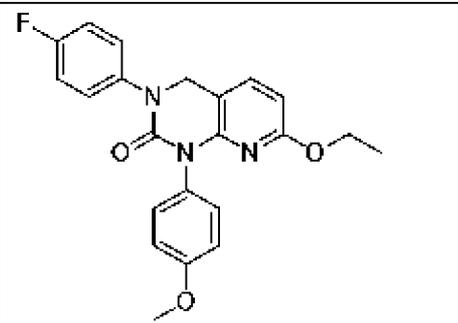
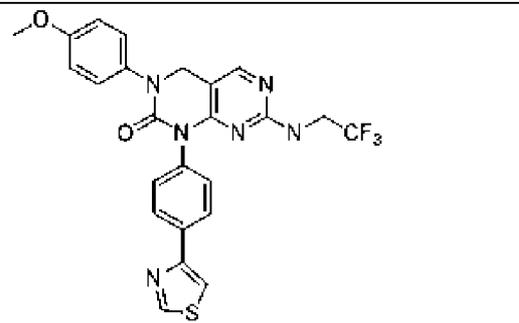
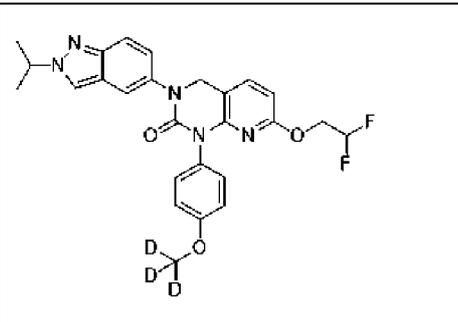
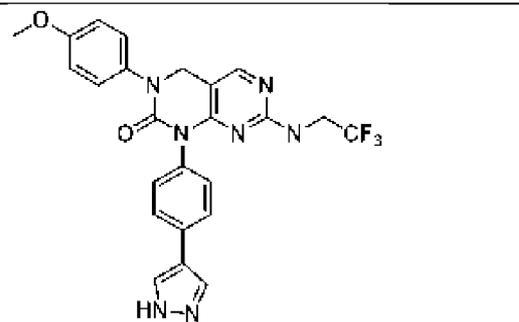
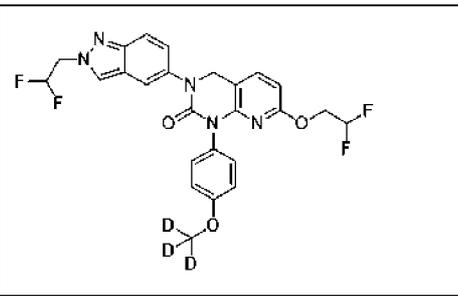
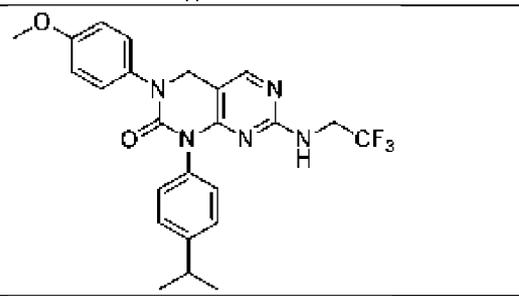
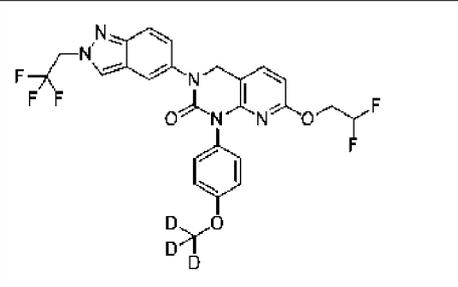
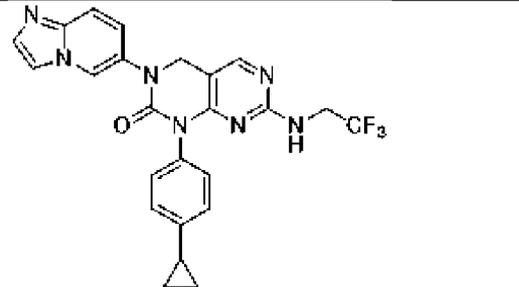
[00225] Аспект 34. Соединение по аспекту 29 или 30, где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо являются необязательно замещенным фенилом.

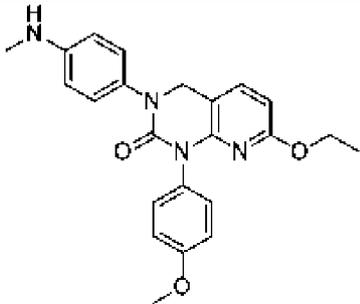
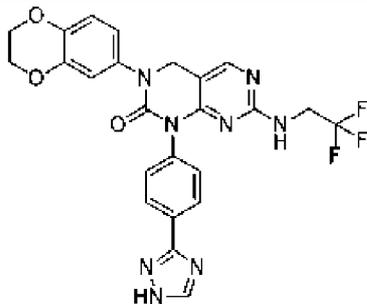
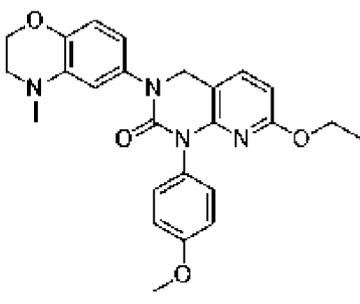
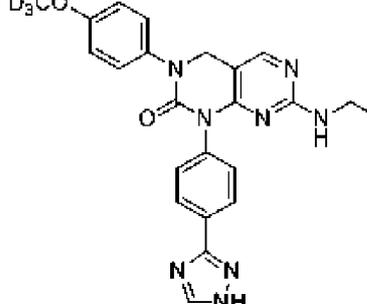
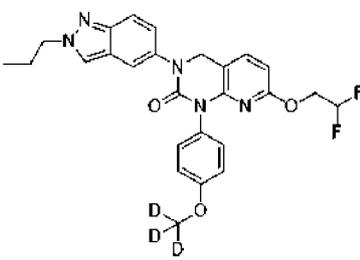
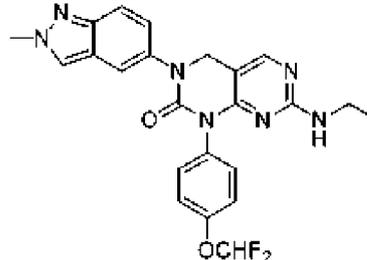
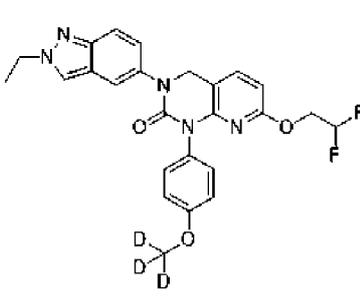
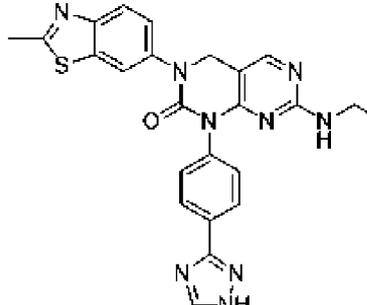
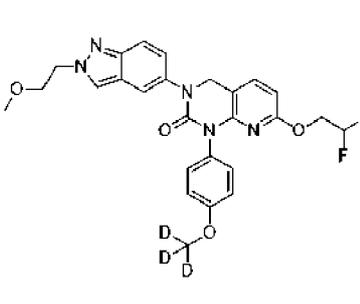
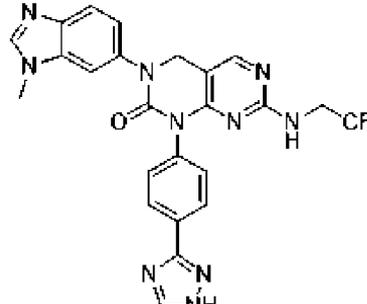
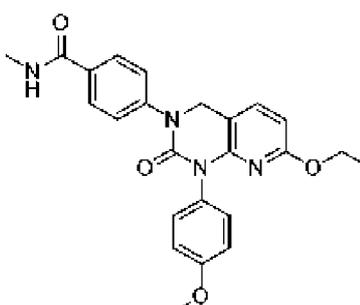
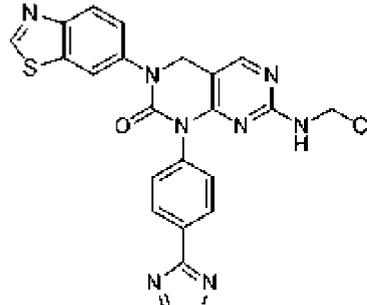
[00226] Аспект 35. Соединение по аспекту 1, где соединение выбирают из приведенной ниже таблицы:

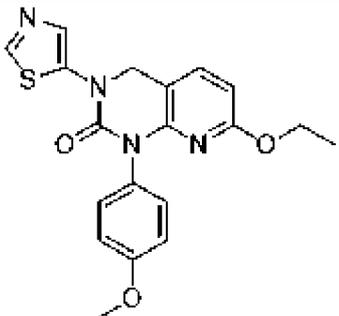
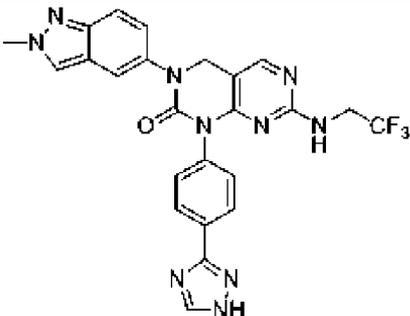
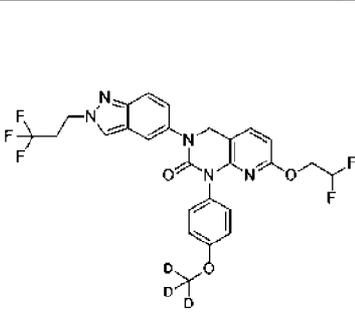
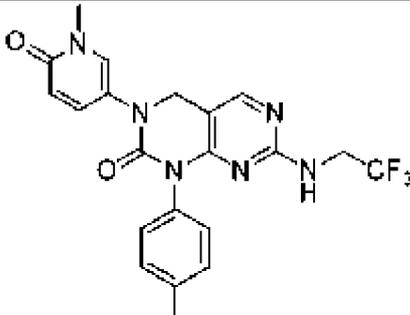
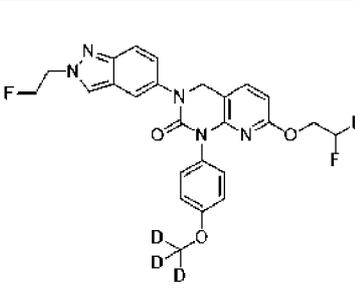
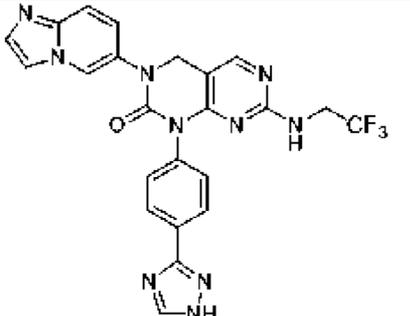
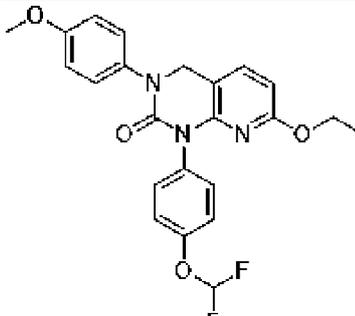
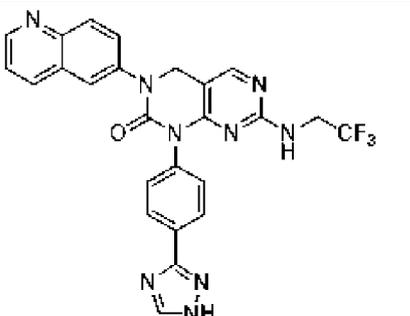
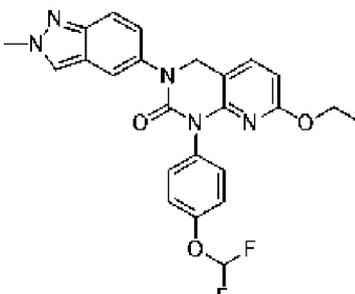
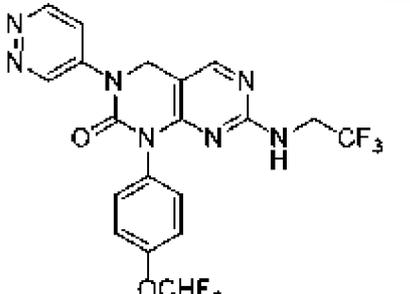
101			
102		195	

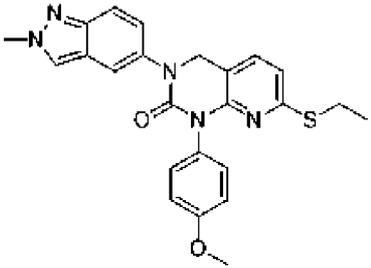
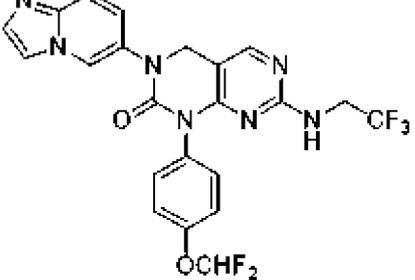
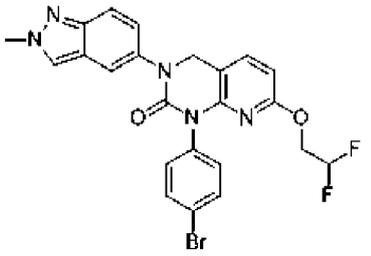
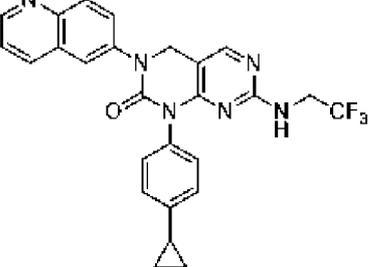
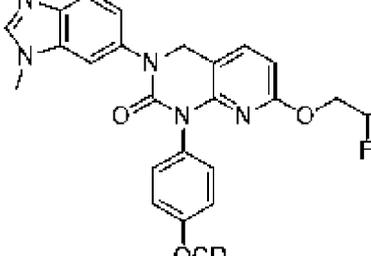
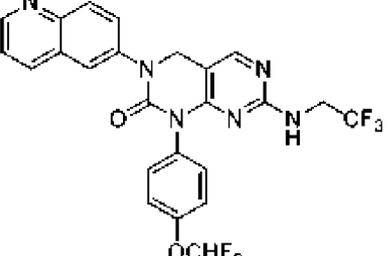
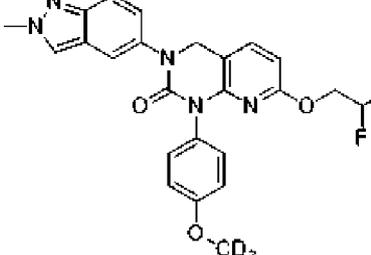
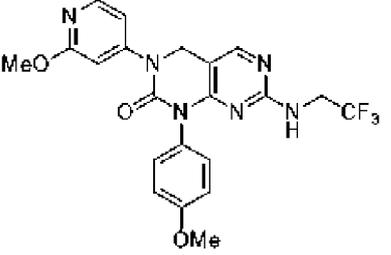
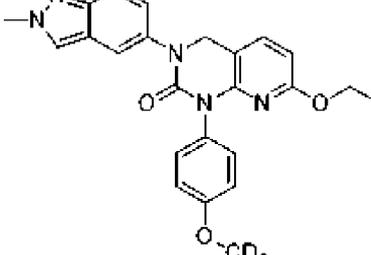
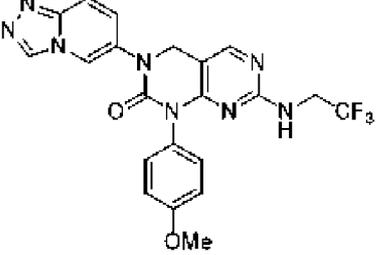
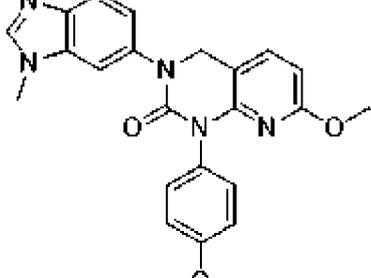
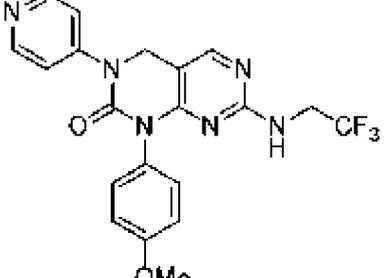
103		196	
104		197	
105		198	
106		199	
107		200	
108		201	

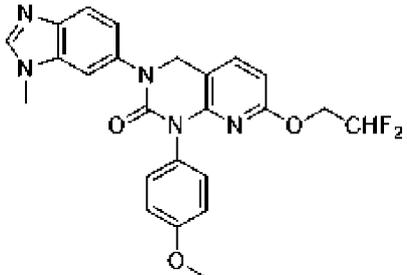
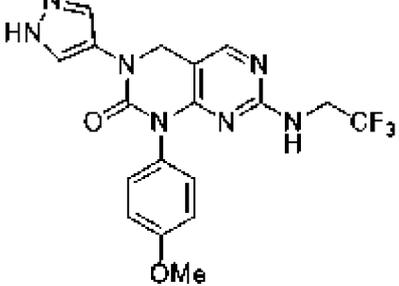
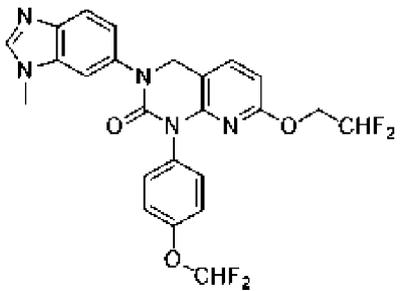
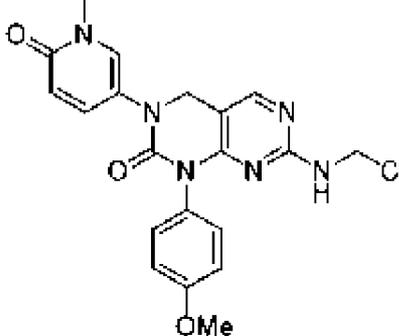
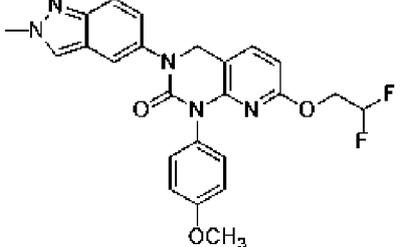
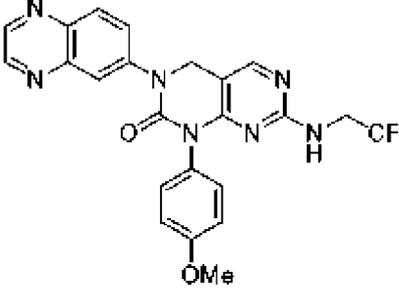
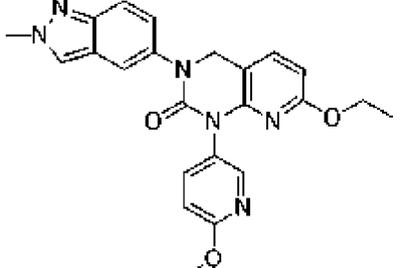
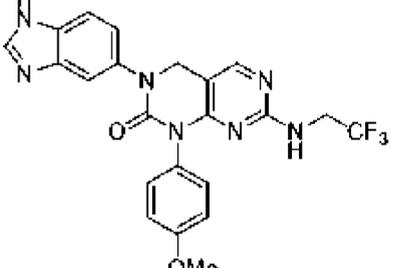
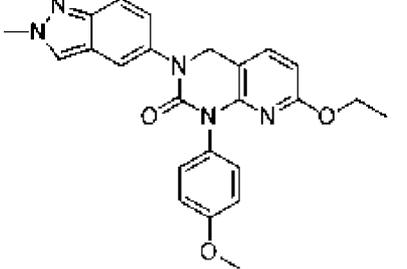
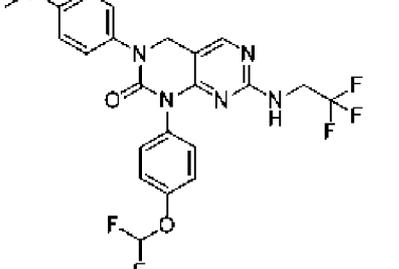
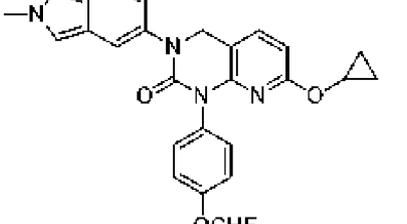
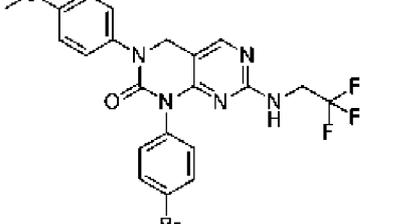
109		202	
110		203	
111		204	
112		205	
113		206	
114		207	

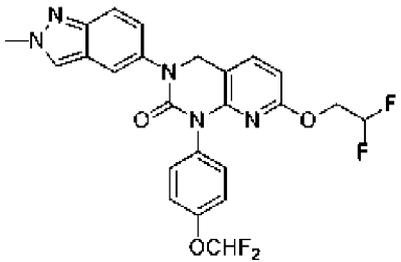
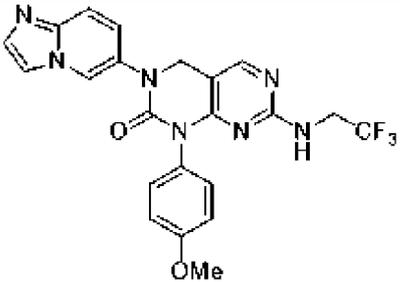
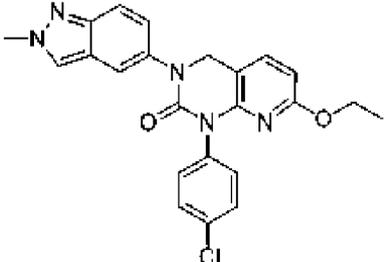
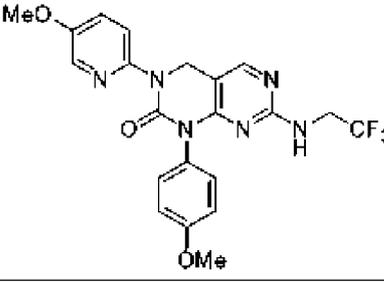
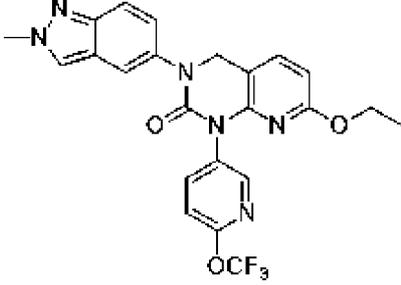
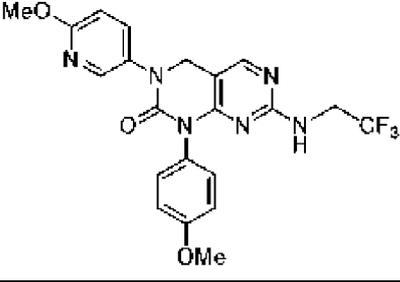
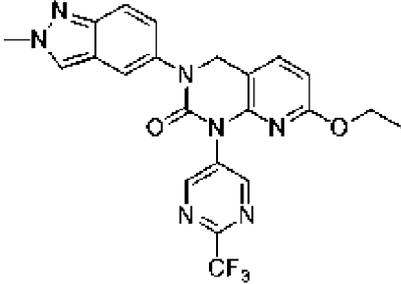
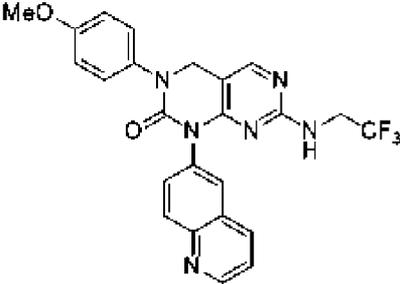
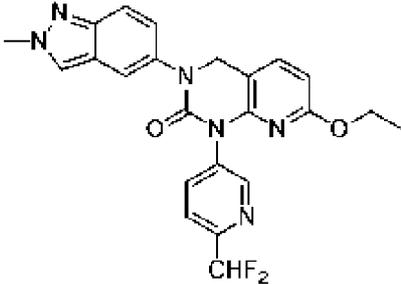
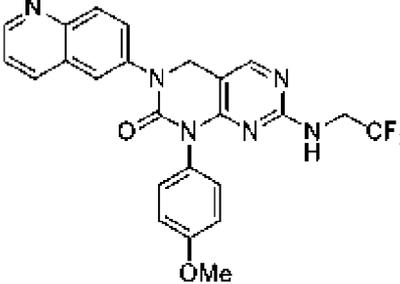
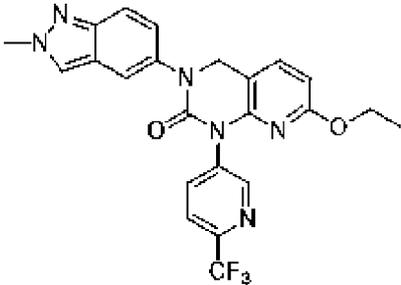
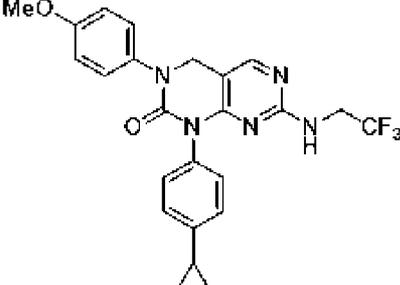
115		208	
116		209	
117		210	
118		211	
119		212	
120		213	

121		214	
122		215	
123		216	
124		217	
125		218	
126		219	

127		220	
128		221	
129		222	
130		223	
131		224	

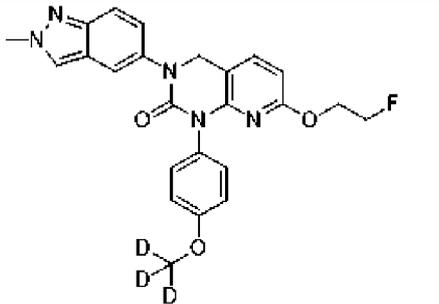
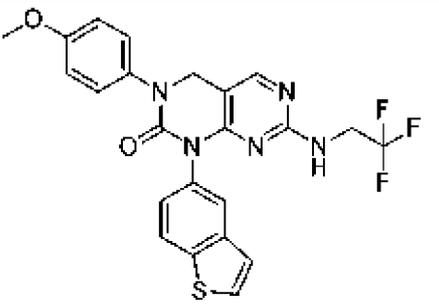
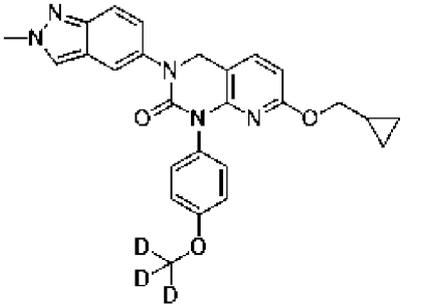
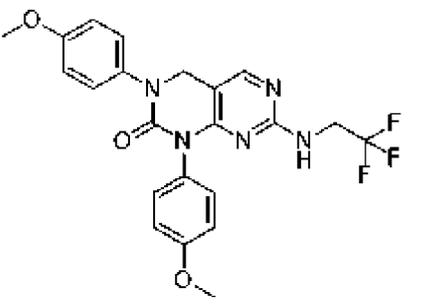
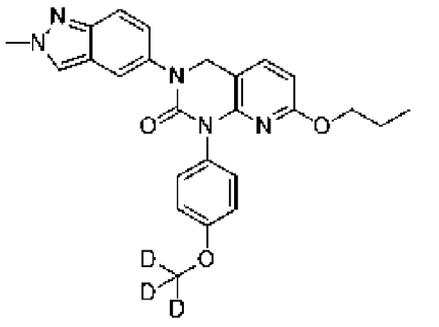
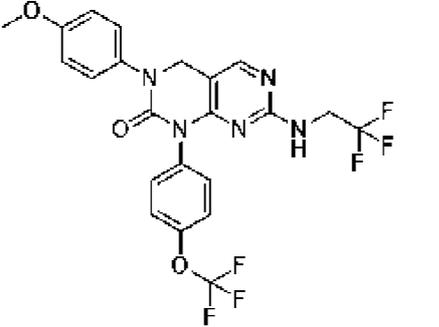
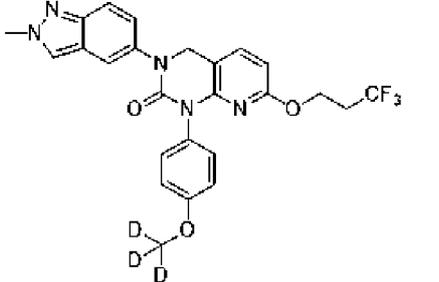
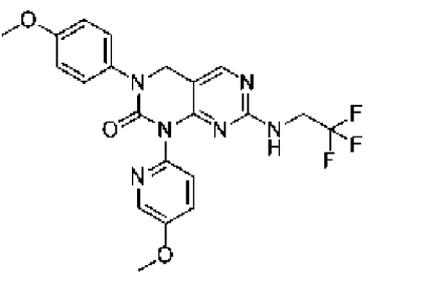
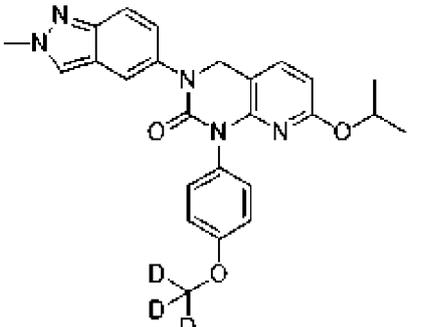
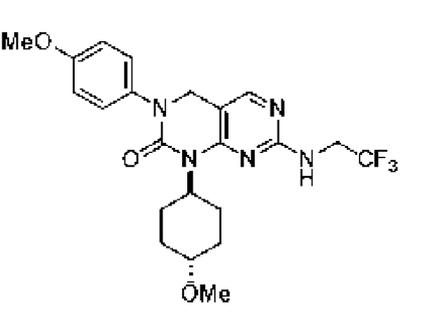
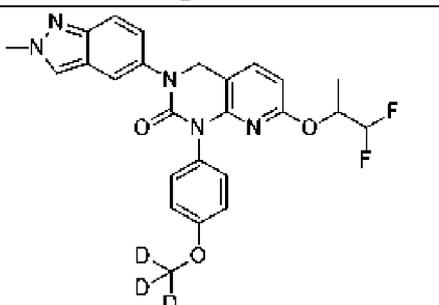
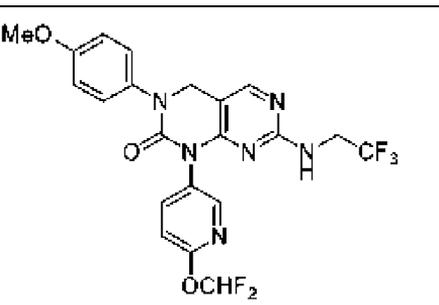
132		225	
133		226	
135		227	
136		228	
137		229	
138		230	

139		231	
140		232	
141		233	
142		234	
143		235	
144		236	

145		237	
146		238	
147		239	
148		240	
149		241	
150		242	

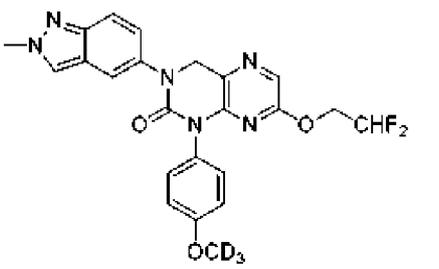
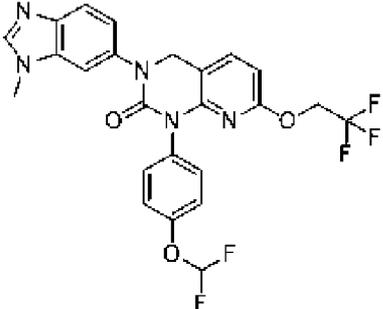
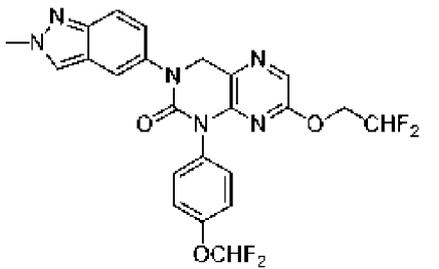
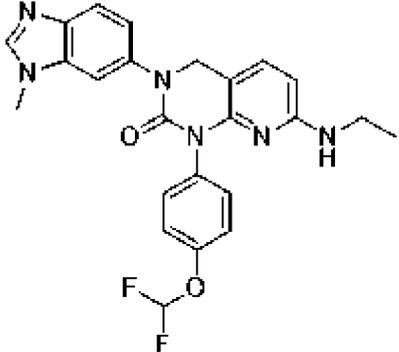
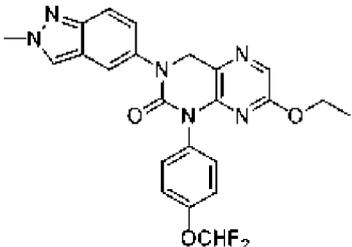
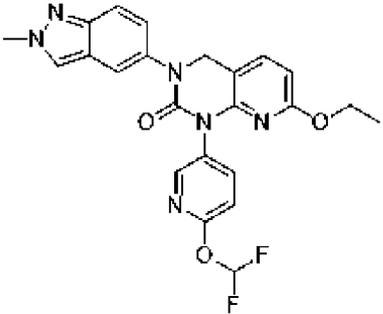
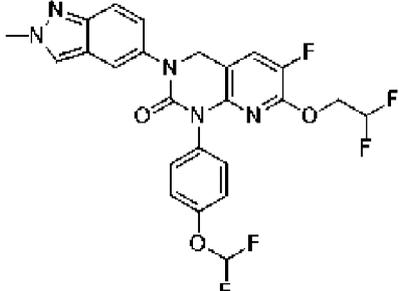
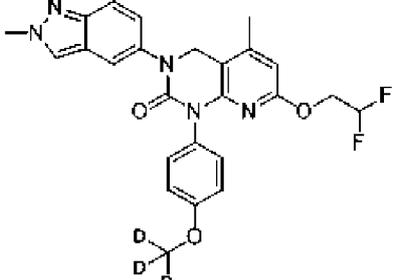
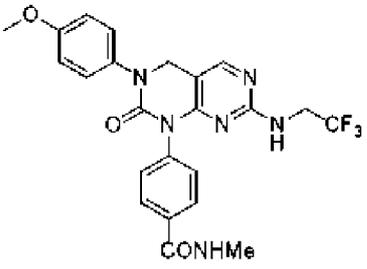
151		243	
152		244	
153		245	
154		246	
155		247	

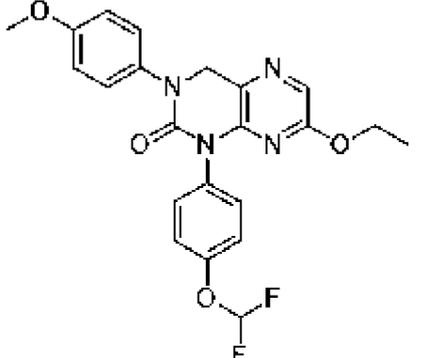
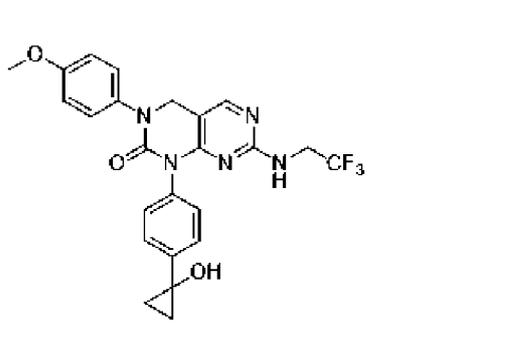
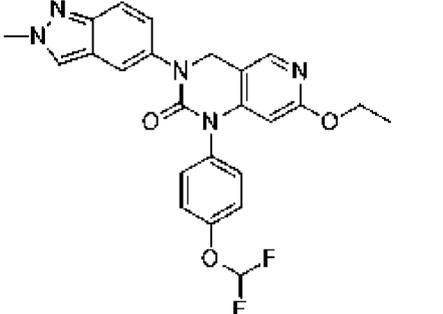
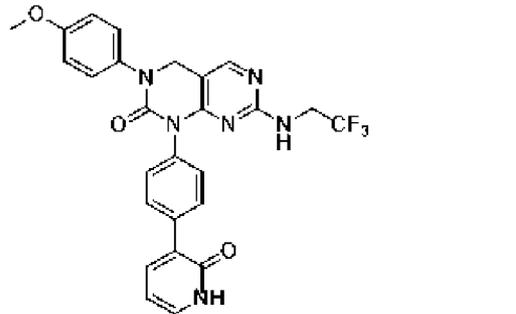
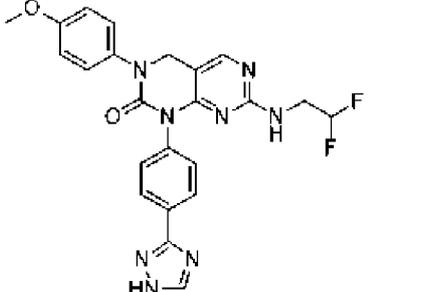
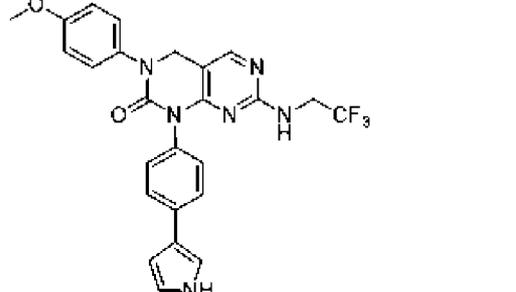
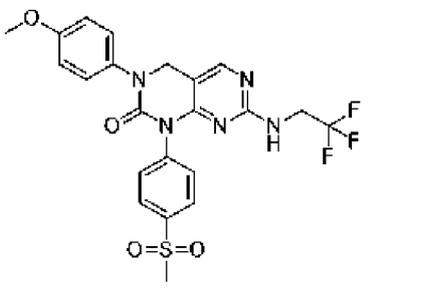
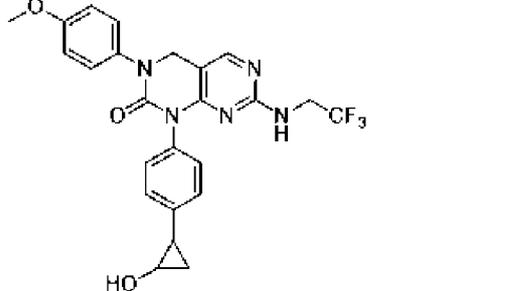
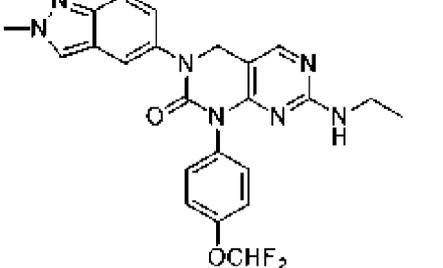
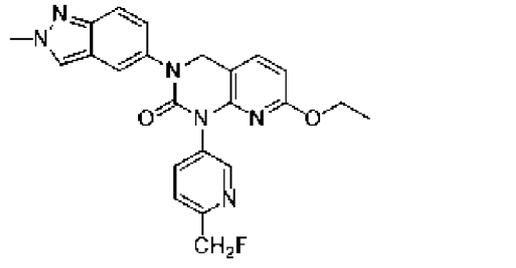
157		248	
158		249	
159		250	
160		251	
161		252	
162		253	

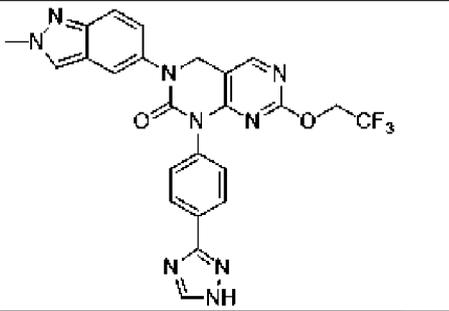
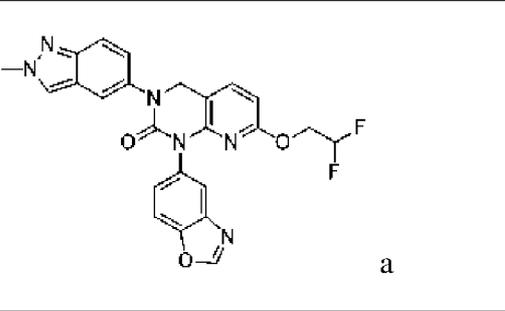
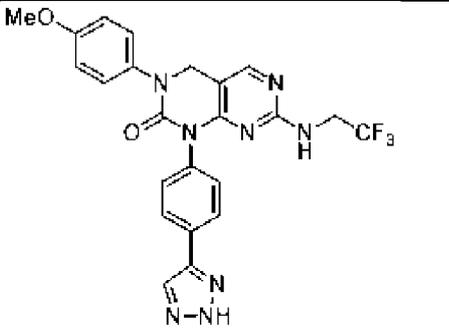
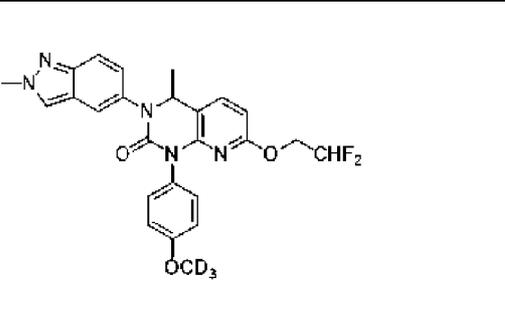
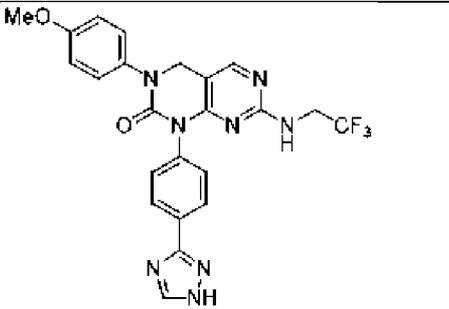
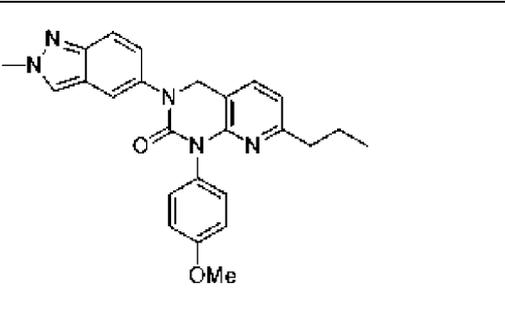
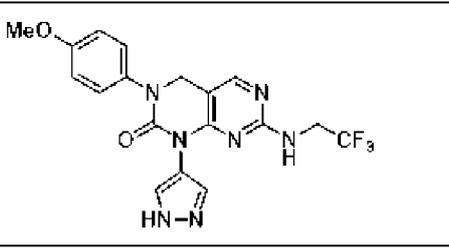
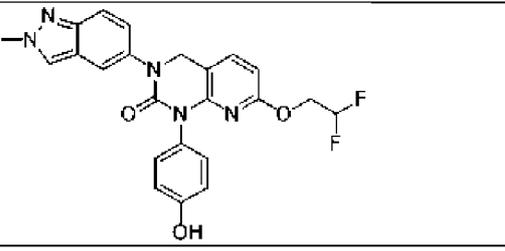
163		254	
164		255	
165		256	
166		257	
167		258	
168		259	

169		260	
170		261	
171		262	
172		263	
173		264	
174		265	
175		266	

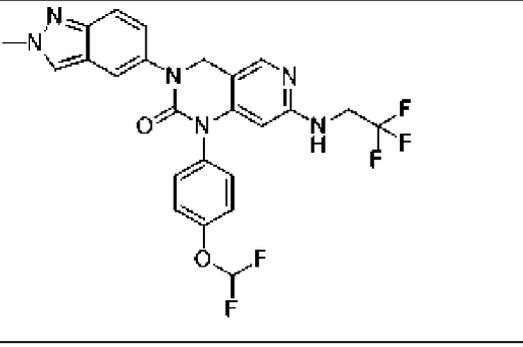
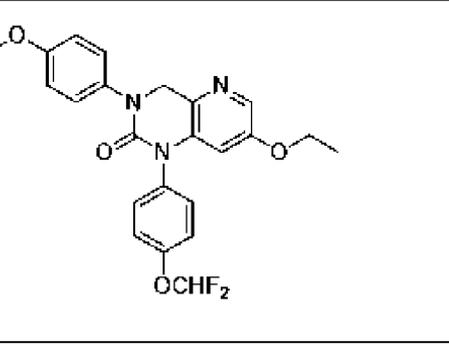
176		267	
177		269	
178		270	
179		271	
180		272	

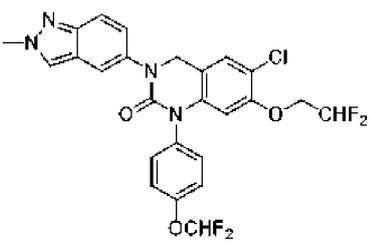
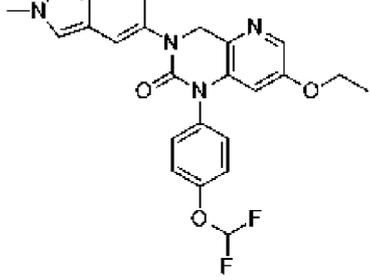
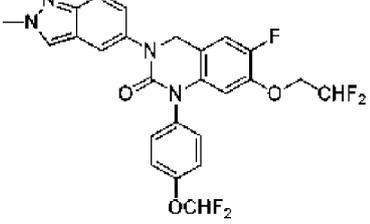
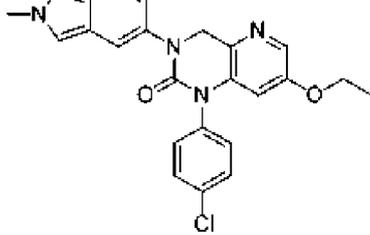
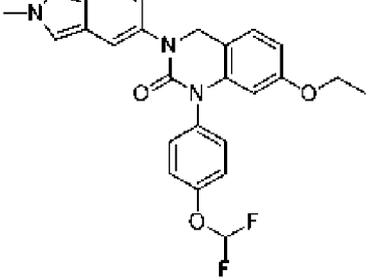
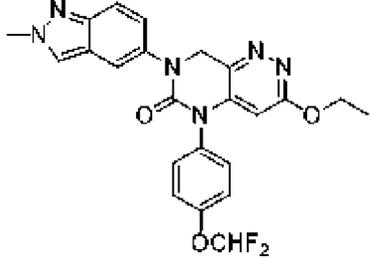
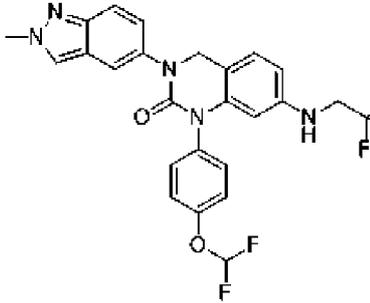
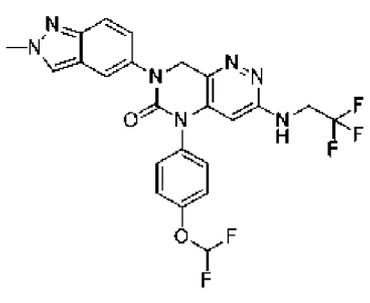
181		273	
182		274	
183		275	
184		276	
185		277	

186		278	
187		279	
188		280	
189		281	
190		282	

191		283	 <p style="text-align: right;">a</p>
192		286	
193		294	
194		295	

[00227] Аспект 36. Соединение по аспекту 2, где соединение выбирают из приведенной ниже таблицы:

268		289	
-----	---	-----	--

284		290	
285		291	
287		292	
288		293	

[00228] Аспект 37. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из аспектов 1-36 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

[00229] Аспект 38. Способ лечения рака у страдающего им субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения-ингибитора МАР2А или его фармацевтически приемлемой соли по любому из аспектов 1-36.

[00230] Аспект 39. Способ по аспекту 38, где рак представляет собой рак с удаленным МТАР.

[00231] Аспект 40. Способ ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM) в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому аспекту 1-36.

[00232] Аспект 41. Способ по аспекту 40, где клетка находится в организме субъекта.

[00233] Аспект 42. Способ ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM) у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его соли по любому из аспектов 1-36.

[00234] Аспект 43. Способ лечения рака у страдающего им субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому аспекту 1-36.

[00235] Аспект 44. Способ по аспекту 43, где рак представляет собой рак с удаленным МТАР.

[00236] Аспект 45. Способ по аспекту 38, 39, 43 или 44, где рак выбирают из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, карциномы прямой кишки, карциномы толстой кишки, семейной аденоматозной полипозной карциномы и наследственного неполипозного колоректального рака, карциномы пищевода, карциномы губ, карциномы гортани, карциномы гипофаринкса, карциномы языка, карциномы слюнной железы, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, карциномы почки, карциномы паренхимы почки, карциномы яичников, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, хориокарциномы, карциномы поджелудочной железы, карциномы предстательной железы, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы молочной железы, карциномы мочевыводящих путей, меланомы, опухолей головного мозга, лимфомы, рака головы и шеи, острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфобластного лейкоза (CLL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, множественной миеломы, базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы хориоидеи, семиномы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмоцитомы.

[00237] Аспект 46. Способ по аспекту 43 или 44, где рак выбирают из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, рака легкого, желудочного рака, рака пищевода, карциномы мочевого пузыря, рака мозга, головы и рак шеи, меланомы и рака молочной железы.

[00238] Аспект 47. Способ по аспекту 46, где рак представляет собой рак легкого, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого.

[00239] Аспект 48. Способ по аспекту 46, где рак представляет собой опухоль головного мозга, выбранную из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы.

[00240] Аспект 49. Способ по аспекту 46, где рак представляет собой тройной негативный рак молочной железы (TNBC).

[00241] Аспект 50. Способ по аспекту 46, где рак представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из лимфомы из мантийных клеток, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых.

[00242] Аспект 51. Способ лечения рака у страдающего им субъекта, где рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии гена метилтиоаденозинфосфорилазы (МТАР), отсутствием гена МТАР или сниженной функцией белка МТАР по сравнению с раком, в котором ген или белок МТАР присутствует и/или полностью функционирует, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из аспектов 1-36.

[00243] Аспект 52. Соединение по любому из аспектов 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль для ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM).

[00244] Аспект 53. Соединение по любому аспекту 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль для лечения рака у страдающего им субъекта.

[00245] Аспект 54. Соединение по аспекту 53, где рак представляет собой рак с удаленным МТАР.

[00246] Аспект 55. Соединение по аспекту 53 или 54, где рак выбирают из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, карциномы прямой кишки, карциномы толстой кишки, семейной аденоматозной полипозной карциномы и наследственного неполипозного колоректального рака, карциномы пищевода, карциномы губ, карциномы гортани, карциномы гипофаринкса, карциномы языка, карциномы слюнной железы, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, карциномы почки, карциномы паренхимы почки, карциномы яичников, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, хориокарциномы, карциномы поджелудочной железы, карциномы предстательной железы, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы молочной железы, карциномы мочевыводящих путей, меланомы, опухолей головного мозга, лимфомы, рака головы и шеи, острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфобластного лейкоза (CLL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, множественной миеломы, базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы хориоидеи, семиномы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, липосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмоцитомы.

[00247] Аспект 56. Соединение по аспекту 53 или 54, где выбирают из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, рака легкого, желудочного рака, рака

пищевода, карциномы мочевого пузыря, рака мозга, головы и рак шеи, меланомы и рака молочной железы.

[00238] Аспект 57. Способ по аспекту 56, где рак представляет собой рак легкого, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого.

[00249] Аспект 58. Соединение по аспекту 56, где рак представляет собой тройной негативный рак молочной железы (TNBC).

[00250] Аспект 59. Соединение по аспекту 56, где рак представляет собой опухоль головного мозга, выбранную из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы.

[00251] Аспект 60. Соединение по аспекту 56, где рак представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из лимфомы из мантийных клеток, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых.

### **ПРИМЕРЫ**

[00252] Настоящее изобретение будет более понятным со ссылкой на приведенные ниже примеры. Однако примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретение.

[00253] Список единиц и терминов:

безв.	безводный
водн.	водный
мин	минута(ы)
мл	миллитр
ммоль	миллимоль(и)
моль	моль(и)
МС	Масс-спектрометрия
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
RT (r.t.)	Комнатная температура

[00254] Спектры ЯМР

Гц	Герц
$\delta$	Химический сдвиг
J	Константа взаимодействия
s	синглет
d	дублет

т	триплет
к	квартет
м	мультиплет
уш.	уширенный
кд	квартет дублетов
дкв.	дублет квинтетов
дд	дублет дублетов
дт	дублет триплетов

## [00255] Растворители и реагенты:

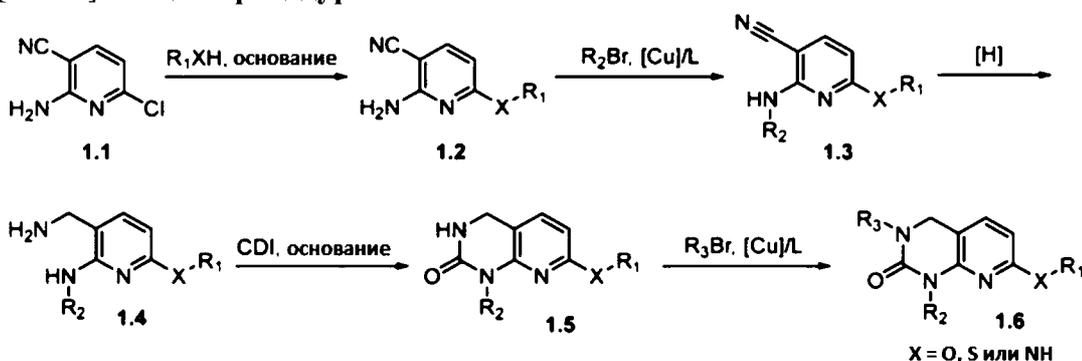
$\text{CHCl}_3$	хлороформ
DCM	дихлорметан
DMF	диметилформаид
$\text{Et}_2\text{O}$	диэтиловый эфир
EtOH	этиловый спирт
EtOAc	этилацетат
EA	этилацетат
MeOH	метиловый спирт
MeCN	ацетонитрил
PE	петролейный эфир
THF	тетрагидрофуран
AcOH	уксусная кислота
HCl	соляная кислота
$\text{H}_2\text{SO}_4$	серная кислота
$\text{NH}_4\text{Cl}$	хлорид аммония
KOH	гидроксид калия
NaOH	гидроксид натрия
$\text{K}_2\text{CO}_3$	карбонат калия
$\text{Na}_2\text{CO}_3$	карбонат натрия
TFA	трифторуксусная кислота
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	сульфат натрия
$\text{NaBH}_4$	боргидрид натрия
$\text{NaHCO}_3$	бикарбонат натрия
LiHMDS	гексаметилдисилиламид лития
NaHMDS	гексаметилдисилиламид натрия
LAH	литий алюминий гидрид

NaBH <sub>4</sub>	боргидрид натрия
LDA	диизопропиламид лития
Et <sub>3</sub> N	триэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
NH <sub>4</sub> OH	гидроксид аммония
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
HOBT	1-гидроксibenзотриазол
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетра-метилурия
Xphos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-бинафтил

### [00256] Экспериментальная часть

[00257] В приведенных ниже примерах реагенты и растворители получали из коммерческих источников (таких как Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI и Shanghai Chemical Reagent Company) и использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. Флэш-хроматографию выполняли на Ez Purifier III с использованием колонки с частицами силикагеля размером 200-300 меш. Пластины для аналитической и препаративной тонкослойной хроматографии (ТСХ) представляли собой HSGF 254 (толщина 0,15-0,2 мм, Shanghai Anbang Company, Китай). Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на приборе Bruker AMX-400 (Bruker, Швейцария). Химические сдвиги указаны в миллионных долях (ppm, δ) слабых сигналов тетраметилсилана. Масс-спектры получали ионизацией электрораспылением (ESI) на масс-спектрометре Waters LCT TOF (Waters, США). Хроматограммы ВЭЖХ получали с помощью прибора для жидкостной хроматографии Agilent 1200 (Agilent, США, колонка: Ultimate 4,6 мм x 50 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил). Микроволновые реакции выполняли, используя микроволновой синтезатор Initiator 2,5 (Biotage, Швеция).

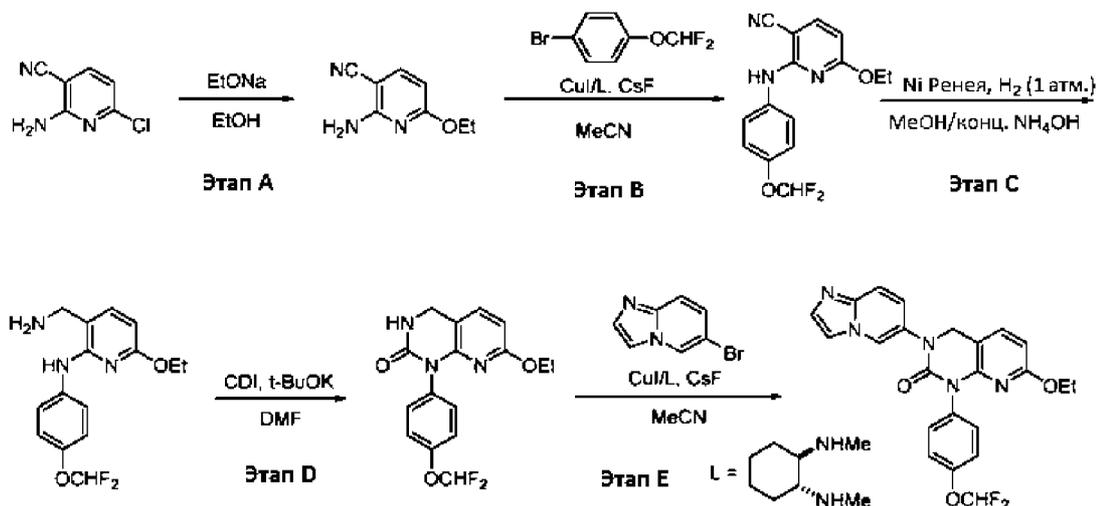
### [00258] Общая процедура I:



[00259] Соединения структуры **1.6** получали по схеме, представленной как Общая процедура I. Начиная с нитрила **1.1**, для введения желаемой группы R<sub>1</sub> в структуру **1.2**

использовали реакцию ароматического замещения, опосредованного основанием. Затем для введения желаемой группы  $R_2$  в структуру **1.3** использовали реакцию N-C кросс-сочетания, опосредованного медью. Затем в условиях гидрирования восстанавливали нитрил **1.3** с получением диамина **1.4**. Диамин **1.4** превращали в циклическую мочевины **1.5**, используя CDI. Наконец, с помощью реакции N-C кросс-сочетания, опосредованного медью, вводили желаемую группу  $R_3$  с получением соединений структуры **1.6**.

[00260] **Получение примера 101 согласно общей процедуре I:**



[00261] **Этап А:** 2-амино-6-этоксиникотинонитрил

[00262] К раствору 2-амино-6-хлорникотинонитрил (5,0 г, 32,6 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (30 мл) порциями добавляли EtONa (6,7 г, 97,8 ммоль, 3,0 экв.), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. За ходом реакции следили с помощью LC-MS (ESI), после завершения реакцию останавливали добавлением ледяной воды (50 мл), полученный осадок фильтровали, фильтрационный осадок собирали и сушили при пониженном давлении с получением 2-амино-6-этоксиникотинонитрила (3,9 г, 73% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  252  $[M+H]^+$ .

[00263] **Этап В:** 2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-6-этоксиникотинонитрил

[00264] Смесь 2-амино-6-этоксиникотинонитрила (3,9 г, 23,9 ммоль, 1,0 экв.), CuI (4,4 г, 23,9 ммоль, 1,0 экв.), CsF (10,7 г, 71,7 ммоль, 3,0 экв.), 1-бром-4-(дифторметокси)бензола (7,8 г, 35,1 ммоль, 1,5 экв.) и  $N^1, N^2$ -диметилциклогексан-1,2-диамина (6,8 г, 47,8 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (50 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере  $N_2$  в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли  $H_2O$  (100 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-6-этоксиникотинонитрила (3,7 г, 51% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  306  $[M+H]^+$ .

[00265] **Этап С:** 2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-6-этоксиникотинонитрил

[00266] К раствору 2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-6-этоксиникотинонитрила

(1,0 г, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (40 мл) добавляли Ni Ренея (300 мг) и конц. NH<sub>4</sub>OH (4 мл), реакционную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub>, подаваемого из баллона (1 атм.) при комнатной температуре в течение 15 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения катализатор фильтровали через невысокий слой Celite<sup>®</sup>, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-(аминометил)-N-(4-(дифторметокси)фенил)-6-этоксипиридин-2-амин (1,0 г) в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. LC-MS (ESI): m/z 310 [M+H]<sup>+</sup>.

[00267] **Этап D:** 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00268] К раствору 3-(аминометил)-N-(4-(дифторметокси)фенил)-6-этоксипиридин-2-амин (1,0 г, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) в безв. DMF (20 мл) одной порцией добавляли CDI (1,1 г, 6,4 ммоль, 2,0 экв.) и t-BuOK (1,45 г, 12,8 ммоль, 4,0 экв.), полученную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакцию останавливали добавлением ледяной воды (50 мл), реакционную смесь экстрагировали DCM (40 мл x3), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикегеле с получением 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (0,9 г, 83% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 336 [M+H]<sup>+</sup>.

[00269] **Этап E:** 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

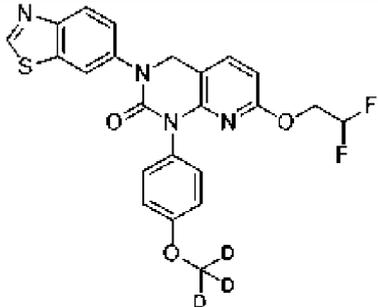
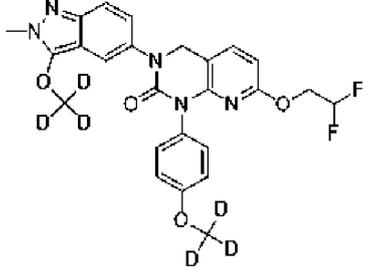
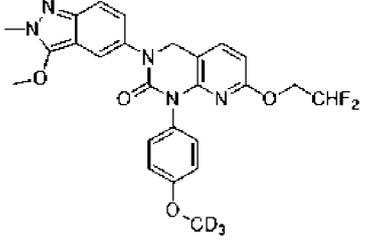
[00270] Смесь 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (50 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), 6-бромимидазо[1,2-a]пиридина (44 мг, 0,22 ммоль, 1,5 экв.), CsF (45 мг, 0,3 ммоль, 2,0 экв.), CuI (28 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) и N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамина (42 мг, 0,3 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (3 мл) перемешивали при 60°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл), промывали H<sub>2</sub>O (2x 10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 101**).

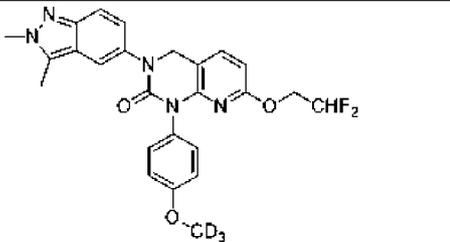
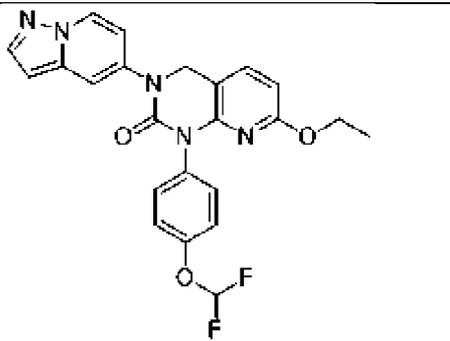
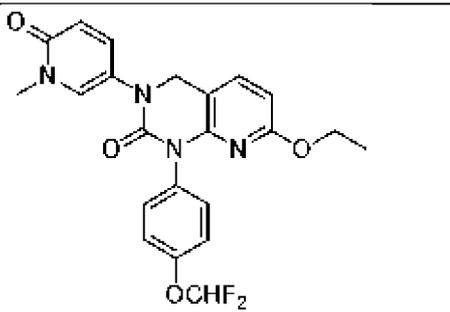
[00271] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,75 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,72-7,50 (м, 3H), 7,46-7,33 (м, 3H), 7,30 (т, J<sub>HF</sub>=76 Гц, 1H), 7,28-7,13 (м, 2H), 6,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 3,86 (к, J=8,0 Гц, 2H), 1,05 (т, J=8,0 Гц, 3H).

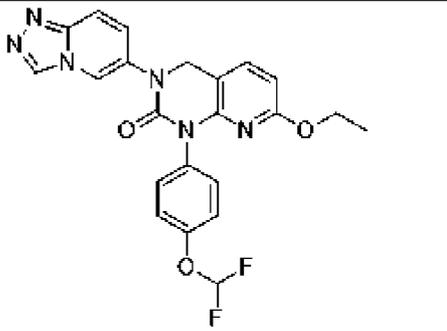
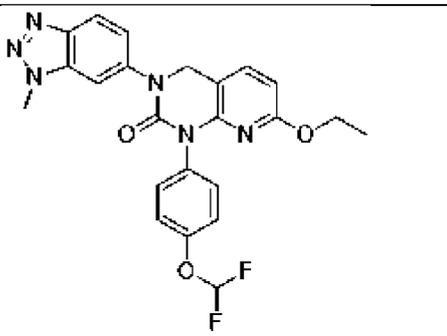
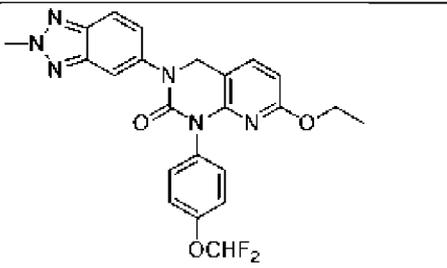
[00272] LC-MS (ESI): m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>.

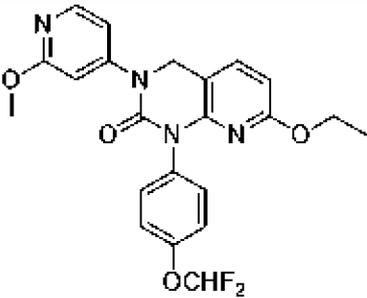
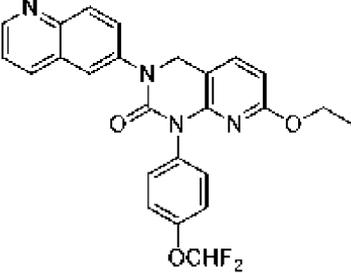
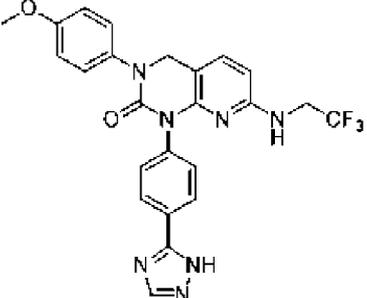
[00273] Процедуру, представленную выше для **общей процедуры I**, использовали для синтеза приведенных ниже соединений с использованием соответствующих исходных веществ:

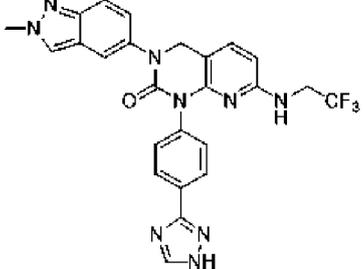
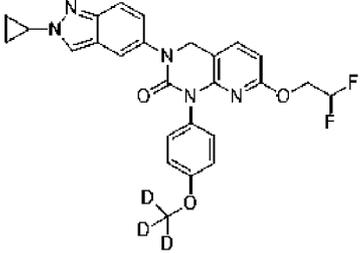
№ соед.	Структура	Характеристика
---------	-----------	----------------

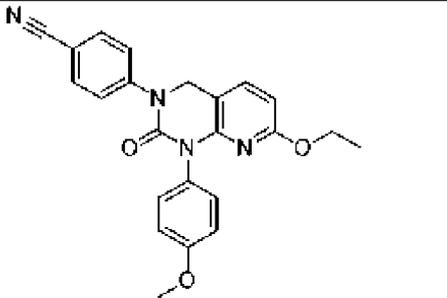
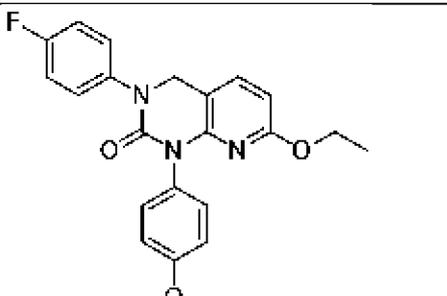
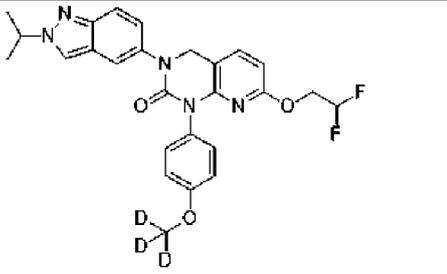
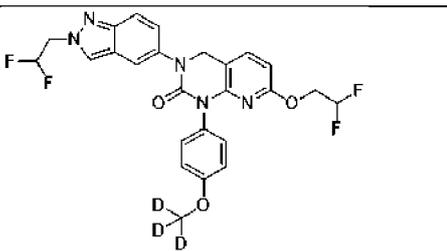
<p>Пример 102</p>	 <p>3-(бензо[d]тиазол-6-ил)-7-(2,2-дифторэтокс)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 472,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,39 (с, 1H), 8,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,02 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, J=4,0 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,8 Гц, J=4,0 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 103</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокс)-3-(3-(метокси-d3)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 502,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,81 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,37 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,18 (дд, J=9,2 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (тт, J<sub>HF</sub>=55,4 Гц, J=4,0 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,08 (тд, J<sub>HF</sub>=14,5 Гц, J=4,0 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H).</p>
<p>Пример 104</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокс)-3-(3-метокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 499,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,81 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,37 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,18 (дд, J=9,3 Гц, 1,9 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (тт, J<sub>HF</sub>=55,4 Гц, J=3,8 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,28 (с, 3H), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, J=3,9 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H).</p>

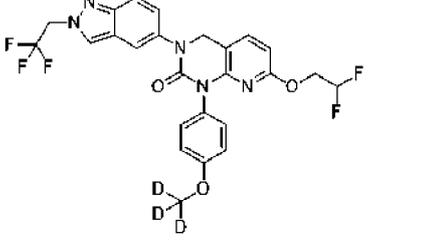
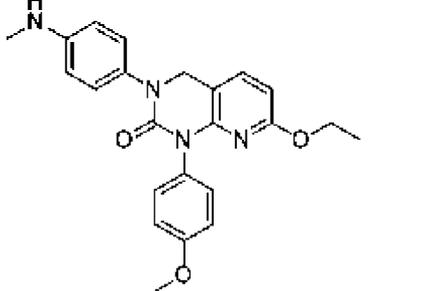
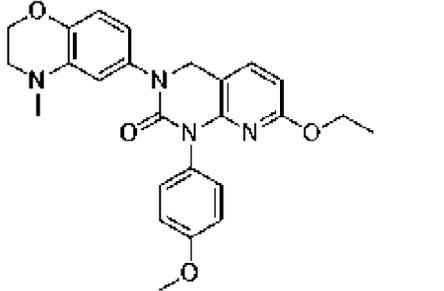
<p>Пример 105</p>  <p>7-(2,2-дифторэтокс)-3-(2,3-диметил-2Н-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>		<p>LC-MS (ESI): m/z 483,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,67 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,48 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 3H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (тт, J<sub>HF</sub>=55,5 Гц, J=3,9 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,5 Гц, J=3,9 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).</p>
<p>Пример 106</p>  <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокс-3-(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>		<p>LC-MS (ESI): m/z 452,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,62 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,31 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,02 (дд, J=7,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,86 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,06 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 107</p>  <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокс-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>		<p>LC-MS (ESI): m/z 443,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,91 (с, 1H), 7,56 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,30 (т, J<sub>HF</sub>=74,4 Гц, 1H), 7,36-7,23 (м, 4H), 6,41 (т, J=8,0 Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,85 (к, J=6,4 Гц, 2H), 3,43 (с, 3H), 1,04 (т, J=6,4 Гц, 3H).</p>

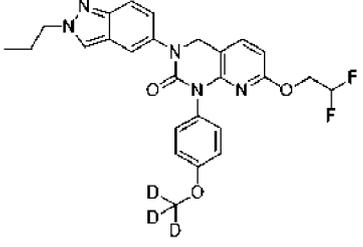
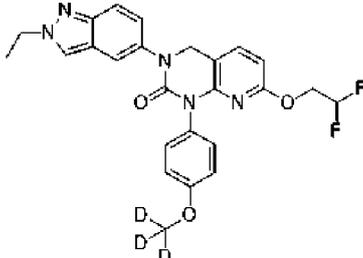
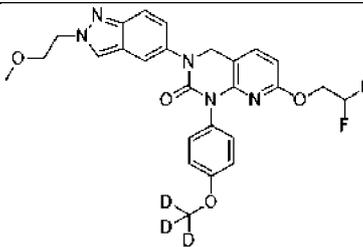
<p>Пример 108</p>	 <p>3-((1,2,4)триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этоксидигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 453,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,27 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,87 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,05 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 109</p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этоксидигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он-3-(1,5-пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 467,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,02 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,31 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,30 (с, 3H), 3,87 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,06 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 110</p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этоксидигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он-3-(2-метил-2H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 467,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,92 (с, 1H), 7,88 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,50 (с, 3H), 3,86 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,06 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>

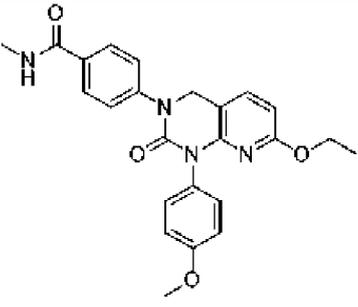
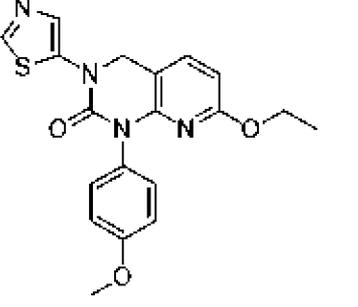
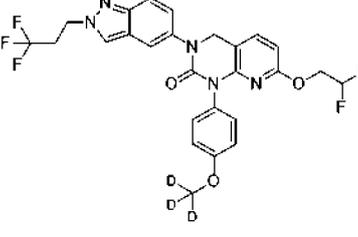
<p>Пример 111</p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этоксипиридо[2,3-д]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 443,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,32 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,12 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 3,86 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,05 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 112</p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этоксипиридо[2,3-д]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 463,2 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,4 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,31 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,88 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,07 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 113</p>	 <p>1-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-2(1H)-он  (Синтезирован  использованием  бромфенил)-1-((2-</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 496,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 14,34 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,38-7,33 (м, 5H), 7,07 (т, J=6,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,73-3,62 (м, 2H).</p>

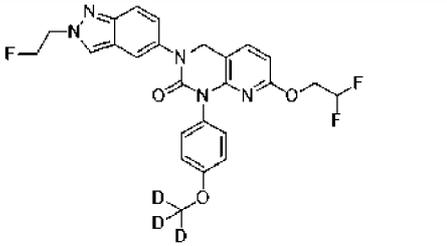
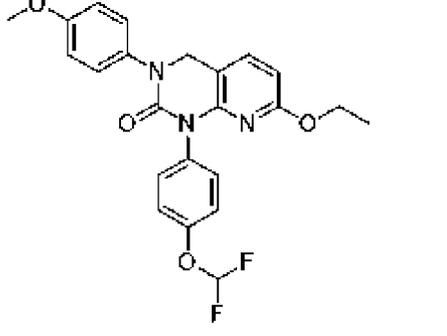
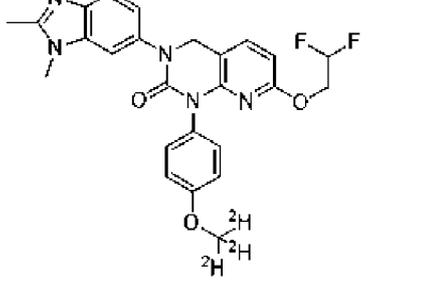
	<p>(триметилсилил)этоксиметил)-1H-1,2,4-триазола (Ref: WO2008156726 A1) со снятием защиты с TFA согласно <b>общей процедуре IV (Этап F)</b></p>	
<p>Пример 114</p>	 <p>1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (Синтезирован с использованием 3-(4-бромфенил)-1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)-1H-1,2,4-триазола (Ref: WO2008156726 A1) со снятием защиты с TFA согласно <b>общей процедуре IV (Этап F)</b>)</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 520,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 14,43 (с, 1H), 8,72-8,23 (м, 3H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,75-3,66 (м, 2H).</p>
<p>Пример 115</p>	 <p>3-(2-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-метоксид<sub>3</sub>-фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 495,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,47 (с, 1H), 7,68-7,63 (м, 2H), 7,55 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 3H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,01 (тт, J<sub>HF</sub>=55,2 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,15 (гепт, J=4,0 Гц, 1H), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, 4,0 Гц, 2H), 1,31-1,24 (м, 2H), 1,15-1,05 (м, 2H).</p>

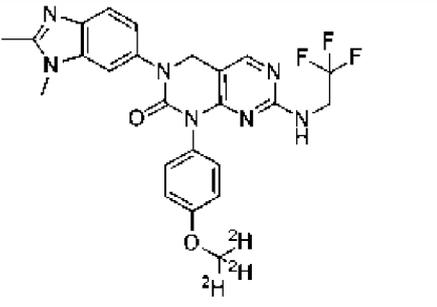
<p>Пример 116</p>	 <p>4-(7-этоксн-1-(4-метокснфеннл)-2-оксо-1,2-днхдропнрндо[2,3-d]пнрнмндын-3(4H)-нл)бензоннтрнл</p>	<p>LC-MS: m/z 401,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,86 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,64-7,58 (м, 3H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,99 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 3,87 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,06 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 117</p>	 <p>7-этоксн-3-(4-фторфеннл)-1-(4-метокснфеннл)-3,4-днхдропнрндо[2,3-d]пнрнмндын-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 394,1 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 4H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,86 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 1,06 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 118</p>	 <p>7-(2,2-днфторэтоксн)-3-(2-нзопрнпнл-2H-нндзол-5-нл)-1-(4-метоксн-d<sub>3</sub>-феннл)-3,4-днхдропнрндо[2,3-d]пнрнмндын-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 497,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,41 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 3H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,01 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,82 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, 4,0 Гц, 2H), 1,55 (д, J=6,8 Гц, 6H).</p>
<p>Пример 119</p>	 <p>7-(2,2-днфторэтоксн)-3-(2-(2-(2,2-днфторэтоксн)-2H-нндзол-5-нл)феннл)-1-(4-метоксн-d<sub>3</sub>-феннл)-3,4-днхдропнрндо[2,3-d]пнрнмндын-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 519,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,46 (с, 1H), 7,74 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,2 Гц, 1H),</p>

	<p>7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-(2,2-дифторэтил)-2H-индазол-5-ил)-1-(4-метокси-d3-фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>7,32 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,51 (тт, J<sub>HF</sub>=55,2 Гц, 4,0 Гц, 1H), 6,01 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,97 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, 4,0 Гц, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, 4,0 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 120</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-метокси-d3-фенил)-3-(2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 537,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,52 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,01 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, 4,0 Гц, 1H), 5,50 (к, J=4,8 Гц, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, 4,0 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 121</p>	 <p>7-этокси-1-(4-метоксифенил)-3-(4-(метиламино)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 405,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,54 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,09 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,96 (д, J=6,8 Гц, 2H), 6,53 (д, J=6,8 Гц, 2H), 6,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,84 (к, J=6,4 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,06 (т, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 122</p>	 <p>7-этокси-1-(4-метоксифенил)-3-(4-метил-3,4-дигидро-2H-</p>	<p>LC-MS: m/z 447,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,97 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,22 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,85 (к, J=6,8 Гц, 2H),</p>

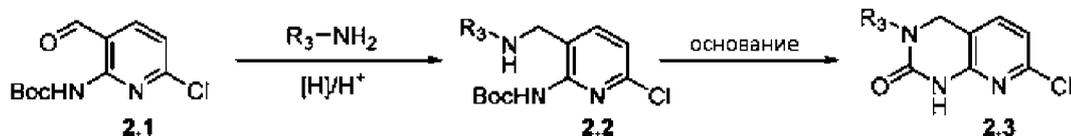
	бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	3,78 (с, 3H), 3,23 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,82 (с, 3H), 1,06 (т, J=6,4 Гц, 3H).
Пример 123	 <p>7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-метокси-d<sup>3</sup>-фенил)-3-(2-пропил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	LC-MS: m/z 497,2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,38 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 3H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (тт, J <sub>HF</sub> =55,6 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,38 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,07 (тд, J <sub>HF</sub> =14,4 Гц, 3,6 Гц, 2H), 2,01-1,86 (м, 2H), 0,86 (т, J=7,2 Гц, 3H).
Пример 124	 <p>7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-этил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-метокси-d<sup>3</sup>-фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	LC-MS: m/z 483,2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,39 (с, 1H), 7,69 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 3H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,02 (тт, J <sub>HF</sub> =56,0 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,45 (т, J=7,2 Гц, 2H), 4,07 (тд, J <sub>HF</sub> =14,4 Гц, 4,0 Гц, 2H), 1,51 (т, J=7,2 Гц, 3H).
Пример 125	 <p>7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-1-(4-метокси-d<sup>3</sup>-фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	LC-MS: m/z 512,2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,37 (с, 1H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 3H), 7,00 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,02 (тт, J <sub>HF</sub> =55,6 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,58 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,07 (тд, J <sub>HF</sub> =14,4 Гц, 4,0 Гц, 2H), 3,82 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H).

<p>Пример 126</p>	 <p>4-(7-этоксн-1-(4-метокснфеннл)-2-оксо-1,2-днхдропнрндо[2,3-d]пнрнмндын-3(4H)-нл)-N-метнлбензамнд</p>	<p>LC-MS: m/z 433,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,43 (к, J=4,8 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 3,87 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,78 (д, J=4,8 Гц, 3H), 1,07 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 127</p>	 <p>7-этоксн-1-(4-метокснфеннл)-3-(тнazol-5-нл)-3,4-днхдропнрндо[2,3-d]пнрнмндын-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 383,1 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,68 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,84 (к, J=6,8 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,05 (т, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 128</p>	 <p>7-(2,2-днфторэтоксн)-1-(4-метоксн-d<sub>3</sub>-феннл)-3-(2-(3,3,3-тнрнфторпропнл)-2H-нндазол-5-нл)-3,4-днхдропнрндо[2,3-d]пнрнмндын-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 551,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,48 (с, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=9,2Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,72 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, 4,0 Гц, 2H), 3,12-2,98 (м, 2H).</p>

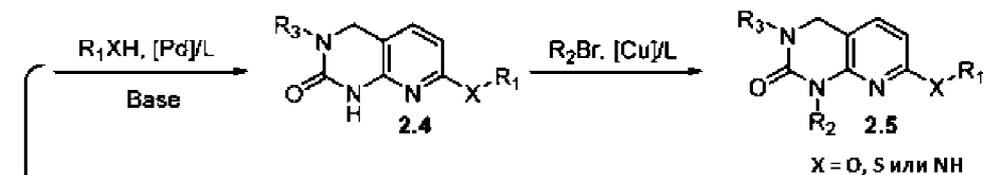
<p>Пример 129</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокс)-3-(2-(2-фторэтил)-2Н-индазол-5-ил)-1-(4-метокси-d3-фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пириимидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 501,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,43 (с, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,61 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,30 (дд, J=9,2Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,53 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,01 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, 4,0 Гц, 1Н), 4,97 (т, J=4,4 Гц, 1Н), 4,93 (с, 2Н), 4,85 (т, J=4,4 Гц, 1Н), 4,79 (т, J=4,4 Гц, 1Н), 4,73 (т, J=4,4 Гц, 1Н), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, 4,0 Гц, 2Н).</p>
<p>Пример 130</p>	 <p>1-(4-(диформетокси)фенил)-7-этокс-3-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пириимидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 442,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,58 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,33 (д, J=9,2 Гц, 2Н), 7,29 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1Н), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,40 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,83 (с, 2Н), 3,85 (к, J=7,2 Гц, 2Н), 3,76 (с, 3Н), 1,05 (т, J=7,2 Гц, 3Н).</p>
<p>Пример 401</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокс)-3-(1,2-диметил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пириимидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 483 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,55 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,29-7,21 (м, 2Н), 7,18 (дд, J=8,5 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,04-6,96 (м, 2Н), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,01 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, J=3,9 Гц, 1Н), 4,93 (с, 2Н), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, J=3,9 Гц, 2Н), 3,72 (с, 3Н), 2,52 (с, 3Н).</p>

Пример 402	 <p>3-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	LC-MS: m/z 501 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,13 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,26 (дд, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,02-3,87 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,58 (с, 3H).
------------	--	---

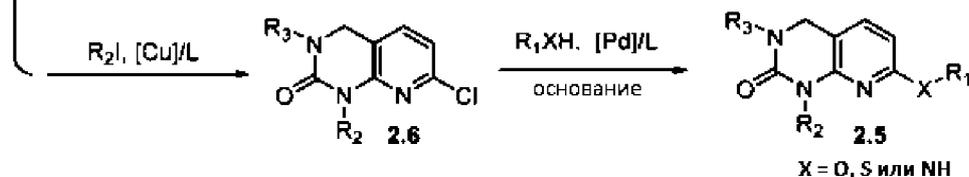
### Общая процедура II:



#### Способ А (последовательность R1-R2)

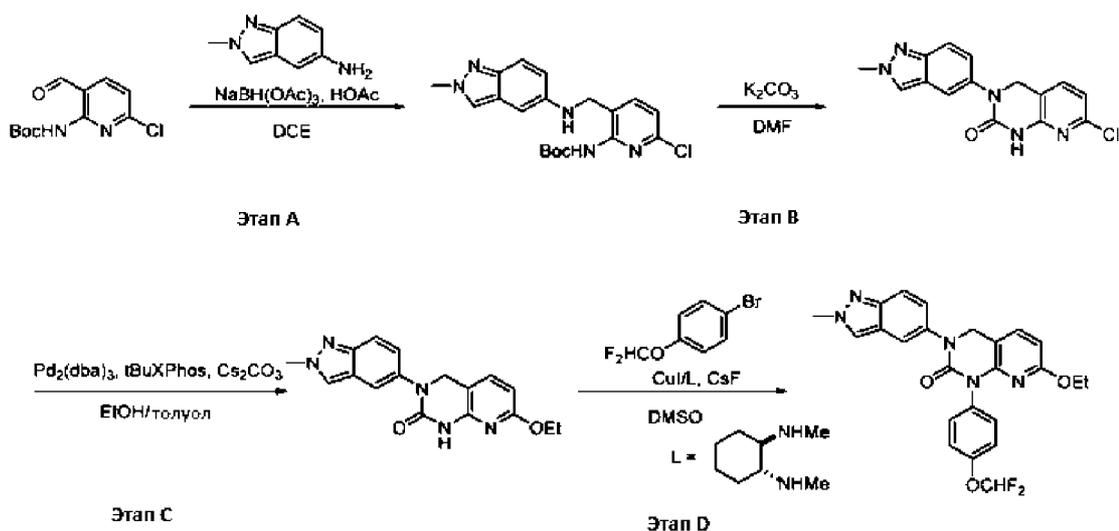


#### Способ В (последовательность R2-R1)



[00274] Соединения структуры **2.5** получали по схеме, представленной как Общая процедура II. Начиная с альдегида **2.1**, желаемую группу R<sub>3</sub> вводили методом восстановительного аминирования с получением амина **2.2**. Затем амин **2.2** циклизовали до мочевины **2.3** в щелочных условиях. После этого, желаемые группы R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вводили либо с помощью реакции C-X сочетания, опосредованного палладием, с получением соединения **2.4** с последующей реакцией C-N сочетания, опосредованного медью, с получением соединения **2.5** (Способ А), либо с помощью реакции C-N сочетания, опосредованного медью, с получением соединения **2.6** с последующей реакцией C-X сочетания, опосредованного палладием, с получением соединения **2.5** (Способ В).

[00275] Получение примера 131 согласно общей процедуре II (Способ А):



[00276] **Этап А:** трет-бутил (6-хлор-3-(((2-метил-2H-индазол-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)карбамат

[00277] К раствору трет-бутил (6-хлор-3-формилпиридин-2-ил)карбамата (коммерчески доступного) (3,8 г, 15 ммоль, 1,0 экв.) и 2-метил-2H-индазол-5-амин (2,0 г, 14 ммоль, 0,93 экв.) в DCE (50 мл) добавляли AcOH (3,26 г, 54 ммоль, 3,6 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, несколькими порциями добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (8,64 г, 41 ммоль, 2,7 экв.). После добавления смеси давали нагреться до комнатной температуры, затем ее перемешивали в течение дополнительных 16 часов. Реакцию останавливали добавлением охлажденного льдом NaHCO<sub>3</sub> (нас. водн.) (30 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикегеле с получением трет-бутил (6-хлор-3-(((2-метил-2H-индазол-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)карбамата (3,2 г, 61% выход) в виде твердого вещества бледно-зеленого цвета. LC-MS (ESI): m/z 388 [M+H]<sup>+</sup>.

[00278] **Этап В:** 7-хлор-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00279] Смесь трет-бутил (6-хлор-3-(((2-метил-2H-индазол-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)карбамата (3,2 г, 8,25 ммоль, 1,0 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,4 г, 82,5 ммоль, 10,0 экв.) в диоксане (40 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (50 мл), выпавший осадок собирали и сушили при пониженном давлении с получением 7-хлор-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (2,2 г, 85% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 314 [M+H]<sup>+</sup>.

[00280] **Этап С:** 7-этоксид-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00281] Смесь 7-хлор-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-

d]пиримидин-2(1H)-она (2,2 г, 7,0 ммоль, 1,0 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,86 г, 21 ммоль, 3,0 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,64 г, 0,70 ммоль, 0,1 экв.) и t-BuXPhos (0,6 г, 1,4 ммоль, 0,2 экв.) в EtOH (300 мл) и толуоле (30 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакцию смесь фильтровали через невысокий слой Celite<sup>®</sup>, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 7-этокси-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она в виде твердого вещества белого цвета (2,0 г, 88% выход). LC-MS (ESI): m/z 324 [M+H]<sup>+</sup>.

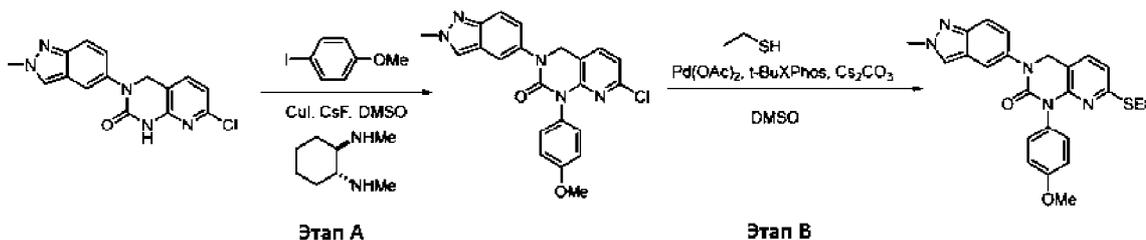
[00282] **Этап D:** 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00283] Смесь 7-этокси-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (50 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), 1-бром-4-(дифторметокси)бензола (35 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), CsF (70 мг, 0,45 ммоль, 3,0 экв.), CuI (29 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) и N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамина (44 мг, 0,3 ммоль, 2,0 экв.) в DMSO (3 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл), промывали EtOAc (10 мл x 3), объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 131**).

[00284] **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,35 (с, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (т, J<sub>HF</sub>=74 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=9,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,86 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,06 (т, J=7,2 Гц, 3H).

[00285] **LC-MS (ESI):** m/z 466 [M+H]<sup>+</sup>.

[00286] **Получение примера 132 согласно общей процедуре II (Метод В):**



[00287] **Этап А:** 7-хлор-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00288] К раствору 7-хлор-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (1,0 г, 3,19 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (15 мл) добавляли 1-иодо-4-метоксибензол (0,90 г, 3,82 ммоль, 1,2 экв.), CuI (0,61 г, 3,19 ммоль, 1,0 экв.), CsF (1,45 г, 9,56 ммоль, 3,0 экв.) и N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,91 г, 6,37 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакцию смесь разбавляли

H<sub>2</sub>O (20 мл), экстрагировали EtOAc (40 мл x3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 7-хлор-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (900 мг, 57% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 420 [M+H]<sup>+</sup>.

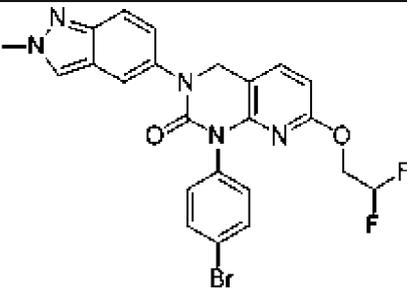
[00289] **Этап В:** 7-(этилтио)-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

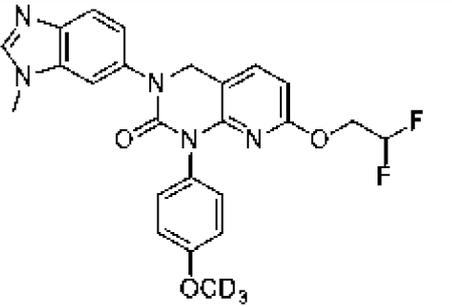
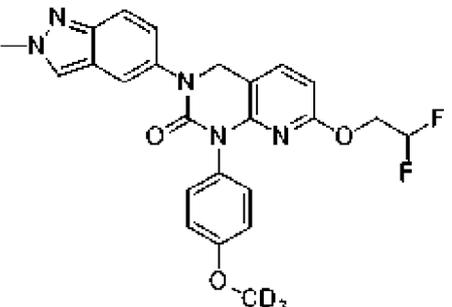
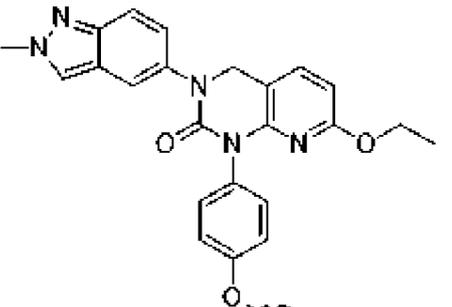
[00290] Смесь 7-хлор-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 мг, 0,012 ммоль, 0,1 экв.), t-BuXPhos (10 мг, 0,024 ммоль, 0,2 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (116 мг, 0,36 ммоль, 3,0 экв.) в DMSO (3 мл) дегазировали азотом. Затем, используя шприц, добавляли этантиол (0,3 мл), реакцию переносили в плотно закрывающуюся колбу и перемешивали при 70°C в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS. После завершения реакцию смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), экстрагировали EtOAc (40 мл x3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 7-(этилтио)-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 132**).

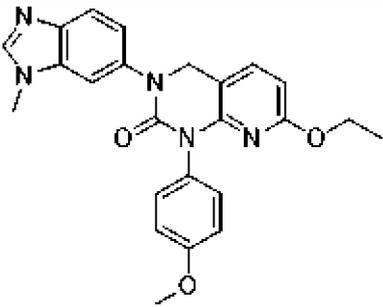
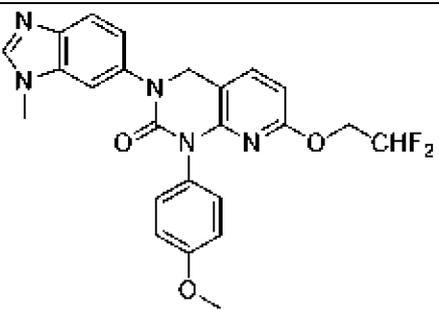
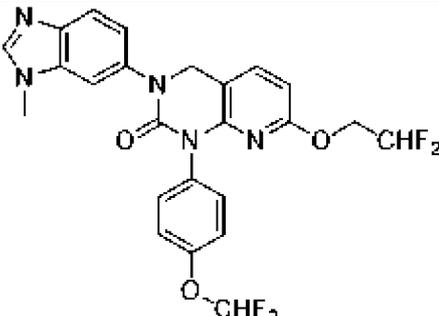
[00291] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,35 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,88 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 2,64 (к, J=7,2 Гц, 2H), 0,92 (т, J=7,2 Гц, 3H).

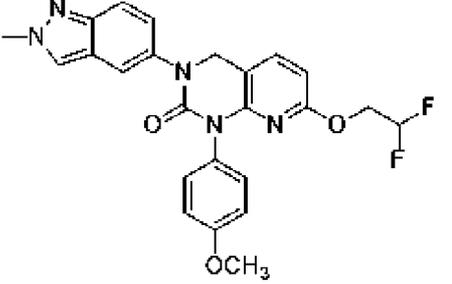
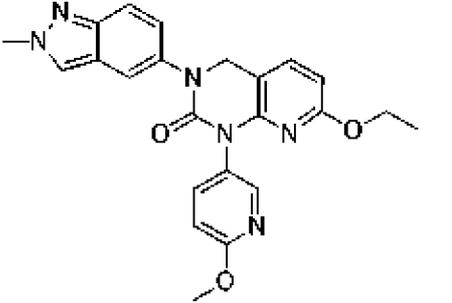
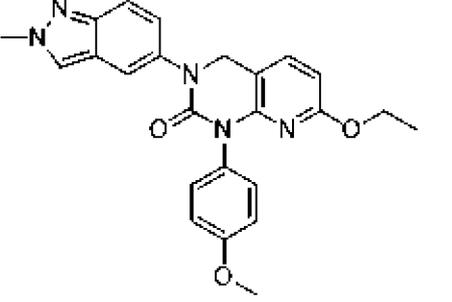
[00292] LC-MS (ESI): m/z 446 [M+H]<sup>+</sup>.

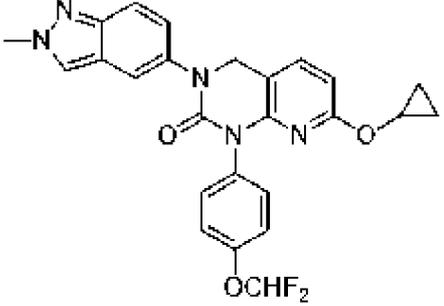
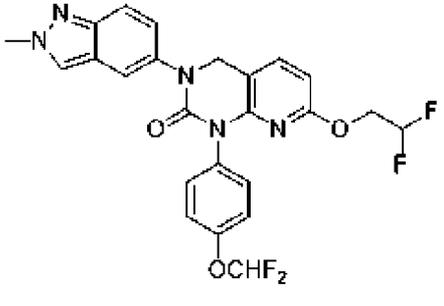
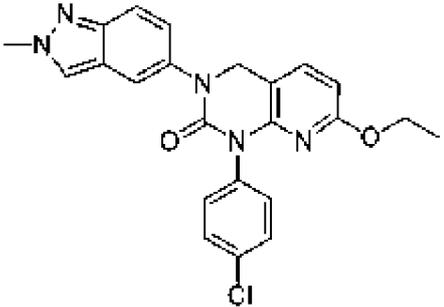
[00293] Процедуру, представленную выше для **общей процедуры II (Способ А)**, использовали для синтеза приведенных ниже соединений с использованием соответствующих исходных веществ:

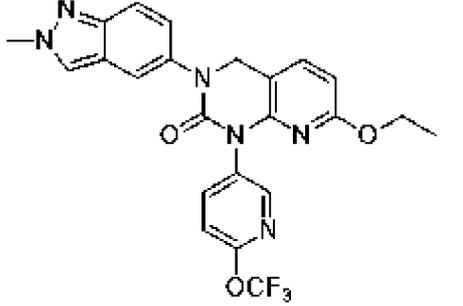
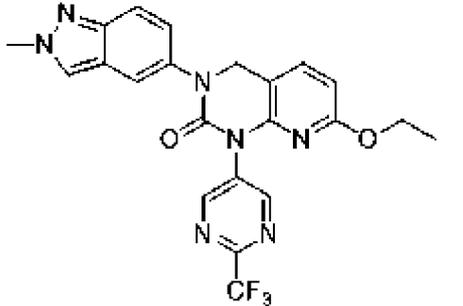
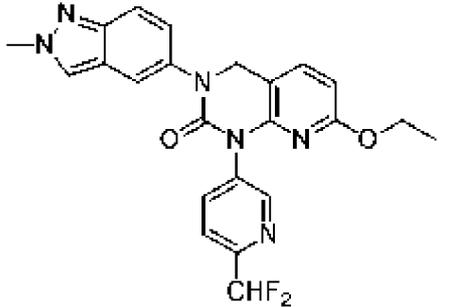
№ соед.	Структура	Характеристика
Пример 133	 <p>1-(4-бромфенил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 514,2, 516,2 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1H), 7,70-7,63 (м, 4H), 7,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,05 (тт, J<sub>HF</sub>=55,2 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,08 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, J=3,6 Гц, 2H).</p>

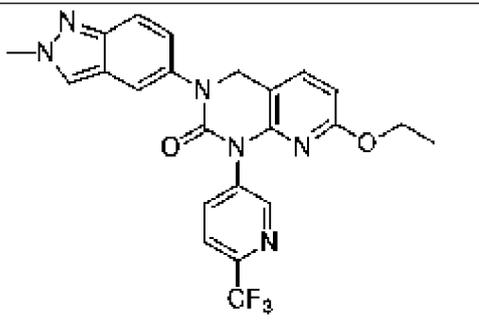
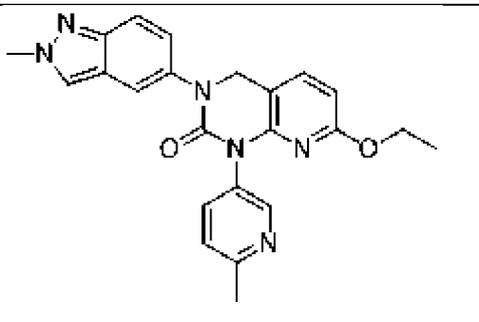
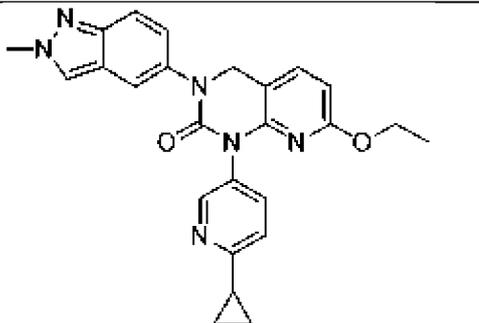
<p>Пример 135</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокс)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 469,2 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,22 (с, 1H), 7,66 (т, J=7,7 Гц, 3H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 3H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,03 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, J=3,8 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,08 (тд, J<sub>HF</sub>=14,6 Гц, J=3,8 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H).</p>
<p>Пример 136</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокс)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 469,2 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (с, 1H), 7,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 3H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (тт, J<sub>HF</sub>=55,4 Гц, J=3,9 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,5, J=3,9 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 137</p>	 <p>7-этокс-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 433,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,40 (с, 1H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,04 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,93 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,13 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>

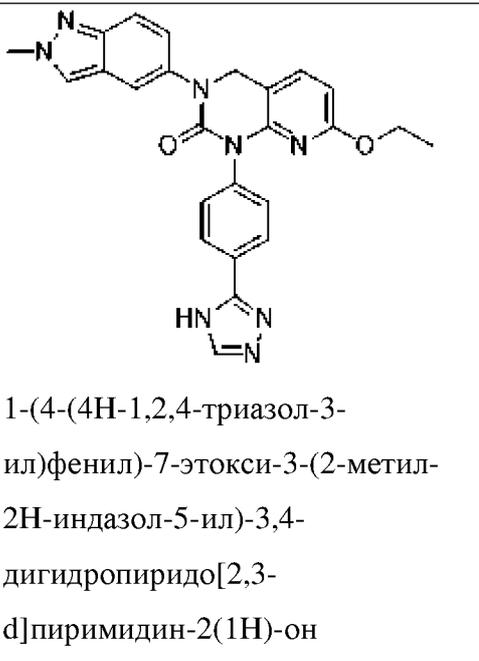
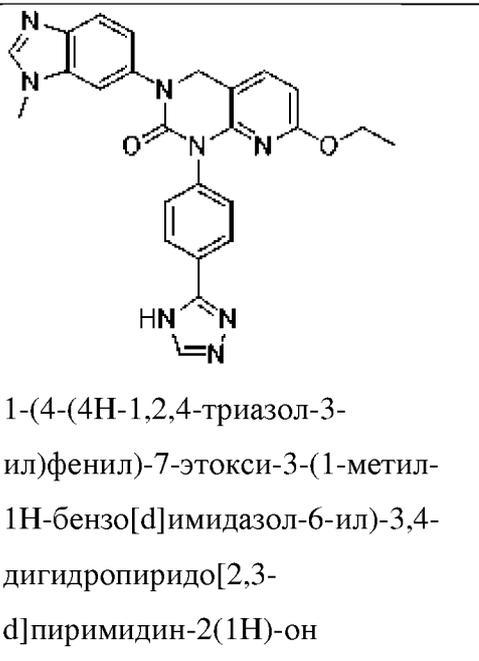
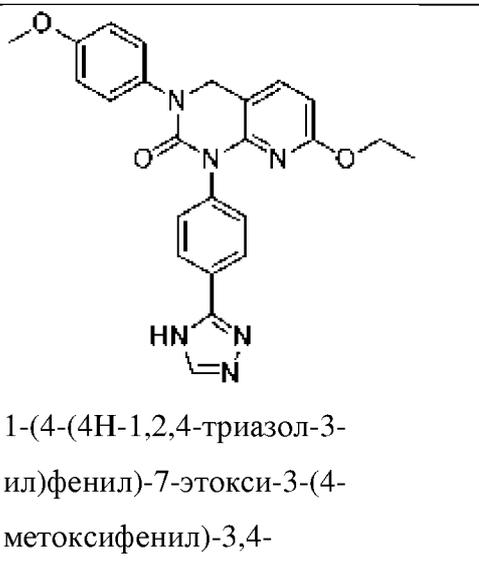
<p>Пример 138</p>	 <p>7-этоксн-1-(4-метокснфеннл)-3-(1-метнл-1H-бензо[d]нмндалол-6-нл)-3,4-днглдропнрндо[2,3-d]пнрнмндын-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 430,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,20 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 3,85 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 1,07 (т, J=7,0 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 139</p>	 <p>7-(2,2-днфлорэтоксн)-1-(4-метокснфеннл)-3-(1-метнл-1H-бензо[d]нмндалол-6-нл)-3,4-днглдропнрндо[2,3-d]пнрнмндын-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 466,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,21 (с, 1H), 7,70-7,62 (м, 3H), 7,30-7,23 (м, 3H), 7,03-6,97 (м, 2H), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (тт, J<sub>HF</sub>=56,0 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,08 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, J=3,6 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).</p>
<p>Пример 140</p>	 <p>7-(2,2-днфлорэтоксн)-1-(4-(днфлорметоксн)феннл)-3-(1-метнл-1H-бензо[d]нмндалол-6-нл)-3,4-днглдропнрндо[2,3-d]пнрнмндын-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 502,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,22 (с, 1H), 7,72-7,62 (м, 3H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,29-7,26 (м, 3H), 7,28 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,03 (тт, J<sub>HF</sub>=56,0 Гц, J=4,0 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,8 Гц, J=4,0 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H).</p>

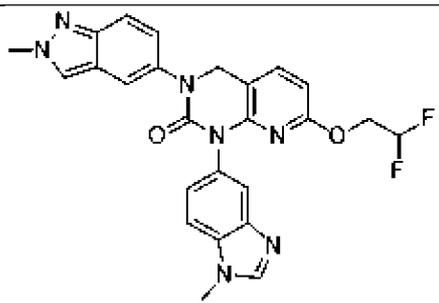
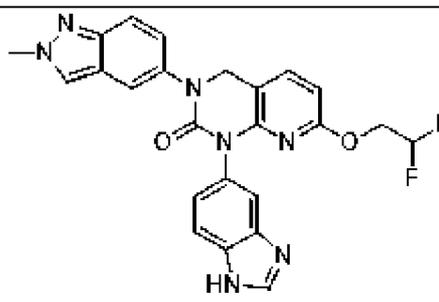
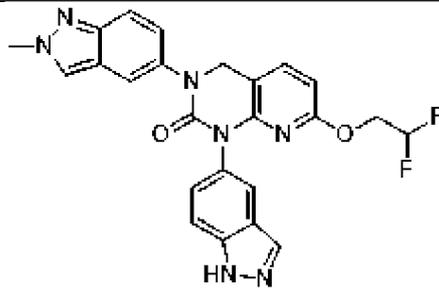
<p>Пример 141</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокс)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 466,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1Н), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,57 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,30-7,21 (м, 3Н), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,01 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, J=4,0 Гц, 1Н), 4,93 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, J=4,0 Гц, 2Н), 3,79 (с, 3Н).</p>
<p>Пример 142</p>	 <p>7-этокс-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 431,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1Н), 8,23 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,27 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,01 (дд, J=5,6 Гц, 1,6 Гц, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 6,46 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 4,91 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 3,90 (к, J=6,8 Гц, 2Н), 3,89 (с, 3Н), 1,1 (т, J=6,8 Гц, 3Н).</p>
<p>Пример 143</p>	 <p>7-этокс-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 430,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1Н), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,59 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 7,57 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 7,27 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,40 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,90 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 3,87 (к, J=6,8 Гц, 2Н), 3,80 (с, 3Н), 1,08 (т, J=6,8 Гц, 3Н).</p>

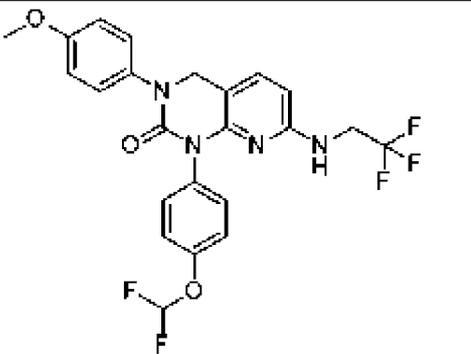
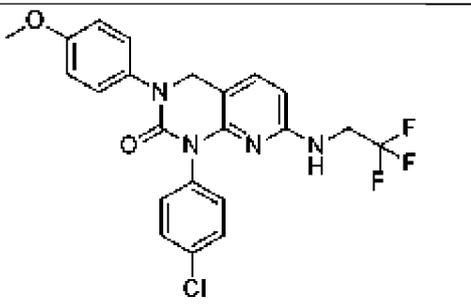
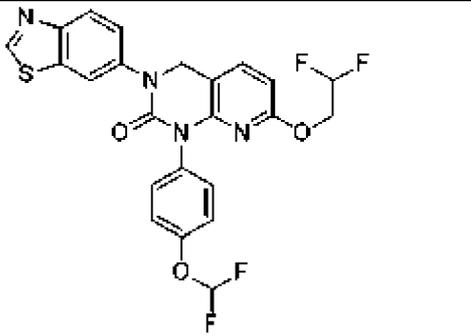
<p>Пример 144</p>	 <p>7-циклопропокси-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 478,2 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,36 (с, 1Н), 7,70 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,31-7,22 (м, 3Н), 7,27 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1Н), 6,58 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,94 (с, 2Н), 4,18 (с, 3Н), 3,72-3,68 (м, 1Н), 0,58-0,53 (м, 4Н).</p>
<p>Пример 145</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокс)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,34-7,20 (м, 3Н), 7,29 (т, J<sub>HF</sub>=72 Гц, 1Н), 6,55 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 6,02 (тт, J<sub>HF</sub>=60 Гц, J=3,6 Гц, 1Н), 4,95 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, J=3,6 Гц, 2Н).</p>
<p>Пример 146</p>	 <p>1-(4-хлорфенил)-7-этокс-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 434,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1Н), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,64-7,54 (м, 2Н), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,26 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 6,42 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 4,91 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 3,87 (к, J=7,2 Гц, 2Н), 1,07 (т, J=7,2 Гц, 3Н).</p>

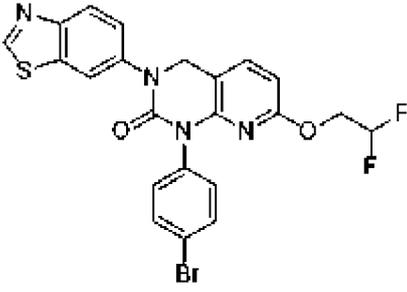
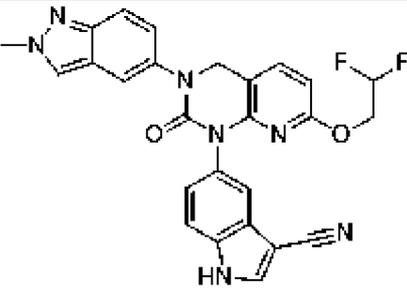
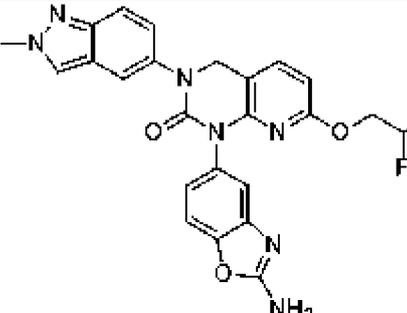
<p>Пример 147</p>	 <p>7-этоксн-3-(2-метнл-2Н-нндазол-5-нл)-1-(6-(трнфторметоксн)пнрндын-3-нл)-3,4-днгдадропнрндо[2,3-d]пнрнмндын-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 485,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,40 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,10 (дд, J=8,8 Гц, 2,8 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 6,48 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,95 (с, 2Н), 4,18 (с, 3Н), 3,88 (к, J=7,2 Гц, 2Н), 1,07 (т, J=7,2 Гц, 3Н).</p>
<p>Пример 148</p>	 <p>7-этоксн-3-(2-метнл-2Н-нндазол-5-нл)-1-(2-(трнфторметнл)пнрнмндын-5-нл)-3,4-днгдадропнрндо[2,3-d]пнрнмндын-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 470,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,25 (с, 2Н), 8,39 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,70 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,56 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 4,99 (с, 2Н), 4,19 (с, 3Н), 3,91 (к, J=6,4 Гц, 2Н), 1,10 (т, J=6,4 Гц, 3Н).</p>
<p>Пример 149</p>	 <p>1-(6-(днфторметнл)пнрндын-3-нл)-7-этоксн-3-(2-метнл-2Н-нндазол-5-нл)-3,4-днгдадропнрндо[2,3-d]пнрнмндын-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 451,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,70 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,07 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1Н), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,59 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,04 (т, J<sub>HF</sub>=55,2 Гц, 1Н), 6,48 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 4,95 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 3,85 (к, J=6,8 Гц, 2Н), 1,05 (т, J=6,8 Гц, 3Н).</p>

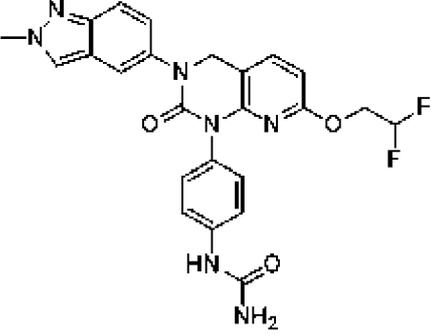
<p>Пример 150</p>  <p>7-этоксис-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>		<p>LC-MS (ESI): m/z 469,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,18 (дд, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,86 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,05 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 151</p>  <p>7-этоксис-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>		<p>LC-MS (ESI): m/z 415,2 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,51 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,70 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=5,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,87 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,5 (с, 3H), 1,09 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 152</p>  <p>1-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-7-этоксис-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>		<p>LC-MS (ESI): m/z 441,1 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 - 8,30 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,66-7,52 (м, 3H), 7,36 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,26 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,15 (с, 3H), 3,85 (к, J=6,9 Гц, 2H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,01-0,91 (м, 4H).</p>

<p>Пример 153</p>  <p>1-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-7-этоксидигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 467,2 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,13 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,85 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,05 (т, J=7,0 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 154</p>  <p>1-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-7-этоксидигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 467,1 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,19 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,84 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,03 (т, J=6,9 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 155</p>  <p>1-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-7-этоксидигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 443,1 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,07 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,40-7,31 (м, 5H), 6,95 (д, J=7,3 Гц, 2H), 6,36 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 3,90-3,79 (м, 5H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H) (триазол NH не наблюдали)</p>

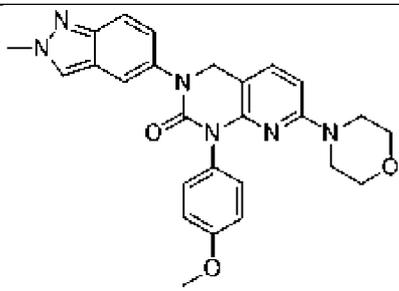
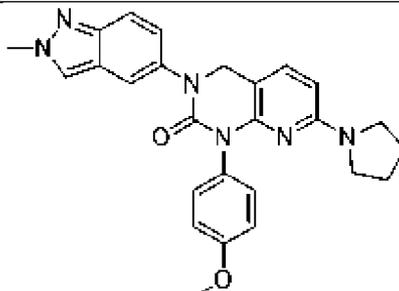
	дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	
Пример 403	 <p>7-(2,2-дифторэтокси)-1-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 490 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,70 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,60 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,56 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=9,2 Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,5 Гц, 1,5 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,91 (тт, J<sub>HF</sub>=55,5 Гц, J=3,8 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,95 (тд, J<sub>HF</sub>=14,5 Гц, 3,8 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H).</p>
Пример 404	 <p>1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 476 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,51 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 2H), 7,28 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,89 (т, J<sub>HF</sub>=55,4 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,15 (с, 3H), 3,94 (тд, J<sub>HF</sub>=14,5 Гц, J=3,5 Гц, 2H).</p>
Пример 405	 <p>7-(2,2-дифторэтокси)-1-(1H-индазол-5-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 476 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,15 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,31 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,93 (тт, J<sub>HF</sub>=55,3 Гц, J=3,8 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,96 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4, J=3,8 Гц, 2H).</p>

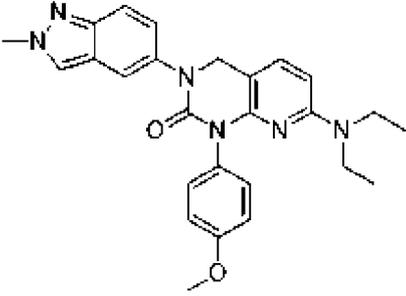
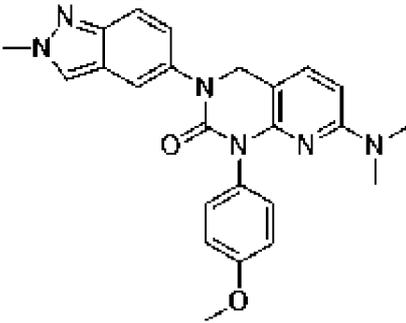
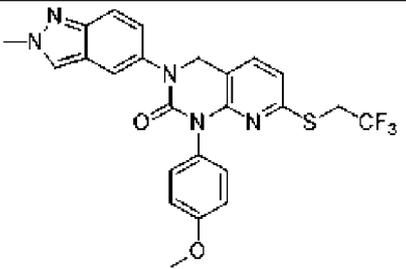
<p>Пример 406</p>  <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>		<p>LC-MS: m/z 495 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,35 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,30 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,24 (т, J<sub>HF</sub>=7,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,06 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,73-3,59 (м, 2H).</p>
<p>Пример 407</p>  <p>1-(4-хлорфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>		<p>LC-MS: m/z 463 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,44 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07 (т, J=6,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,22 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,71-3,59 (м, 2H).</p>
<p>Пример 408</p>  <p>3-(бензо[d]тиазол-6-ил)-7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>		<p>LC-MS: m/z 505 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,39 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,27 (т, J<sub>HF</sub>=73,6 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,01 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, J=3,2 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,07 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, J=3,6 Гц, 2H).</p>

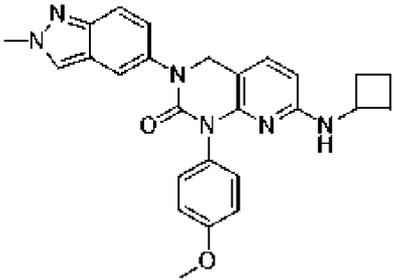
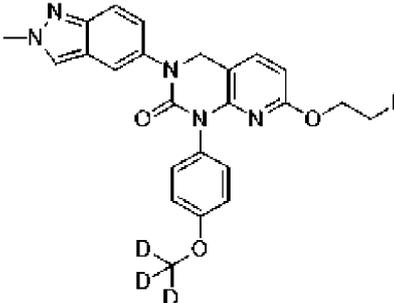
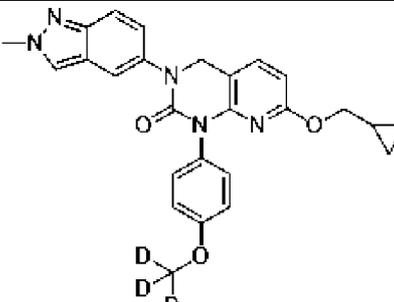
<p>Пример 409</p>	 <p>3-(бензо[d]тиазол-6-ил)-1-(4-бромфенил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 518 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,40 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,72-7,61 (м, 4H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,05 (т, J<sub>HF</sub>=15,6 Гц, J=3,2 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,09 (тд, J<sub>HF</sub>=14,8 Гц, J=3,2 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 410</p> <p>5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсил)этокси)метил)-1H-индол-3-карбонитрил (Ref: WO20182153 16)</p>	 <p>5-(7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-1(2H)-ил)-1H-индол-3-карбонитрил</p>	<p>LC-MS: m/z 500 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,28 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,73-7,54 (м, 5H), 7,28 (дд, J=8,9 Гц, 1,9 Гц, 2H), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,93 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, J=3,8 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,97 (тд, J<sub>HF</sub>=14,5, J=3,8 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 411</p>	 <p>1-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-</p>	<p>LC-MS: m/z 492 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,33 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=9,2 Гц, 1,7 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=8,4 Гц, 1,8 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 4,93 (с,</p>

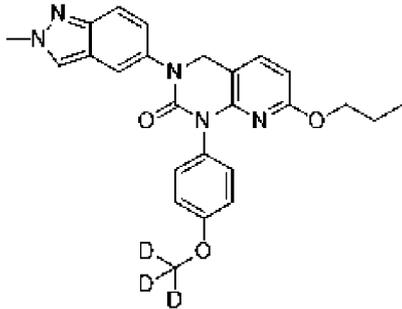
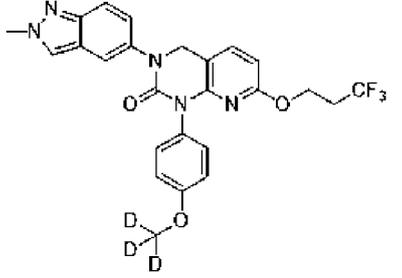
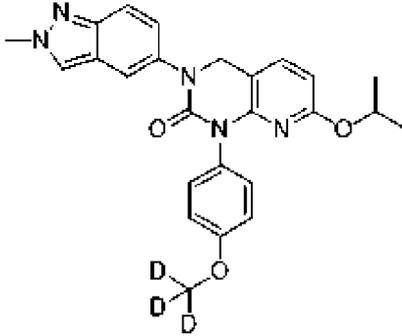
	дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	2H), 4,16 (с, 3H), 4,01 (тд, $J_{HF}=14,4$ Гц, $J=3,6$ Гц, 2H).
Пример 412	 <p>1-(4-(7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-1(2H)-ил)фенил)мочевина</p>	<p>LC-MS: m/z 494 (M+H)+.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,81 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,69 (д, <math>J=1,4</math> Гц, 1H), 7,66 (д, <math>J=8,1</math> Гц, 1H), 7,57 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 1H), 7,48 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 2H), 7,26 (дд, <math>J=9,2</math> Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,17 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 2H), 6,52 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1H), 6,12 (тт, <math>J_{HF}=55,4</math> Гц, <math>J=3,8</math> Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,09 (тд, <math>J_{HF}=14,5</math> Гц, <math>J=3,8</math> Гц, 2H).</p>

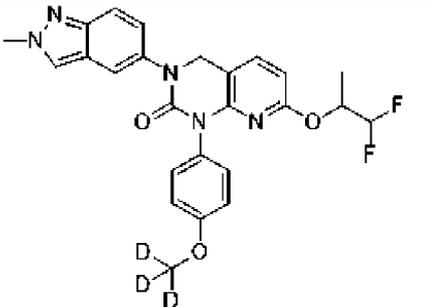
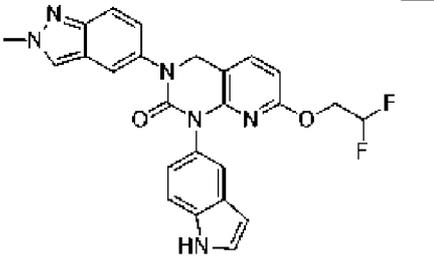
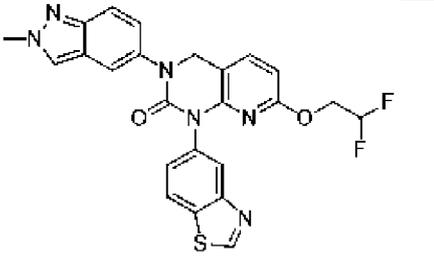
[00294] Процедуру, представленную выше для **общей процедуры II (Способ В)**, использовали для синтеза приведенных ниже соединений с использованием соответствующих исходных веществ:

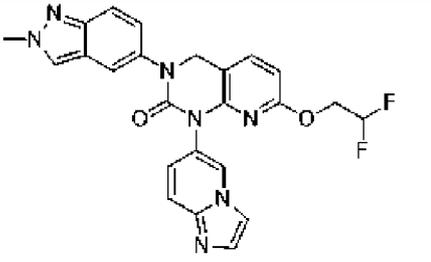
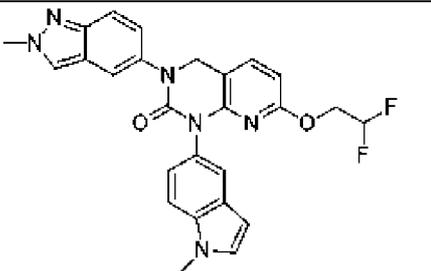
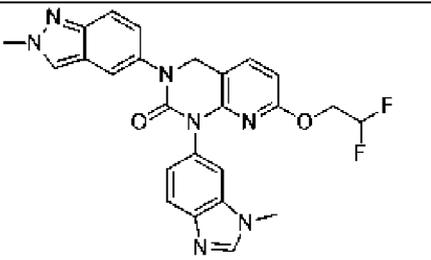
№ соед.	Структура	Характеристика
Пример 157	 <p>1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-морфолино-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 471,2 (M+H)+.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,33 (с, 1H), 7,66 (д, <math>J=1,2</math> Гц, 1H), 7,55 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 1H), 7,45 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,25 (дд, <math>J=9,2</math> Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 2H), 6,96 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 2H), 6,43 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,57-3,52 (м, 4H), 3,16-3,10 (м, 4H).</p>
Пример 158	 <p>1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-пиперидино-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 455,2 (M+H)+.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,32 (с, 1H), 7,65 (д, <math>J=1,6</math> Гц, 1H), 7,55 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 1H), 7,36 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,25 (дд, <math>J=9,2</math> Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 2H), 6,94 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 2H),</p>

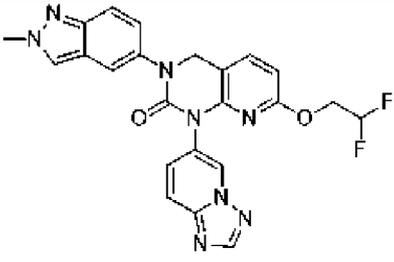
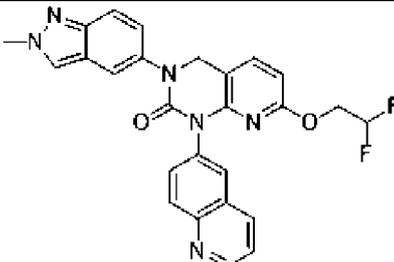
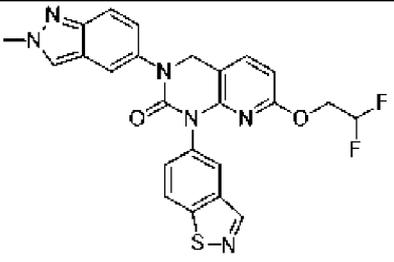
	1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(пирролидин-1-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	6,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,12-3,02 (м, 4H), 1,85-1,75 (м, 4H).
Пример 159	 <p>7-(диэтиламино)-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	LC-MS: m/z 457,2 (M+H)+. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,33 (с, 1H), 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,95 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,16 (к, J=6,8 Гц, 4H), 0,86 (к, J=6,8 Гц, 6H).
Пример 160	 <p>7-(диметиламино)-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	LC-MS: m/z 429,2 (M+H)+. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,33 (с, 1H), 7,66 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 2,74 (с, 6H).
Пример 161	 <p>1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-</p>	LC-MS: m/z 500,1 (M+H)+. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,35 (с, 1H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,00 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,97 (с, 2H), 4,17

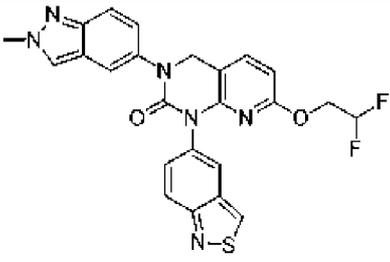
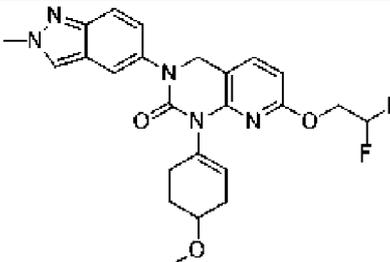
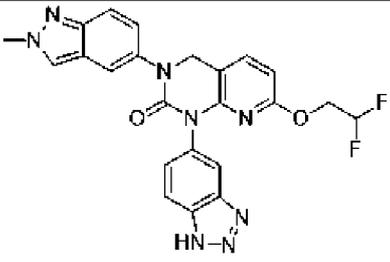
	трифторэтил)тио)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	(с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,70 (к, J=10,4 Гц, 2H).
Пример 162	 <p>7-(циклобутиламино)-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 455,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,32 (с, 1H), 7,64 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 7,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,54 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,02 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,76-3,63 (м, 2H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,78-1,65 (м, 2H), 1,59-1,38 (м, 2H).</p>
Пример 163	 <p>7-(2-фторэтоксид3-фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 451,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 3H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,54 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,42 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,08 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,01 (т, J=4,0 Гц, 1H).</p>
Пример 164	 <p>7-(циклопропилметоксид3-фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 459,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,27 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,69 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,03-0,93 (м, 1H), 0,40-0,33 (м, 2H), 0,07-0,01 (м, 2H).</p>

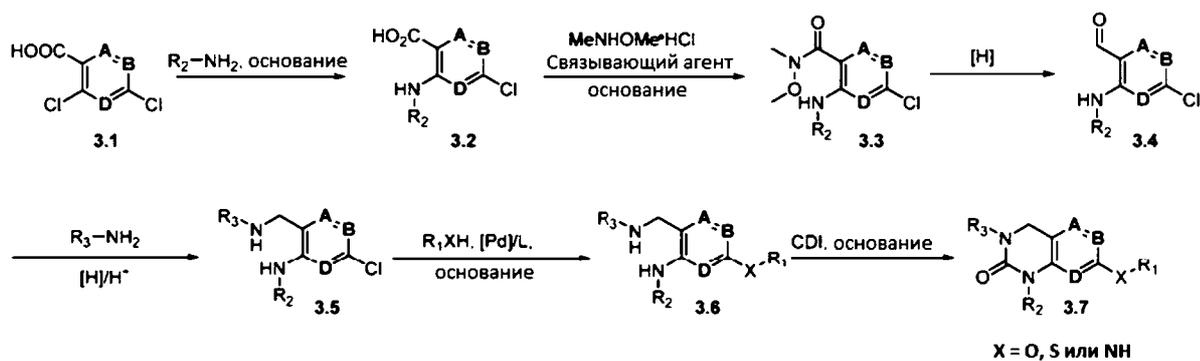
<p>Пример 165</p>  <p>1-(4-метокси-d3-фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-пропокси-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 447,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,27 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,78 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,45 (к, J=7,2 Гц, 2H), 0,72 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 166</p>  <p>1-(4-метокси-d3-фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(3,3,3-трифторпропокси)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 447,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (с, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 3H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,04 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,52-2,39 (м, 2H).</p>	<p>LC-MS: m/z 447,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,27 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,52 (гепт, J=6,4 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 1,05 (д, J=6,4 Гц, 6H).</p>
<p>Пример 167</p>  <p>7-изопропокси-1-(4-метокси-d3-фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 447,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,27 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,52 (гепт, J=6,4 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 1,05 (д, J=6,4 Гц, 6H).</p>	<p>LC-MS: m/z 447,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,27 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,52 (гепт, J=6,4 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 1,05 (д, J=6,4 Гц, 6H).</p>

<p>Пример 168</p>	 <p>7-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-1-(4-метокси-d3-фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 483,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 3H), 7,24 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,98 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,65-4,51 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 1,07 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 169</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокси)-1-(1H-индол-5-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 475,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,15 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,46-6,43 (м, 1H), 5,92 (тт, J<sub>HF</sub>=55,2 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,96 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, 4,0 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 170</p>	 <p>1-(бензо[d]тиазол-5-ил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 493,1 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,44 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,93 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,97 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, 4,0 Гц, 2H).</p>

<p>Пример 171</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокси)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: <math>m/z</math> 476,2 (M+H)<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 8,73 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,73-7,69 (м, 2Н), 7,62-7,56 (м, 3Н), 7,32-7,24 (м, 2Н), 6,60 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1Н), 6,10 (тт, <math>J_{\text{HF}}=55,2</math> Гц, 4,0 Гц, 1Н), 4,97 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 4,10 (тд, <math>J_{\text{HF}}=14,4</math> Гц, 4,0 Гц, 2Н).</p>
<p>Пример 172</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокси)-1-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: <math>m/z</math> 489,2 (M+H)<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 8,34 (с, 1Н), 7,70 (д, <math>J=1,2</math> Гц, 1Н), 7,66 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 1Н), 7,57 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 1Н), 7,50 (д, <math>J=1,6</math> Гц, 1Н), 7,47 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 1Н), 7,35 (д, <math>J=3,2</math> Гц, 1Н), 7,28 (дд, <math>J=9,2</math> Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,09 (дд, <math>J=8,4</math> Гц, 1,6 Гц, 1Н), 6,51 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1Н), 6,45 (д, <math>J=2,8</math> Гц, 1Н), 5,93 (тт, <math>J_{\text{HF}}=55,6</math> Гц, 4,0 Гц, 1Н), 4,95 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 3,96 (тд, <math>J_{\text{HF}}=14,4</math> Гц, 4,0 Гц, 2Н), 3,82 (с, 3Н).</p>
<p>Пример 173</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокси)-1-(1-метил-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: <math>m/z</math> 490,2 (M+H)<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 8,35 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 7,72 (д, <math>J=2,0</math> Гц, 1Н), 7,70 (д, <math>J=3,2</math> Гц, 1Н), 7,68 (д, <math>J=3,6</math> Гц, 1Н), 7,63 (д, <math>J=1,6</math> Гц, 1Н), 7,58 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 1Н), 7,29 (дд, <math>J=9,2</math> Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,18 (дд, <math>J=8,8</math> Гц, 1,6 Гц, 1Н), 6,54 (д, <math>J=7,6</math> Гц, 1Н), 5,95 (тт, <math>J_{\text{HF}}=55,6</math> Гц, 4,0 Гц, 1Н), 4,97 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 3,97 (тд, <math>J_{\text{HF}}=14,4</math> Гц, 4,0 Гц, 2Н), 3,84 (с, 3Н).</p>

<p>Пример 174</p>	 <p>1-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-7-(2,2-дифторэтокс)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: <math>m/z</math> 477,2 (M+H)+.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,21 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 7,91 (д, <math>J=9,6</math> Гц, 1Н), 7,79 (дд, <math>J=9,6</math> Гц, 1,6 Гц, 1Н), 7,75-7,71 (м, 2Н), 7,60 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 1Н), 7,32 (дд, <math>J=9,2</math> Гц, 1,2 Гц, 1Н), 6,62 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1Н), 6,08 (тт, <math>J_{\text{HF}}=55,6</math> Гц, 4,0 Гц, 1Н), 4,99 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 4,08 (тд, <math>J_{\text{HF}}=14,4</math> Гц, 4,0 Гц, 2Н).</p>
<p>Пример 175</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокс)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1-(хинолин-6-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: <math>m/z</math> 487,2 (M+H)+.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,00 (д, <math>J=3,2</math> Гц, 1Н), 8,53 (д, <math>J=3,6</math> Гц, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,14-8,07 (м, 2Н), 7,83 (дд, <math>J=9,2</math> Гц, 1,6 Гц, 1Н), 7,75-7,70 (м, 2Н), 7,65 (дд, <math>J=8,0</math> Гц, 4,0 Гц, 1Н), 7,59 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 1Н), 7,32 (дд, <math>J=8,8</math> Гц, 1,6 Гц, 1Н), 6,59 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1Н), 5,96 (тт, <math>J_{\text{HF}}=55,6</math> Гц, 4,0 Гц, 1Н), 5,01 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 3,96 (тд, <math>J_{\text{HF}}=14,4</math> Гц, 4,0 Гц, 2Н).</p>
<p>Пример 176</p>	 <p>1-(бензо[<i>d</i>]изотиазол-5-ил)-7-(2,2-дифторэтокс)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: <math>m/z</math> 493,2 (M+H)+.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,14 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,29 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,74-7,69 (м, 2Н), 7,62 (дд, <math>J=8,8</math> Гц, 1,2 Гц, 1Н), 7,59 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 1Н), 7,31 (дд, <math>J=9,2</math> Гц, 1,6 Гц, 1Н), 6,57 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1Н), 5,96 (тт, <math>J_{\text{HF}}=55,2</math> Гц, 4,0 Гц, 1Н), 5,00 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 3,97 (тд, <math>J_{\text{HF}}=14,4</math> Гц, 4,0 Гц, 2Н).</p>

<p>Пример 177</p>	 <p>1-(бензо[с]изотиазол-5-ил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 493,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,78 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,82 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,74-7,68 (м, 2Н), 7,59 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,47 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 6,57 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,01 (тт, J<sub>HF</sub>=55,2 Гц, 4,0 Гц, 1Н), 4,98 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 4,01 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, 4,0 Гц, 2Н).</p>
<p>Пример 178</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-метоксициклогекс-1-ен-1-ил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 470,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,33 (с, 1Н), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,56 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,21 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1Н), 6,52 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,37 (тт, J<sub>HF</sub>=55,2 Гц, 4,0 Гц, 1Н), 5,63-5,59 (м, 1Н), 4,81 (дд, J=20,0 Гц, 14,0 Гц, 2Н), 4,52 (тд, J<sub>HF</sub>=14,8 Гц, 2,4 Гц, 2Н), 4,17 (м, 3Н), 3,57-3,50 (м, 1Н), 3,29 (с, 3Н), 2,52-2,19 (м, 3Н), 2,16-2,06 (м, 1Н), 2,01-1,92 (м, 1Н), 1,80-1,69 (м, 1Н).</p>
<p>Пример 179</p>	 <p>1-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 477,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,36 (с, 1Н), 8,01-7,95 (м, 2Н), 7,75-7,68 (м, 2Н), 7,58 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 6,56 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 5,93 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, 4,0 Гц, 1Н), 4,99 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 3,95 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, 3,6 Гц, 2Н), прогон триазола не наблюдали.</p>



**Вариант I.**  $A = N, B = C, D = N$

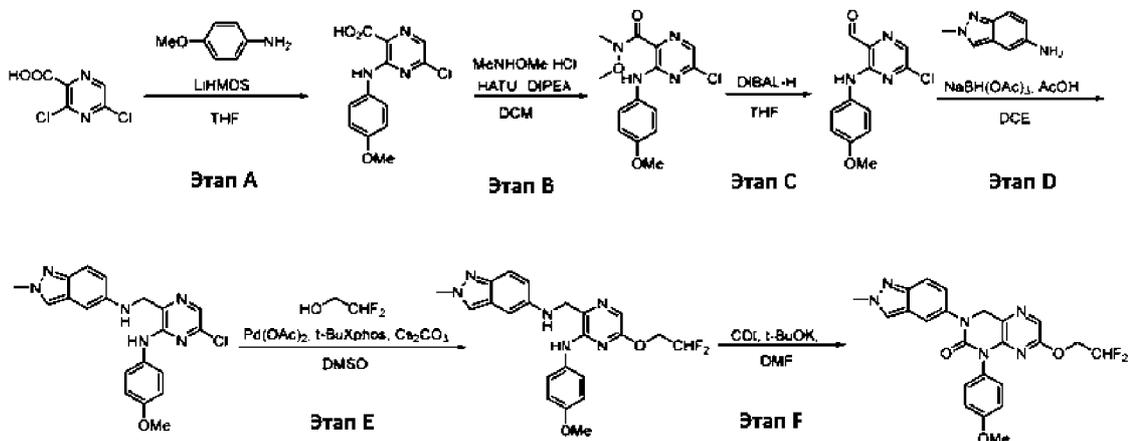
**Вариант II.**  $A = C, B = C-F, D = N$

**Вариант III.**  $A = C-CH_3, B = C, D = N$

**Вариант IV.**  $A = C, B = N, D = C$

[00296] Соединения структуры **3.7** (варианты I-IV) получали по схеме, представленной как Общая процедура III. Начиная с арилхлорида **3.1**, желаемую группу  $R_2$  вводили с помощью реакции ароматического замещения, опосредованного основанием, с получением амина **3.2**. Арил-кислоту **3.2** затем превращали в амид **3.3** Вайреба (Weinreb), который восстанавливали до альдегида **3.4**, используя источник гидрида. Затем методом восстановительного аминирования вводили желаемую группу  $R_3$  с получением диамина **3.5**. После этого с помощью реакции C-X сочетания, опосредованного палладием, вводили желаемую группу  $R_1$  с получением диамина **3.6**. После осуществления взаимодействия диамина **3.6** с CDI получали циклическую мочевины **3.7**.

[00297] Получение примера 180 согласно общей процедуре III (Вариант I):



[00298] **Этап A:** 5-хлор-3-((4-метоксифенил)амино)пирозин-2-карбоновая кислота

[00299] К раствору 4-метоксанилина (1,28 г, 10,4 ммоль, 2,0 экв.) в безв. THF (10 мл) добавляли  $LiHMDS$  (1M в THF, 10,4 мл, 10,4 ммоль, 2,0 экв.) при  $-78^\circ C$  в атмосфере  $N_2$ , используя шприц. После перемешивания в течение дополнительных 0,5 ч при той же температуре добавляли раствор 3,5-дихлорпирозин-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 5,2 ммоль, 1,0 экв.) в безв. THF (5 мл), используя шприц, в течение 10 мин. После перемешивания при  $-78^\circ C$  в течение дополнительных 0,5 ч реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение 18 часов. Смесь гасили добавлением воды (20 мл), затем значение pH доводили до 2 путем добавления

разбавленной HCl (2N, водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-хлор-3-((4-метоксифенил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (1,3 г, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI): m/z 280 [M+H]<sup>+</sup>.

[00300] **Этап В:** 5-хлор-N-метокси-3-((4-метоксифенил)амино)-N-метилпиразин-2-карбоксамид

[00301] Раствор 5-хлор-3-((4-метоксифенил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (1,70 г, 6,08 ммоль, 1,0 экв.), N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (0,89 г, 9,12 ммоль, 1,5 экв.), DIPEA (3,14 г, 24,31 ммоль, 4,0 экв.) и HATU (3,46 г, 9,12 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь гасили путем добавления H<sub>2</sub>O (20 мл), затем экстрагировали DCM (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-хлор-N-метокси-3-((4-метоксифенил)амино)-N-метилпиразин-2-карбоксамид (1,26 г, 64% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI): m/z 323 [M+H]<sup>+</sup>.

[00302] **Этап С:** 5-хлор-3-((4-метоксифенил)амино)пиразин-2-карбальдегид

[00303] К раствору 5-хлор-N-метокси-3-((4-метоксифенил)амино)-N-метилпиразин-2-карбоксамид (1,26 г, 3,9 ммоль, 1,0 экв.) в безв. THF (15 мл) добавляли DIBAL-H (1,5 M в толуоле, 3,9 мл, 5,86 ммоль, 1,5 экв.) при -78°С в атмосфере N<sub>2</sub>, используя шприц. Смесь перемешивали при -78°С в течение дополнительных 0,5 ч. За ходом реакции следили с помощью LC-MS. После завершения реакцию смесь гасили добавлением NH<sub>4</sub>Cl (нас. водн.) (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением 5-хлор-3-((4-метоксифенил)амино)пиразин-2-карбальдегида (1,6 г, неочищенный), который использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. LC-MS (ESI): m/z 264 [M+H]<sup>+</sup>.

[00304] **Этап D:** N-((5-хлор-3-((4-метоксифенил)амино)пиразин-2-ил)метил)-2-метил-2H-индазол-5-амин

[00305] Раствор 5-хлор-3-((4-метоксифенил)амино)пиразин-2-карбальдегида (1,6 г, 6,07 ммоль, 1,0 экв.), 2-метил-2H-индазол-5-амин (0,89 г, 6,07 ммоль, 1,0 экв.) и AcOH (1,5 мл, 24,27 ммоль, 4,0 экв.) в DCE (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем несколькими порциями добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,86 г, 18,20 ммоль, 3,0 экв.) при 0°С. После добавления смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления ледяной воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, промывали рассолом (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали

колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением N-((5-хлор-3-((4-метоксифенил)амино)пиразин-2-ил)метил)-2-метил-2H-индазол-5-амин (1,25 г, 52% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  395  $[M+H]^+$ .

[00306] **Этап Е:** N-((5-(2,2-дифторэтоксид)-3-((4-метоксифенил)амино)пиразин-2-ил)метил)-2-метил-2H-индазол-5-амин

[00307] Раствор N-((5-хлор-3-((4-метоксифенил)амино)пиразин-2-ил)метил)-2-метил-2H-индазол-5-амин (600 мг, 1,52 ммоль, 1,0 экв.), 2,2-дифторэтан-1-ола (374 мг, 4,56 ммоль, 3,0 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (68 мг, 0,304 ммоль, 0,2 экв.), t-BuXPhos (129 мг, 0,304 ммоль, 0,2 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,49 г, 4,56 ммоль, 3,0 экв.) в DMSO (10 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи в плотно закрытой колбе в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь концентрировали, и остаток очищали на колонке с силикагелем с получением N-((5-(2,2-дифторэтоксид)-3-((4-метоксифенил)амино)пиразин-2-ил)метил)-2-метил-2H-индазол-5-амин (250 мг, 37% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  441  $[M+H]^+$ .

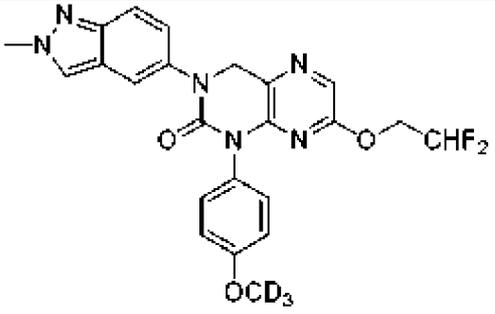
[00308] **Этап F:** 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидроптеридин-2(1H)-он

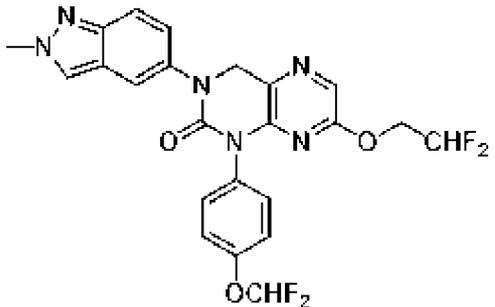
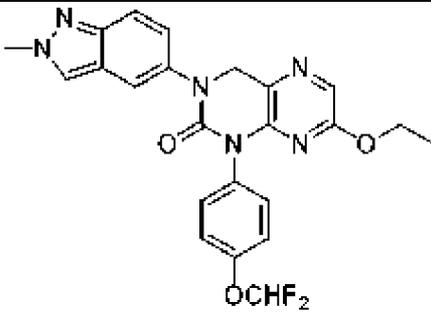
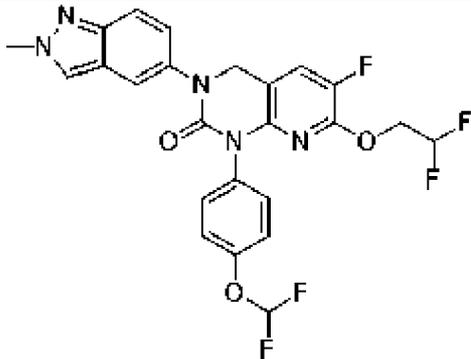
[00309] Раствор N-((5-(2,2-дифторэтоксид)-3-((4-метоксифенил)амино)пиразин-2-ил)метил)-2-метил-2H-индазол-5-амин (280 мг, 0,64 ммоль, 1,0 экв.), CDI (206 мг, 1,27 ммоль, 2,0 экв.) и t-BuOK (285 мг, 2,55 ммоль, 4,0 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Полученную смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидроптеридин-2(1H)-она (**Пример 180**).

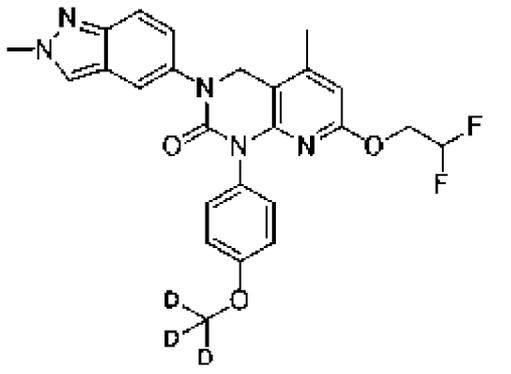
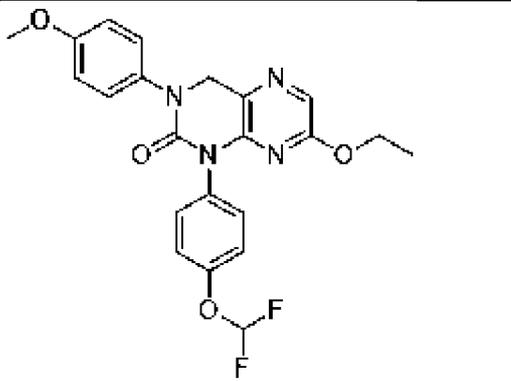
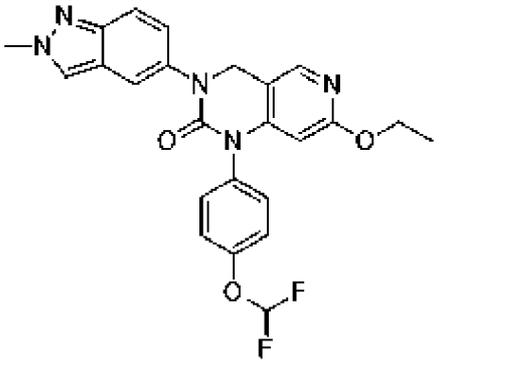
[00310] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,36 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,76 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,37-7,22 (м, 3H), 7,04-6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,15 (тт, J<sub>HF</sub>=54,8 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,30-4,03 (м, 2H), 4,18 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).

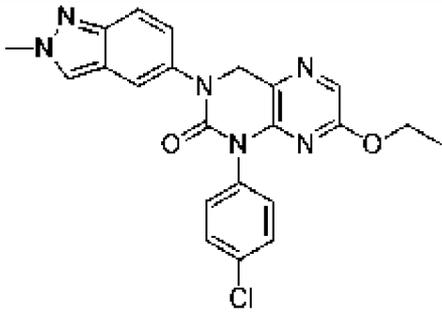
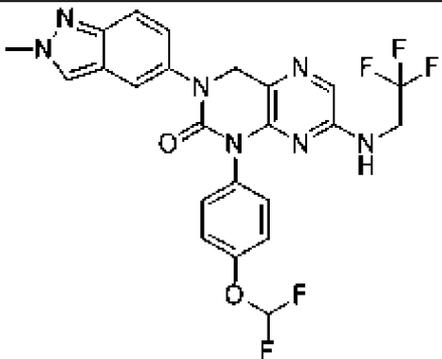
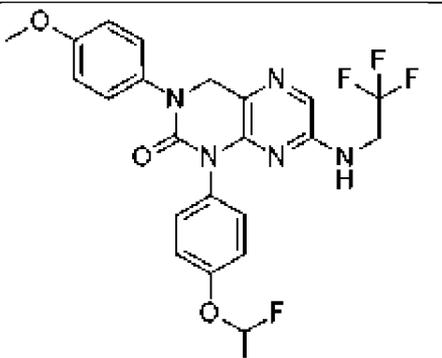
[00311] LC-MS (ESI):  $m/z$  467  $[M+H]^+$ .

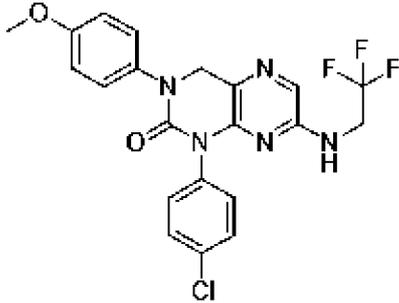
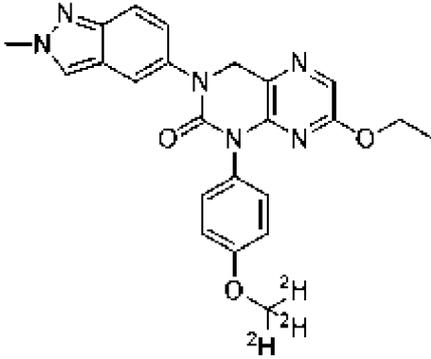
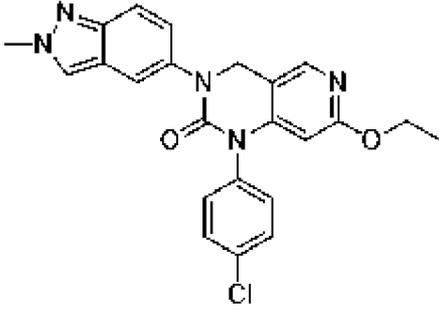
[00312] Процедуру, представленную выше для **общей процедуры III**, использовали для синтеза приведенных ниже соединений с использованием соответствующих исходных веществ:

№ соед.	Структура	Характеристика
Пример 181 (Вариант I)	 <p>7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-(метокси-</p>	LC-MS (ESI): $m/z$ 470,2 $[M+H]^+$ . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,36 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,37-7,18 (м, 3H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,15 (тт, J <sub>HF</sub> =55,2 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,29-4,01 (м, 2H), 4,17 (с, 3H).

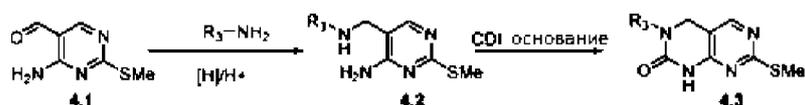
	d3)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидроптеридин-2(1Н)-он	
Пример 182 <b>(Вариант I)</b>	 <p>7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-(дифторметоксид)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидроптеридин-2(1Н)-он</p>	LC-MS (ESI): m/z 503,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,37 (с, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,32-7,27 (м, 3Н), 7,31 (т, J <sub>HF</sub> =73,8 Гц, 1Н), 6,15 (тт, J <sub>HF</sub> =56 Гц, J=3,6 Гц, 1Н), 5,04 (с, 2Н), 4,18 (тд, J <sub>HF</sub> =14,8 Гц, J=3,6 Гц, 2Н), 4,17 (с, 3Н).
Пример 183 <b>(Вариант I)</b>	 <p>1-(4-(дифторметоксид)фенил)-7-этоксид-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидроптеридин-2(1Н)-он</p>	LC-MS (ESI): m/z 467,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,37 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,60 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,32 (т, J <sub>HF</sub> =74,8 Гц, 1Н), 7,30-7,26 (м, 3Н), 5,02 (с, 2Н), 4,18 (с, 3Н), 3,97 (к, J=6,8 Гц, 2Н), 1,13 (т, J=6,8 Гц, 3Н).
Пример 184 <b>(Вариант II)</b> Используя 2,6-дихлор-5-фторникотиную кислоту качестве исходного вещества.	 <p>7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-(дифторметоксид)фенил)-6-фтор-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	LC-MS: m/z 520,1 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,36 (с, 1Н), 7,77 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,70 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=9,2 Гц, 2Н), 7,28 (т, J <sub>HF</sub> =74,0 Гц, 1Н), 7,29-7,23 (м, 3Н), 6,07 (тт, J <sub>HF</sub> =55,2 Гц, 4,0 Гц, 1Н), 4,94 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 4,15 (тд, J <sub>HF</sub> =14,4 Гц, 4,0 Гц, 2Н).

<p>Пример 185 <b>(Вариант III)</b> Используя 2,6-дихлор-4-метилникотиновую кислоту в качестве исходного вещества.</p>	 <p>7-(2,2-дифторэтоксид3-фенил)-5-метил-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиридин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 483,2 (M+H)+. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,41 (с, 1H), 5,97 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,03 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, 4,0 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H).</p>
<p>Пример 186 <b>(Вариант I)</b></p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этоксид-3-(4-метоксифенил)-3,4-дигидроптеридин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 443,2 (M+H)+. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,81 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,31 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 1,12 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 187 <b>(Вариант IV)</b> Используя 4,6-дихлорникотиновую кислоту в качестве исходного вещества.</p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этоксид-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиридин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 466,2 (M+H)+. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,70 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,21 (к, J=7,2 Гц, 2H), 4,17 (с, 3H), 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>

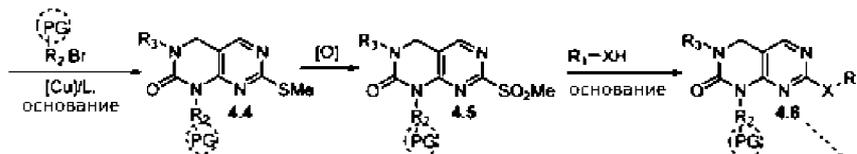
<p>Пример 413 (Вариант I)</p>	 <p>1-(4-хлорфенил)-7-этоксиптеридин-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидроптеридин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 435 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,41 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,29 (дд, J=9,1 Гц, 1,6 Гц, 1Н), 5,00 (с, 2Н), 4,16 (с, 3Н), 3,95 (к, J=7,0 Гц, 2Н), 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3Н).</p>
<p>Пример 414 (Вариант I)</p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидроптеридин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 520 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,41 (с, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,36 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,32 (т, J<sub>HF</sub>=76,2 Гц, 1Н), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 4,97 (с, 2Н), 4,23 (с, 3Н), 3,83-3,74 (м, 2Н).</p>
<p>Пример 415 (Вариант I)</p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидроптеридин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 496 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,62 (с, 1Н), 7,57 (т, J=6,4 Гц, 1Н), 7,39-7,31 (м, 4Н), 7,27 (т, J<sub>HF</sub>=74,4 Гц, 1Н), 7,23 (д, J=9,2 Гц, 2Н), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 4,83 (с, 2Н), 3,77 (с, 3Н), 3,75-3,68 (м, 2Н).</p>

<p>Пример 416 (Вариант I)</p>	 <p>1-(4-хлорфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидроптеридин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 464 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,63 (с, 1H), 7,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,39-7,30 (м, 4H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,76-3,69 (м, 2H).</p>
<p>Пример 417 (Вариант I)</p>	 <p>7-этоксид-1-(4-(метоксид3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидроптеридин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 434 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,36 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 3H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,96 (к, J=6,8 Гц, 2H), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 418 (Вариант IV)</p>	 <p>1-(4-хлорфенил)-7-этоксид-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 434 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,28 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,21 (к, J=6,8 Гц, 2H), 4,17 (с, 3H), 1,22 (т, J=6,8 Гц, 3H).</p>

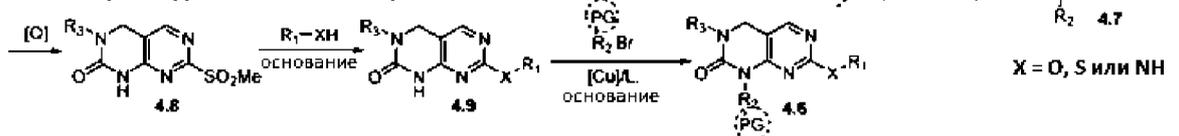
[00313] Общая процедура IV:



Способ А (последовательность R2-R1)



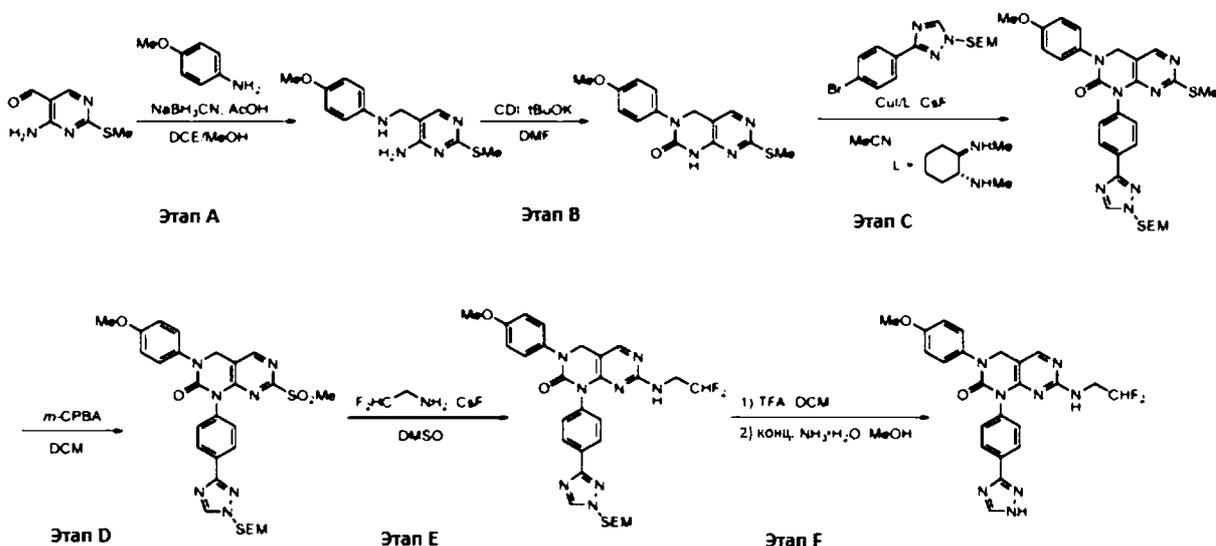
Способ В (последовательность R1-R2)



X = O, S или NH

[00314] Соединения структуры **4.7** получали по схеме, представленной как Общая процедура IV. Начиная с альдегида **4.1**, желаемую группу  $R_3$  вводили методом восстановительного аминирования с образованием диамина **4.2**. В результате реакции диамина **4.2** с CDI получали циклическую мочевины **4.3**. Затем одним из двух способов вводили желаемые группы  $R_1$  и  $R_2$ . В способе А желаемую группу  $R_2$  (необязательно защищенную) вводили с помощью реакции C-N сочетания, опосредованного медью, с мочевиной **4.3** с образованием соединения **4.4**. Затем тиол **4.4** окисляли до сульфона **4.5**, и после этого выполняли замещение на желаемую группу  $R_1$  с помощью реакции ароматического замещения, опосредованного основанием, с получением соединения **4.6**. Затем, при необходимости, снимали защиту с соединения **4.6** с получением соединения **4.7**. В способе В тиол **4.3** окисляли до сульфона **4.8**, и выполняли замещение на желаемую группу  $R_1$  с помощью реакции ароматического замещения, опосредованного основанием, с получением соединения **4.9**. После этого вводили желаемую группу  $R_2$  (необязательно замещенную) с помощью реакции C-N сочетания, опосредованного медью, с мочевиной **4.9** с получением соединения **4.6**. Затем, при необходимости, с соединения **4.6** снимали защитную группу с получением соединения **4.7**.

[00315] Получение примера 188 согласно общей процедуре IV (Способ А):



[00316] **Этап А:** 5-(((4-метоксифенил)амино)метил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин

[00317] 4-Амино-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид (1,14 г, 6,74 ммоль, 1,0 экв.), 4-метоксианилин (0,91 г, 7,42 ммоль, 1,1 экв.) и АсОН (1,2 мл, 20,23 ммоль, 3,0 экв.) растворяли в DCE/MeOH (6 мл/6 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем несколькими порциями добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (0,47 г, 7,42 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C, после чего реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл) и экстрагировали DCM (20 мл x3), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-(((4-метоксифенил)амино)метил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амина (1,7 г, 91% выход) в виде твердого вещества серого цвета. LC-MS (ESI): m/z 277 [M+H]<sup>+</sup>.

[00318] **Этап В:** 3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00319] 5-(((4-Метоксифенил)амино)метил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин (0,83 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безв. DMF (20 мл). Несколько порциями добавляли t-BuOK (1,35 г, 1,2 моль, 4,0 экв.) и CDI (0,97 г, 6,01 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь обрабатывали ледяной водой (20 мл), полученный осадок собирали и промывали H<sub>2</sub>O (10 мл x3), сушили при пониженном давлении с получением 3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она.

[00320] 5-(((4-Метоксифенил)амино)метил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин (0,69 г, 76% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 303 [M+H]<sup>+</sup>.

[00321] **Этап С:** 3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00322] К раствору 3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (604 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (8 мл) добавляли CuI (190 мг, 1,0 ммоль, 0,5 экв.), CsF (912 мг, 6,0 ммоль, 3,0 экв.), N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамин (284 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и 3-(4-бромфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол (Ref: WO2008156726 A1) (850 мг, 2,4 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре, и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, оставшуюся смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (580 мг, 50% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 576 [M+H]<sup>+</sup>.

[00323] **Этап D:** 3-(4-метоксифенил)-7-(метилсульфонил)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00324] К раствору 3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (676 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) несколькими порциями при комнатной температуре добавляли m-CPBA (571 мг, 3,3 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 часов. Затем избыток m-CPBA удаляли добавлением NaHSO<sub>3</sub> (нас. водн.) (30 мл), и полученную смесь экстрагировали DCM (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(4-метоксифенил)-7-(метилсульфонил)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (600 мг, 90% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 608 [M+H]<sup>+</sup>.

[00325] **Этап E:** 7-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(4-метоксифенил)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00326] К раствору 3-(4-метоксифенил)-7-(метилсульфонил)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (130 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (5 мл) добавляли CsF (32 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (0,18 мл, 1,07 ммоль, 5,0 экв.) и 2,2,2-трифторэтанамином (109 мг, 1,1 ммоль, 5,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в плотно закрытой колбе. Затем реакцию гасили добавлением ледяной воды (10 мл) и экстрагировали DCM (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 7-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(4-метоксифенил)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (30 мг, 23% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 609 [M+H]<sup>+</sup>.

[00327] **Этап F:** 1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-7-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

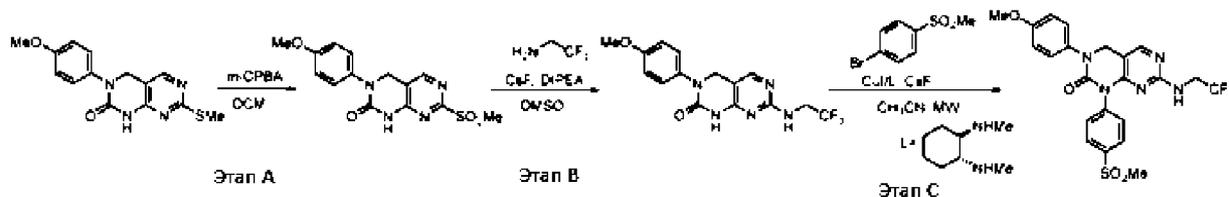
[00328] К раствору 7-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(4-метоксифенил)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (30 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл) при 0°C. Затем реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Большую часть растворителя выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH (2 мл), добавляли конц. NH<sub>4</sub>OH (0,5 мл) и перемешивали в течение 2

часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-7-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 188**).

[00329]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 14,23 (уш.с, 1H), 8,69-8,35 (м, 1H), 8,12-8,07 (м, 3H), 7,43 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,69-7,08 (м, 1H), 7,36 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,98 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 5,88 (уш.с, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,70-3,50 (м, 2H).

[00330] LC-MS (ESI):  $m/z$  479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00331] Приготовление примера 189 согласно общей процедуре IV (Способ В):



[00332] **Этап А:** 3-(4-метоксифенил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00333] К раствору 3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (0,8 г, 2,65 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) несколькими порциями при комнатной температуре добавляли 3-хлорбензопероксовую кислоту (2,28 г, 13,24 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили добавлением  $\text{NaHSO}_3$  (нас. водн.) (50 мл) для удаления избытка *m*-CPBA. Затем реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, и оставшуюся смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(4-метоксифенил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она в виде твердого вещества белого цвета (0,8 г, 90% выход). LC-MS (ESI):  $m/z$  335  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00334] **Этап В:** 3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00335] Смесь 3-(4-метоксифенил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (0,1 г, 0,3 ммоль, 1,0 экв.), CsF (0,14 г, 0,9 ммоль, 3,0 экв.), DIPEA (0,19 г, 1,497 ммоль, 5,0 экв.) и 2,2,2-трифторэтан-1-амина (0,59 г, 5,99 ммоль, 20 экв.) в DMSO (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 часов в плотно закрытой колбе. Затем избыток 2,2,2-трифторэтан-1-амина удаляли при пониженном давлении, добавляли ледяную воду (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, и оставшуюся смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она в виде твердого вещества коричневого цвета (55 мг, 52% выход). LC-MS (ESI):  $m/z$  354  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

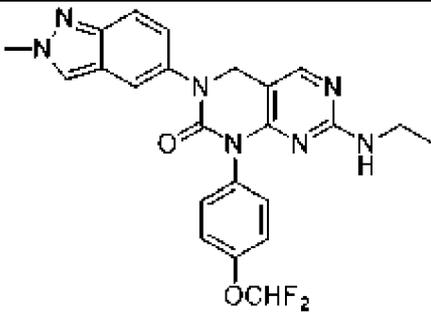
[00336] **Этап С:** 3-(4-метоксифенил)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

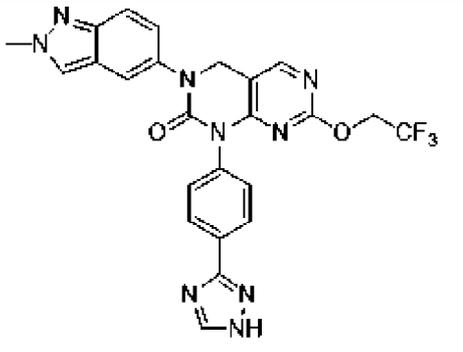
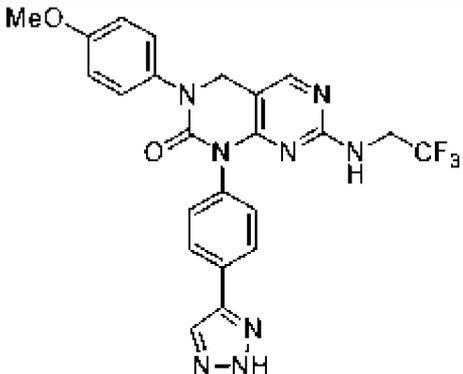
[00337] К смеси 3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (35 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и 1-бром-4-(метилсульфонил)бензола (47 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (2 мл) добавляли N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилпиперидин-1,2-диамин (17 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), CsF (27 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) и CuI (11 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в условиях микроволнового облучения в течение 1 часа в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды (15 мл), и экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 3-(4-метоксифенил)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 189**).

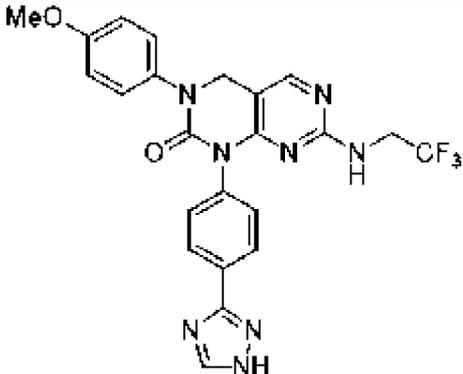
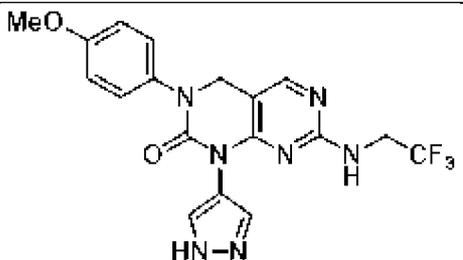
[00338] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,04 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,28 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,9 Гц, 2H), 5,23 (уш.с, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,25-3,54 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

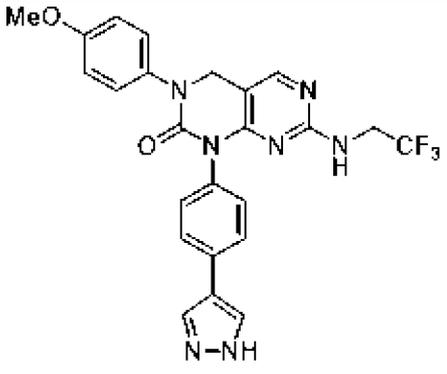
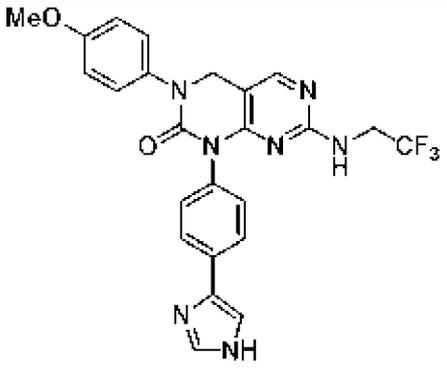
[00339] LC-MS (ESI): m/z 508 [M+H]<sup>+</sup>.

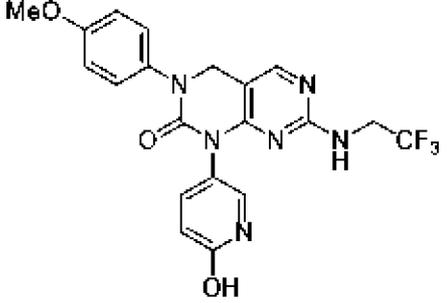
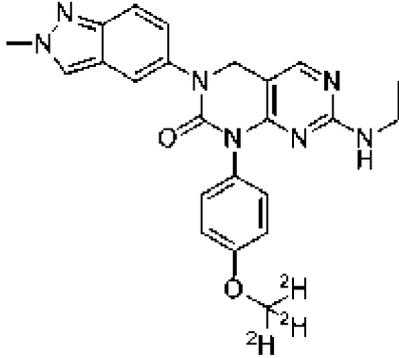
[00340] Процедуру, представленную выше для **общей процедуры IV (Способ А)**, использовали для синтеза приведенных ниже соединений с использованием подходящих исходных веществ:

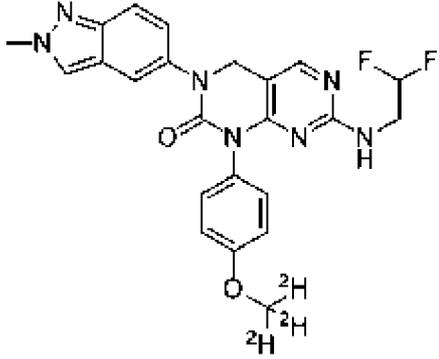
№ соед.	Структура	Характеристики
Пример 190	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-(этиламино)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 466,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,83 (уш.с, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,14-2,92 (м, 2H), 0,99-0,83 (м, 3H).</p>

<p>Пример 191</p>	 <p>1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(2,2,2-трифторэтокси)-3,4-дигидропиримида[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 522,2 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 14,20 (уш.с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,76 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,53-7,42 (м, 2H), 7,31 (дд, J=9,2, 2,0 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,83 (к, J<sub>HF</sub>=9,2 Гц, 2H), 4,18 (с, 3H).</p>
<p>Пример 192</p>	 <p>1-(4-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримида[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он (синтезированное из 3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримида[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он и 4-(4-бромфенил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-1,2,3-триазола (Ref: WO2008156726 A1))</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 497,2 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,38 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (уш.с, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,00-3,60 (м, 2H), 3,77 (с, 3H).</p>

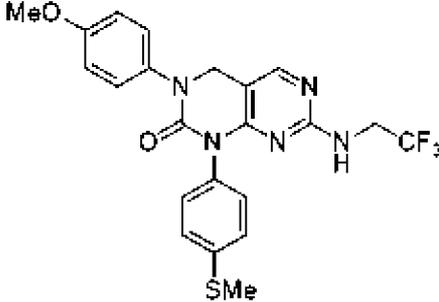
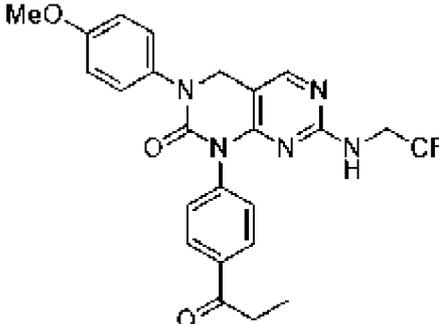
<p>Пример 193</p>	 <p>1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 497,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, TFA-D1) δ: 9,38 (с, 1H), 8,14 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,23 (дд, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 2H), 7,00 (дд, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 2H), 4,87 (с, 2H), 3,84 (д, J=1,6 Гц, 3H), 3,65 (к, J=7,6 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 194</p>	 <p>3-(4-метоксифенил)-1-(1H-пиразол-4-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он  (синтезированное из 3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она и 4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (Ref: Journal of Organic Chemistry, 81(2), 689-698; 2016))</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 420,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,83 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,31 (дд, J=6,8 Гц, 2,0 Гц, 2H), 7,96 (дд, J=6,8 Гц, 2,0 Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,05-3,83 (м, 2H), 3,77 (с, 3H).</p>

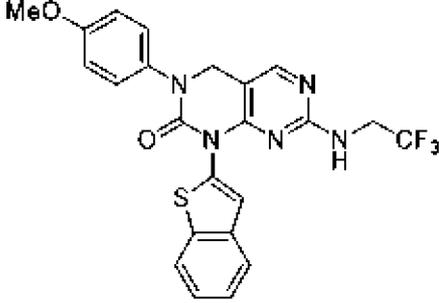
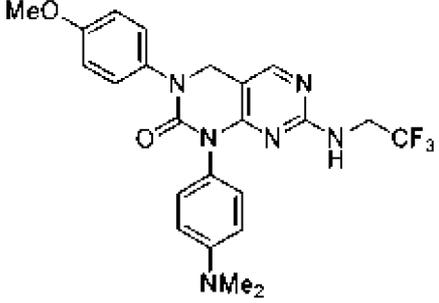
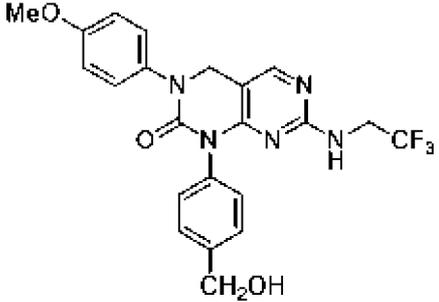
<p>Пример 195</p>	 <p>1-(4-(1H-пиразол-3-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он (синтезировано из 3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он и 4-(4-бромфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола (Ref: PCT Int. Appl., 2014151899, 25 Sep 2014))</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 496,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,32 и 12,93 (два набора s, 1H в общем), 8,13 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,54 (уш., 1H), 7,37-7,32 (м, 4H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,11-3,60 (м, 2H), 3,77 (с, 3H).</p>
<p>Пример 196</p>	 <p>1-(4-(1H-имидазол-4-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он (синтезировано из 3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 496,2 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,13 (д, J=10,8 Гц, 2H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,47 (уш.с, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,05-3,53 (м, 2H), 3,77 (с, 3H).</p>

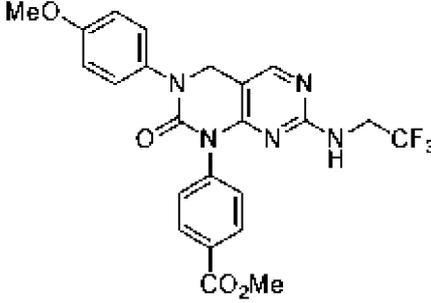
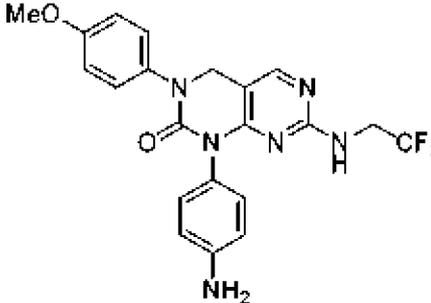
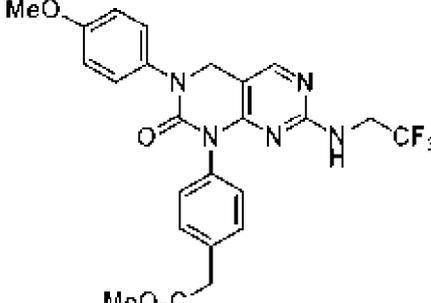
	d]пиримидин-2(1H)-она и 4-(4-бромфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазола (Ref: PCT Int. Appl., 2010027500, 11 Mar 2010))	
Пример 197	 <p>1-(6-гидроксипиридин-3-ил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он (синтезировано из 3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она и 5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиридин-2(1H)-она (Ref: PCT Int. Appl., 2015066188, 07 May 2015))</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 447,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,69 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,62 (уш., 1H), 7,42 (с, 1H), 7,37 (дд, J=9,6 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,35 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,10-3,67 (м, 2H), 3,77 (с, 3H).</p>
Пример 419	 <p>7-(этиламино)-1-(4-(метоксид3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-</p>	<p>LC-MS: m/z 433 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 7,01-6,93 (м, 2H), 6,80 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,08 (с, 2H), 0,99 (с, 3H).</p>

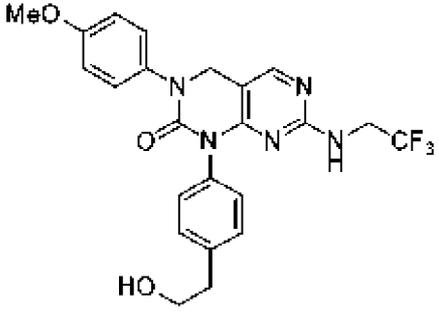
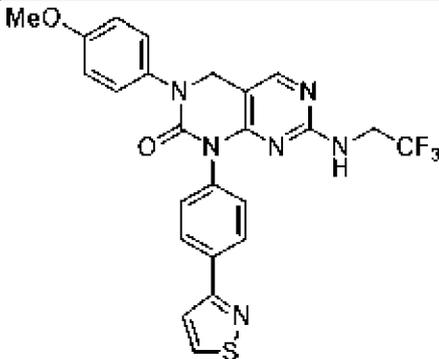
	d]пиримидин-2(1H)-он	
Пример 420	 <p>7-((2,2-дифторэтил)амино)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 469 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,02-6,94 (м, 2H), 5,85 (уш., 1H), 4,82 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,55 (с, 2H).</p>

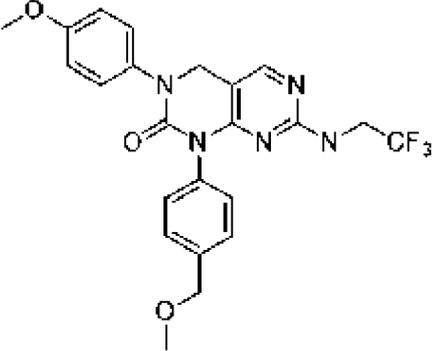
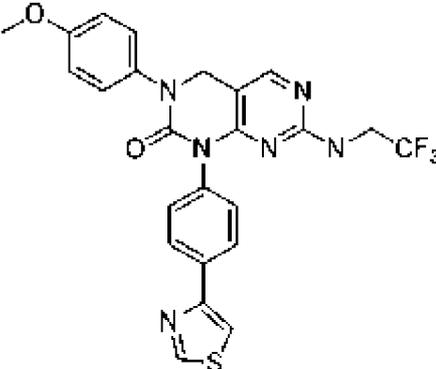
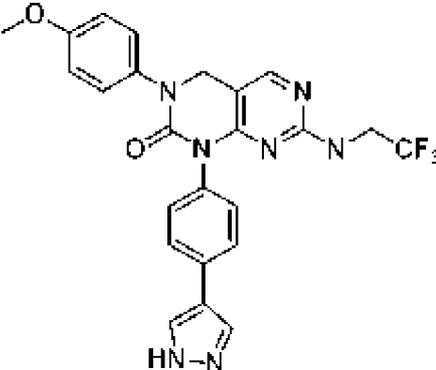
[00341] Процедуру, представленную выше для **общей процедуры IV (Способ В)**, использовали для синтеза приведенных ниже соединений с использованием подходящих исходных веществ:

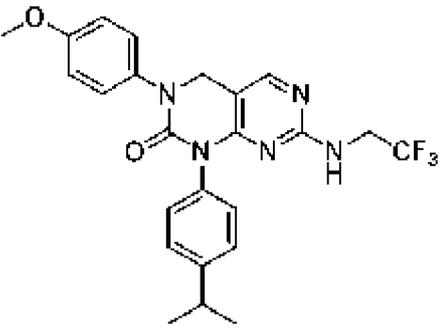
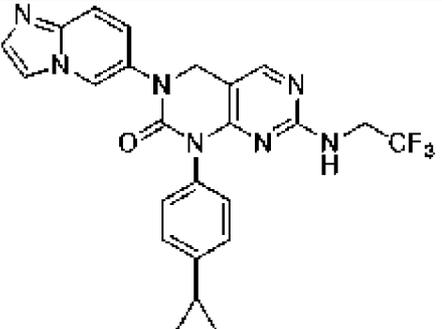
№ соед.	Структура	Характеристика
Пример 198	 <p>3-(4-метоксифенил)-1-(4-(метилтио)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 476,1 [M+H]+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,99 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,19 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,15-3,83 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,51 (с, 3H).</p>
Пример 199	 <p>3-(4-метоксифенил)-1-(4-пропанонилфенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 486,0 [M+H]+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,14 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,45 (уш.с, 1H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,15-3,62 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,09 (к,</p>

	3-(4-метоксифенил)-1-(4-пропионилфенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он	$J=7,2$ Гц, 2H), 1,12 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).
Пример 200	 <p>1-(бензо[b]тиофен-2-ил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	LC-MS (ESI): $m/z$ 486,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8,18 (с, 1H), 7,95-7,92 (м, 1H), 7,86-7,83 (м, 1H), 7,63 (уш.с, 1H), 7,40-7,37 (м, 3H), 7,36 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,15-3,72 (м, 2H), 3,77 (с, 3H).
Пример 201	 <p>1-(4-(диметиламино)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	LC-MS (ESI): $m/z$ 473,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 7,96 (с, 1H), 7,29 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,91 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 6,76 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 5,20 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,01-3,85 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,98 (с, 6H).
Пример 202	 <p>1-(4-(гидроксиметил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-</p>	LC-MS (ESI): $m/z$ 460,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8,12 (с, 1H), 7,47 (уш.с, 1H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 5,31 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,54 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,05-3,85 (м, 2H), 3,77 (с, 3H).

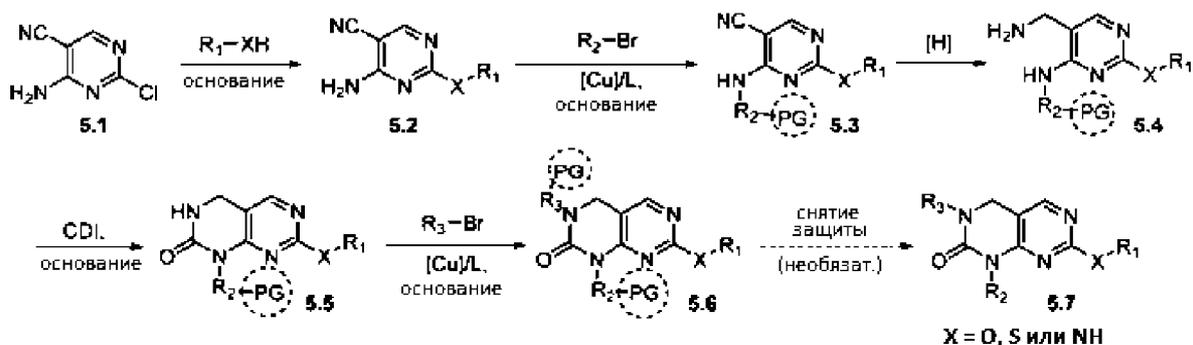
	трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он	
Пример 203	 <p>метил 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензоат</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 488,1 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,14 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (уш.с, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,35 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,78 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,00-3,50 (м, 2H).</p>
Пример 204	 <p>1-(4-аминофенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 445,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,12 (с, 1H), 7,51 (уш.с, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,63 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,19 (уш.с, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,15-3,78 (м, 2H), 3,82 (с, 3H).</p>
Пример 205	 <p>метил 2-(4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 502,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,12 (с, 1H), 7,48 (уш.с, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 4H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,14-3,80 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,74 (с, 2H), 3,64 (с, 3H).</p>

	ил)фенил)ацетат	
Пример 206	 <p>1-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 474,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,10 (с, 1H), 7,45 (уш.с, 1H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,27 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,96 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,70 (с, 1H), 4,12-3,78 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 2,77 (т, J=7,2 Гц, 2H).</p>
Пример 207	 <p>1-(4-(изотиазол-3-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 513,1 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ: 8,42 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,11 (уш.с, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,95-3,57 (м, 2H), 3,75 (с, 3H).</p>
Пример 208	 <p>1-(3-метоксифенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 460,2 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,10 (с, 1H), 7,50 (уш.с, 1H), 7,37-7,29 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 3H), 6,90-6,83 (м, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,06-3,67 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,75 (с, 3H).</p>

<p>Пример 209</p>	 <p>1-(4-(метоксиметил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 474,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,10 (с, 1H), 7,50 (уш.с 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,03-3,60 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,32 (с, 3H).</p>
<p>Пример 210</p>	 <p>3-(4-метоксифенил)-1-(4-(тиазол-4-ил)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 513,1 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (уш.с, 1H), 7,45-7,32 (м, 4H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,05-3,60 (м, 2H), 3,77 (с, 3H).</p>
<p>Пример 211</p>	 <p>1-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-</p>	<p>LC-MS: m/z 496,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,97 (уш.с, 1H), 8,35-7,88 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (уш.с, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,09-3,65 (м, 2H), 3,77 (с, 3H).</p>

	дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он	
Пример 212	 <p>1-(4-изопропилфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 472,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,10 (с, 1H), 7,50 (уш.с, 1H), 7,33 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,13-3,53 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,94 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 6H).</p>
Пример 213	 <p>1-(4-циклопропилфенил)-3-(имидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 480,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,74 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,35 (дд, J=9,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,05-3,60 (м, 2H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,00-0,95 (м, 2H), 0,71-0,65 (м, 2H).</p>

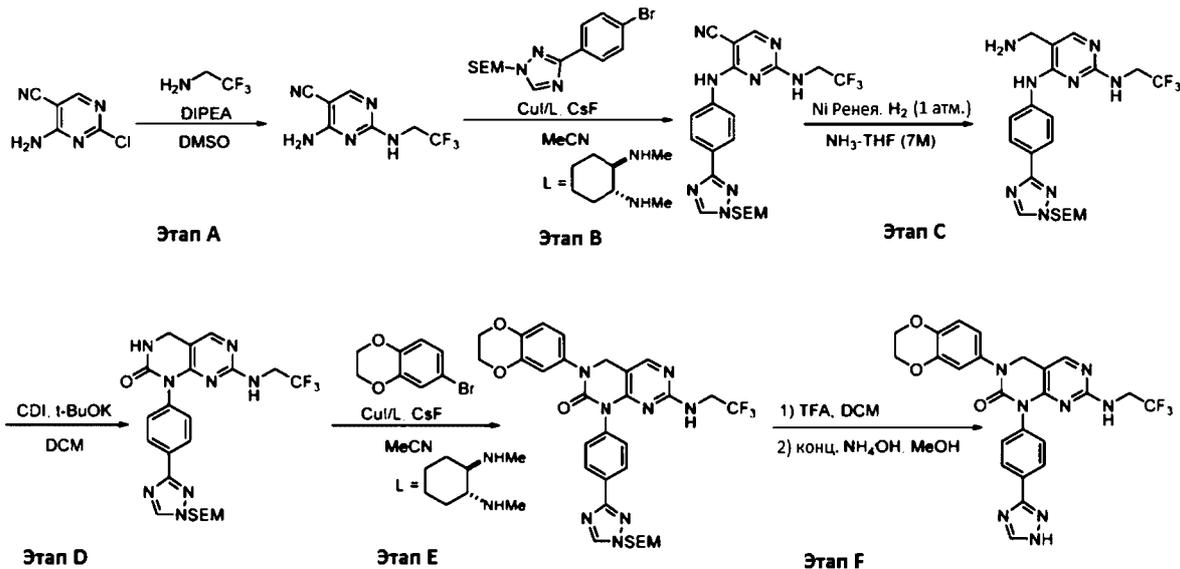
## [00342] Общая процедура V:



[00343] Соединения структуры **5.7** получали по схеме, представленной как Общая процедура V. Начиная с арилхлорида **5.1**, желаемую группу R<sub>1</sub> вводили с помощью

реакции ароматического замещения, опосредованного основанием, с получением **5.2**. Желаемую группу  $R_2$  (необязательно защищенную) вводили с помощью реакции C-N сочетания, опосредованного медью, с мочевиной **5.2** с получением соединения **5.3**. Нитрил **5.3** восстанавливали до амина **5.4** в условиях гидрирования. Диамин **5.4** превращали в циклическую мочевины **5.5**, используя CDI. Желаемую группу  $R_3$  (необязательно защищенную) вводили с помощью реакции C-N сочетания, опосредованного медью, с мочевиной **5.5** с получением соединения **5.6**. При необходимости, с соединения **5.6** снимали защиту с получением соединения **5.7**.

[00344] Получение примера 214 согласно общей процедуре V:



[00345] **Этап А:** 4-амино-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-5-карбонитрил

[00346] К раствору 4-амино-2-хлорпиримидин-5-карбонитрила (1,0 г, 6,5 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтан-1-амин (1,9 г, 19,5 ммоль, 3,0 экв.) и DIPEA (2,5 г, 19,5 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в плотно закрытой колбе. Затем реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 4-амино-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (1,3 г, 93% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  218  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00347] **Этап В:** 2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-4-((4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)пиримидин-5-карбонитрил

[00348] К раствору 4-амино-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (1,1 г, 5,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли CuI (960 мг, 5,1 ммоль, 1,0 экв.), CsF (2,3 г, 15,3 ммоль, 3,0 экв.),  $\text{N}^1, \text{N}^2$ -диметилциклогексан-1,2-диамин (1,1 г, 7,7 ммоль, 1,5 экв.) и 3-(4-бромфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-1,2,4-триазол

(Ref: WO2008156726 A1) (2,7 г, 7,7 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение дополнительных 16 часов. Затем реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-4-((4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (1,8 г, 72% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 491 [M+H]<sup>+</sup>.

[00349] **Этап С:** 5-(аминометил)-N2-(2,2,2-трифторэтил)-N4-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин

[00350] **К** раствору 2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-4-((4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (800 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в NH<sub>3</sub>-THF (7 моль/л, 10 мл, 7,0 ммоль, 4,4 экв.) добавляли Ni Ренея (180 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере H<sub>2</sub>, подаваемого из баллона (1 атм). После завершения катализатор удаляли путем фильтрования, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-(аминометил)-N2-(2,2,2-трифторэтил)-N4-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамина (800 мг) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. LC-MS (ESI): m/z 495 [M+H]<sup>+</sup>.

[00351] **Этап D:** 7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00352] **К** раствору 5-(аминометил)-2-(метилтио)-N-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)пиримидин-4-амина (800 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли CDI (520 мг, 3,2 ммоль, 2,0 экв.) и t-BuOK (718 мг, 6,4 ммоль, 4,0 экв.) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (30 мл) и экстрагировали DCM (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (750 мг, 90% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 521 [M+H]<sup>+</sup>.

[00353] **Этап E:** 3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00354] К раствору 7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (50 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (2 мл) добавляли CuI (20 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), CsF (46 мг, 0,3 ммоль, 3,0 экв.), N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамин (21 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) и 6-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин (32 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Затем реакцию смесь гасили добавлением ледяной воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (50 мг, 77% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 655 [M+H]<sup>+</sup>.

[00355] **Этап F:** 1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

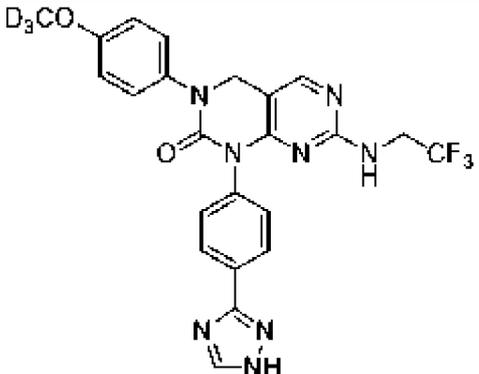
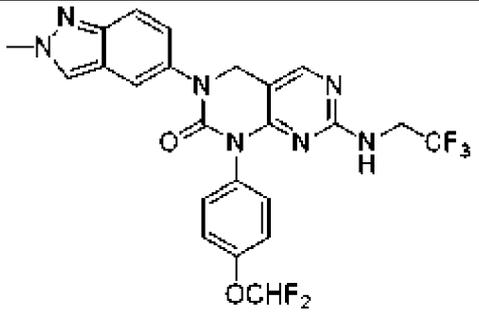
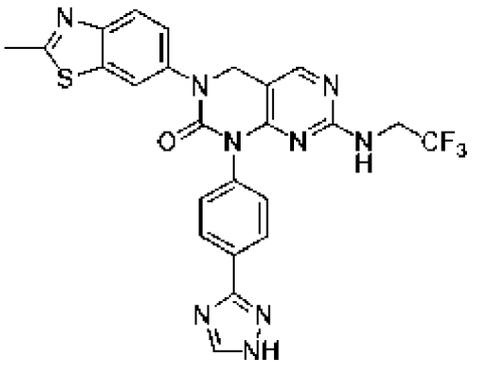
[00356] К раствору 3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (50 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 часов. Большую часть растворителей выпаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли MeOH (1 мл), добавляли конц. NH<sub>4</sub>OH (0,5 мл) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 214**).

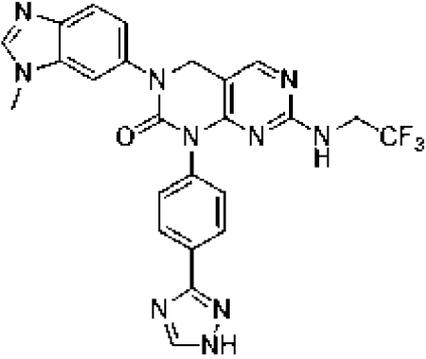
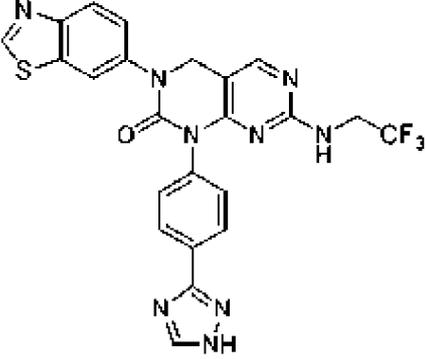
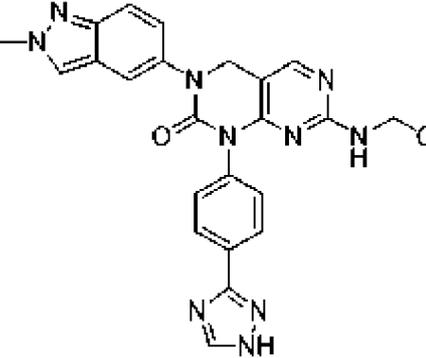
[00357] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 14,16 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,53-7,41 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,26 (с, 4H), 4,10-3,52 (м, 2H).

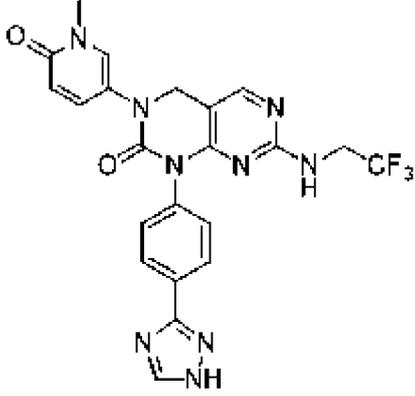
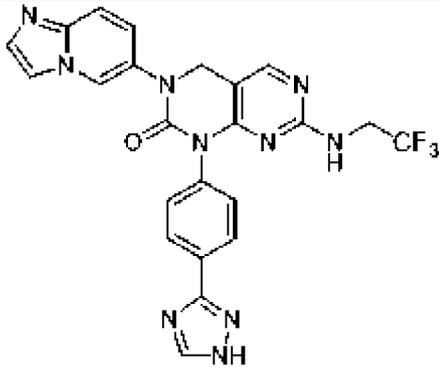
[00358] LC-MS (ESI): m/z 525 [M+H]<sup>+</sup>.

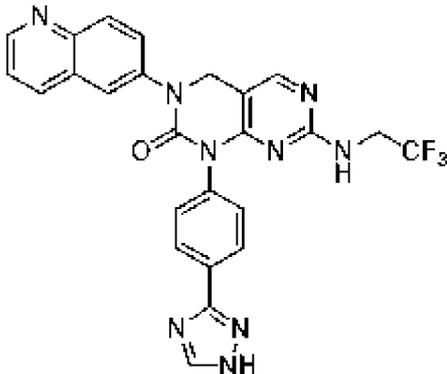
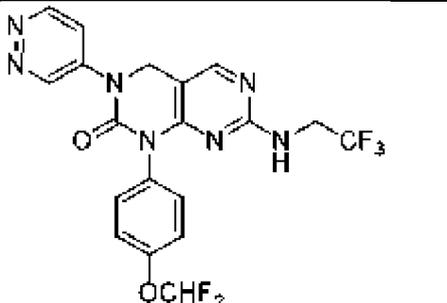
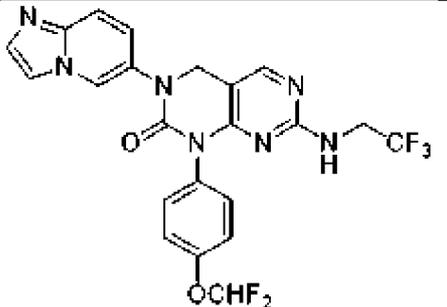
[00359] Процедуру, представленную выше для **общей процедуры V**, использовали для синтеза приведенных ниже соединений с использованием подходящих исходных веществ:

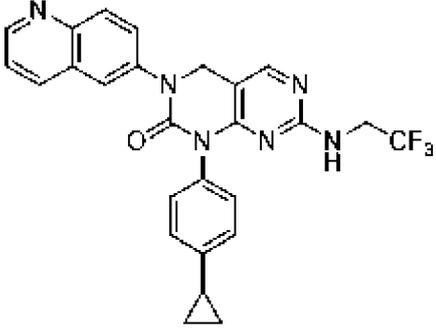
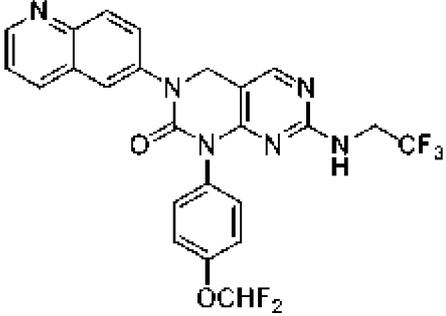
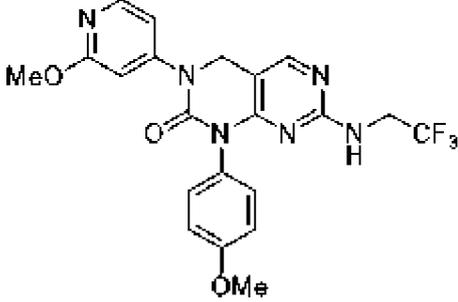
№ соед.	Структура	Характеристика
---------	-----------	----------------

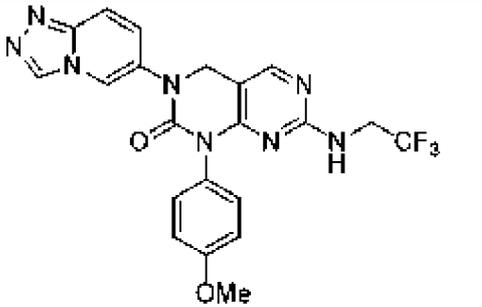
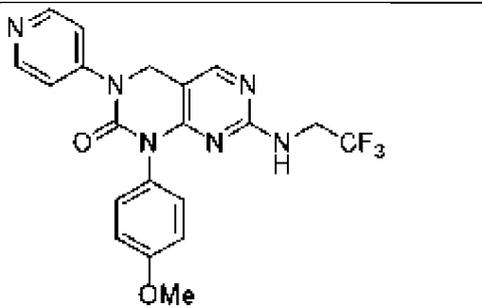
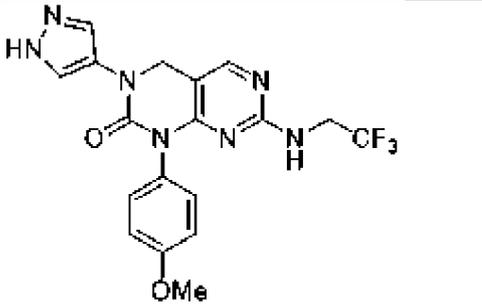
<p>Пример 215</p>	 <p>1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(4-(метоксид3)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 500,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,41 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,95 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,86-3,58 (м, 2H).</p>
<p>Пример 216</p>	 <p>1-(4-(диформетокси)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 520,1 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,36 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,71 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45 (уш.с, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,30 (т, J<sub>HF</sub>=74,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,08-3,57 (м, 2H).</p>
<p>Пример 217</p>	 <p>1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 538,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 14,20 (уш.с, 1H), 8,60 (уш.с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,50-7,38 (м, 3H), 4,91 (с, 2H), 4,08-3,55 (м, 2H), 2,81 (с, 3H).</p>

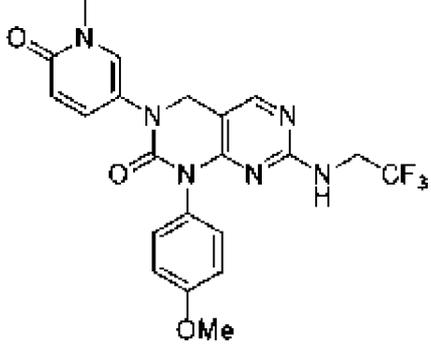
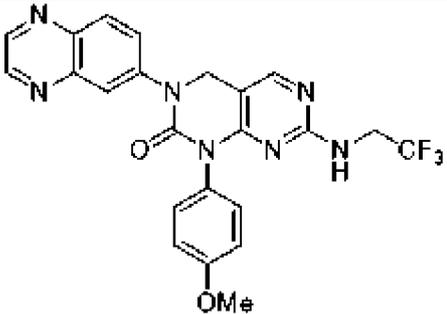
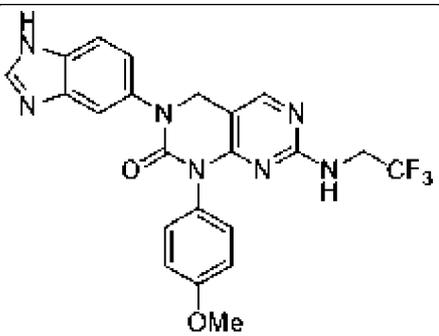
	<p>((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	
Пример 218	 <p>1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 521,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 14,50 и 14,13 (два набора s, 1H в общем), 8,64 и 8,08 (два набора s, 1H в общем), 8,23 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10-8,06 (м, 2H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,52 (уш.с, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,10-3,68 (м, 2H), 3,84 (с, 3H).</p>
Пример 219	 <p>1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(бензо[d]тиазол-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 524,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,41 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,65 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (уш.с, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,94-3,70 (м, 2H).</p>
Пример 220		<p>LC-MS (ESI): m/z 521,2 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 14,19 (уш.с, 1H), 8,62-8,40 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,46 (уш.с, 1H), 7,44 (д, J=7,6 Гц, 2H),</p>

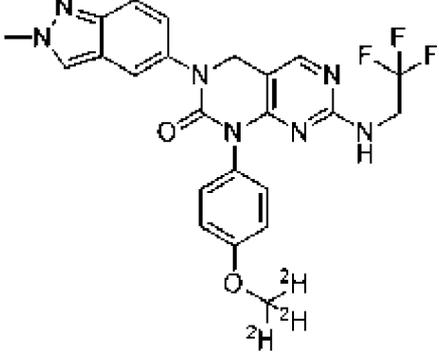
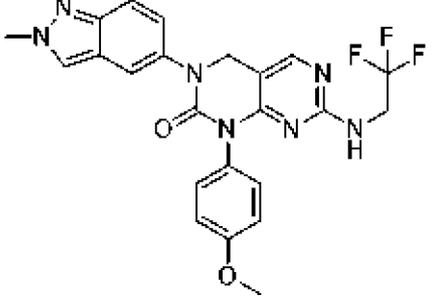
	1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он	7,29 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,18 (с, 3H), 4,03-3,53 (м, 2H).
Пример 221	 <p>1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	LC-MS (ESI): m/z 498,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,43 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,93 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,50 (уш.с, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,42 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,00-3,50 (м, 2H), 3,44 (с, 3H).
Пример 222	 <p>1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	LC-MS (ESI): m/z 507,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,78 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,25 (уш.с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,62-7,59 (м, 2H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,39 (дд, J=9,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,41-3,38 (м, 2H).

<p>Пример 223</p>	 <p>1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(хинолин-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): <math>m/z</math> 518,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 8,90 (дд, J=4,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,04-8,01 (м, 2H), 7,90 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,50 (уш.с, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,07-4,82 (м, 2H).</p>
<p>Пример 224</p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(пиридазин-4-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): <math>m/z</math> 468,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 9,43 (с, 1H), 9,20 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,55 (уш.с, 1H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,97 (с, 2H), 4,10-3,58 (м, 2H).</p>
<p>Пример 225</p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(имидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): <math>m/z</math> 506,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 0,6 HCO<sub>2</sub>H соль) <math>\delta</math>: 8,81 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,14 (HCO<sub>2</sub>H, s, 0,6H), 8,03 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,65 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,53 (уш.с, 1H), 7,49-7,46 (м, 1H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,30 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,07-3,28 (м, 2H).</p>

<p>Пример 226</p>	 <p>1-(4-циклопропилфенил)-3-(хинолин-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 491,2 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,89 (дд, J=4,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02-7,99 (м, 2H), 7,86 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,4 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,15 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,98-3,70 (м, 2H), 2,05-1,89 (м, 1H), 1,02-0,94 (м, 2H), 0,72-0,68 (м, 2H).</p>
<p>Пример 227</p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(хинолин-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 517,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,90 (дд, J=4,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,0 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,50 (уш.с, 1H), 7,44 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,32 (т, J<sub>HF</sub>=73,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,00 (с, 2H), 4,00-3,50 (м, 2H).</p>
<p>Пример 228</p>	 <p>1-(4-метоксифенил)-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 461,2[M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ: 8,04 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,13 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,97 (дд, J=5,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,14 (уш.с, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,92-3,78 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).</p>

<p>Пример 229</p>	 <p>3-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 471 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,80 (с, 1H), 8,27 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,81 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=10,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,27 (уш.с, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,13-3,66 (м, 2H), 3,86 (с, 3H).</p>
<p>Пример 230</p>	 <p>1-(4-метоксифенил)-3-(пиридин-4-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 431,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (с, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,35 (уш.с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,18-3,67 (м, 2H), 3,86 (с, 3H).</p>
<p>Пример 231</p>	 <p>1-(4-метоксифенил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он  (синтезировано из 4-иодо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 420,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,75 (уш.с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,14-3,66 (м, 2H), 3,80 (с, 3H).</p>

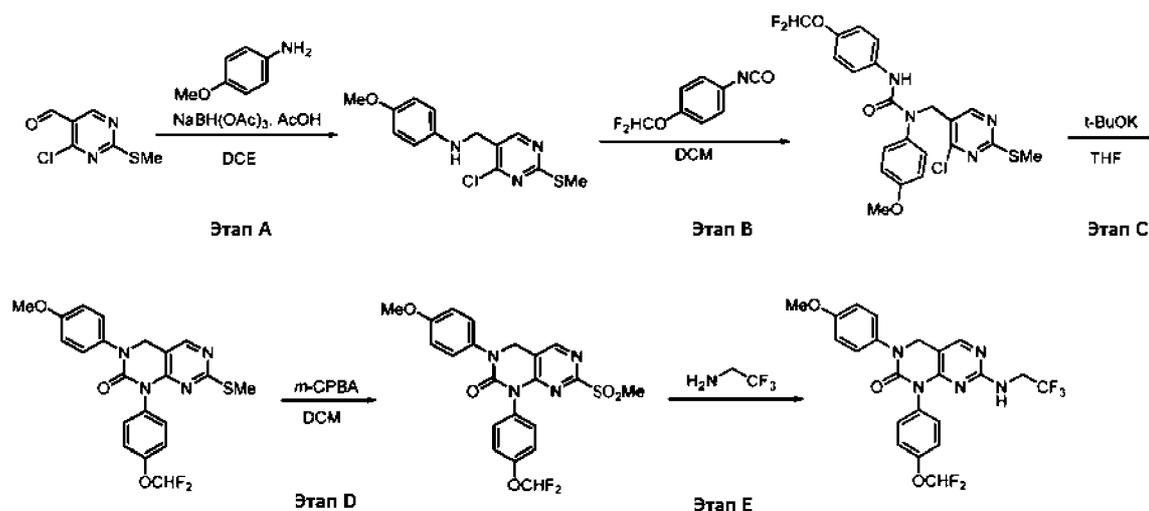
	пиразола со снятием защиты с TFA согласно <b>общей процедуре V (Этап F)</b>	
Пример 232	 <p>1-(4-метоксифенил)-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 461,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,01 (с, 1H), 7,44 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=9,6 Гц, 3,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,61 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,26 (уш.с, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,03-3,68 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,54 (с, 3H).</p>
Пример 233	 <p>1-(4-метоксифенил)-3-(хинолин-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 482,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,93 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,01 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,55 (уш.с, 1H), 7,29 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,13-3,65 (м, 2H), 3,80 (с, 3H).</p>
Пример 234	 <p>3-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 470,1 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35-8,21 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,72-7,58 (м, 2H), 7,53-7,37 (м, 1H), 7,32-7,17 (м, 1H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,84 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 4,00-3,50 (м, 2H).</p>

	<p>дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он (синтезировано из 5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазола со снятием защиты с TFA согласно <b>общей процедуре V (Этап F)</b>)</p>	
<p>Пример 421</p>	 <p>1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 487 (M+H)+. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,69 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,26 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,02-6,93 (м, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,92 (с, 2H).</p>
<p>Пример 422</p>	 <p>1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 484 (M+H)+. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,57 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,26 (дд, J=9,1 Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,98(д, J=8,8 Гц, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,95 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).</p>



[00362] Соединения структуры **6.6** получали по схеме, представленной как Общая процедура VI. Начиная с альдегида **6.1**, желаемую группу R<sub>3</sub> вводили методом восстановительного аминирования с получением соединения **6.2**. Желаемую группу R<sub>2</sub> вводили через взаимодействие амина **6.2** с подходящим изоцианатом с получением ациклической мочевины **6.3**. Ациклическую мочевины **6.3** превращали в циклическую мочевины **6.4** в результате реакции опосредованного основанием ароматического замещения. Затем арилтиол **6.4** окисляли до сульфона **6.5**, и желаемую группу R<sub>1</sub> (необязательно со снятой защитой, когда X=NH) вводили с помощью реакции ароматического замещения, опосредованного основанием, с получением соединения **6.6**.

[00363] **Получение примера 235 согласно общей процедуре VI:**



[00364] **Этап А:** N-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксианилин

[00365] 4-Хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид (0,94 г, 5,0 ммоль, 1,0 экв.), 4-метоксианилин (0,62 г, 5,0 ммоль, 1,0 экв.) и AcOH (0,9 мл, 15,0 ммоль, 3,0 экв.) растворяли в DCE (6 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем несколькими порциями добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,17 г, 5,5 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. После добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (10 мл) и экстрагировали DCM (20 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением N-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксианилина (1,33 г, 90% выход) в виде твердого вещества серого цвета. LC-MS (ESI): m/z 296 [M+H]<sup>+</sup>.

[00366] **Этап В:** 1-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)-3-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(4-метоксифенил)мочевина

[00367] К раствору N-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксианилина (130 мг, 0,44 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли 1-(дифторметокси)-4-изоцианатбензол (163 мг, 0,88 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали при

пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)-3-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(4-метоксифенил)мочевины (120 мг, 57% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  481  $[M+H]^+$ .

[00368] **Этап С:** 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

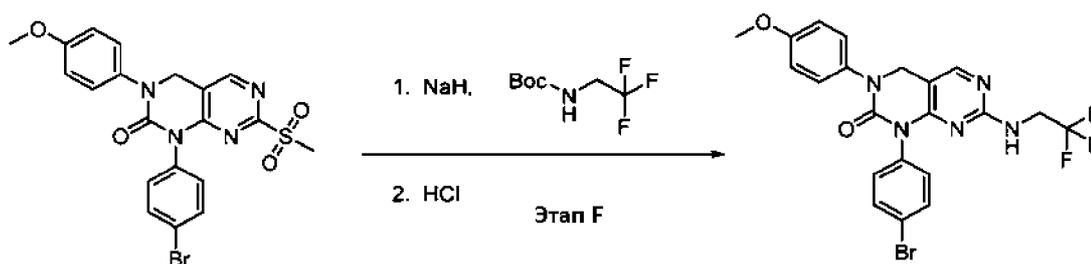
[00369] К раствору 1-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)-3-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(4-метоксифенил)мочевины (120 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) добавляли *t*-BuOK (84 мг, 0,75 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем реакционную смесь обрабатывали ледяной водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл x3), объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (80 мг, 72% выход) в виде желтого масла. LC-MS (ESI):  $m/z$  445  $[M+H]^+$ .

[00370] **1-(4-(Дифторметокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(2,2,2-трифторэтиламино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он (Пример 235)** синтезировали из 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она и 2,2,2-трифторэтанамина согласно **общей процедуре IV (Этапы D, E)**.

[00371]  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,12 (с, 1H), 7,69-7,39 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 4H), 7,30 (т,  $J_{HF}=74,0$  Гц, 1H), 7,24 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,96 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,19-3,49 (м, 2H), 3,77 (с, 3H).

[00372] LC-MS (ESI):  $m/z$  496  $[M+H]^+$ .

[00373] **Получение примера 236 согласно общей процедуре VI со снятием защиты в конце синтеза:**



[00374] 1-(4-бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

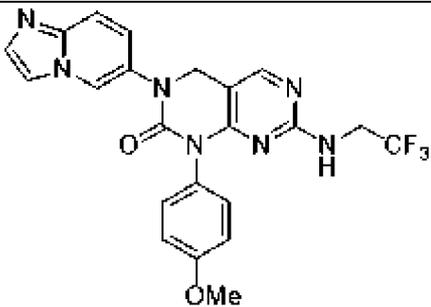
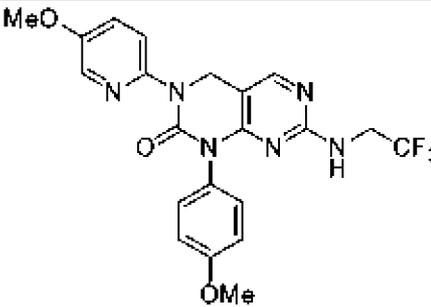
[00375] К раствору трет-бутил (2,2,2-трифторэтил)карбамата (150 мг, 0,753 ммоль) в THF (2,510 мл) добавляли гидрид натрия (36,1 мг, 0,904 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 10 минут, затем смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение еще 30 минут. 0,5 мл полученной смеси (примерно 0,15 ммоль, 1,5 экв.) добавляли по каплям в другой реакционный сосуд, содержащий раствор 1-(4-бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (50

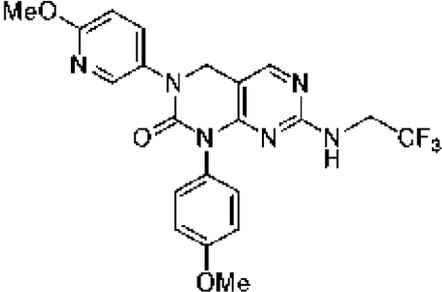
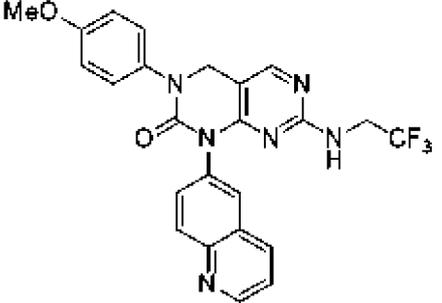
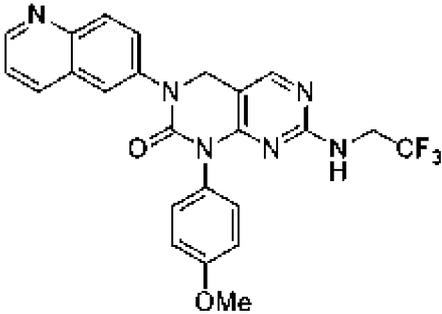
мг, 0,102 ммоль, 1,0 экв., полученный в результате выполнения этапов А-Д общей процедуры VI) в THF (0,5 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 минут до завершения реакции, которую отслеживали с помощью LCMS, с образованием трет-бутил (8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2-ил)(2,2,2-трифторэтил)карбамата. В эту реакционную смесь добавляли HCl (150 мкл, 0,600 ммоль) в диоксане, затем полученную смесь нагревали до 60°C еще в течение 30 мин до завершения реакции снятия защиты Boc. Затем реакцию гасили добавлением твердого бикарбоната натрия (86 мг, 1,022 ммоль), и смесь очищали на силикагеле. Органический растворитель удаляли после концентрирования. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией, используя сухую загрузку, с получением 1-(4-бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она. (**Пример 236**)

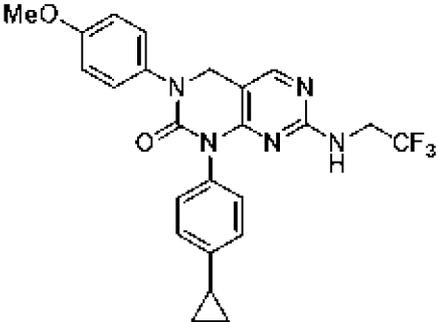
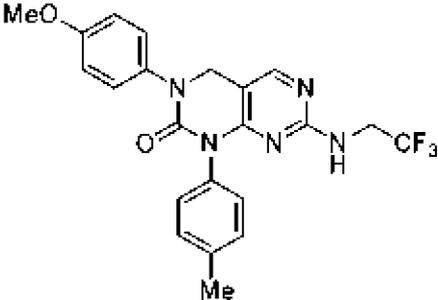
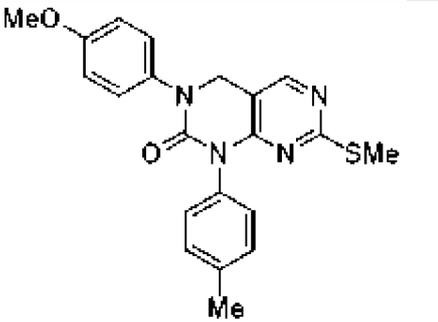
[00376]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,00 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,28 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,17 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,93 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,14 (уш.с, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,90 (уш.с, 2H), 3,81 (с, 3H).

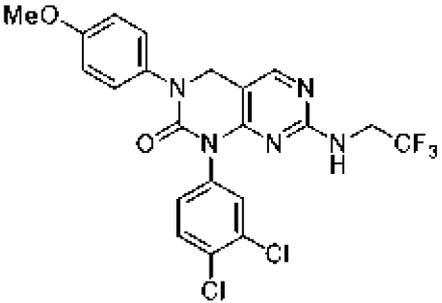
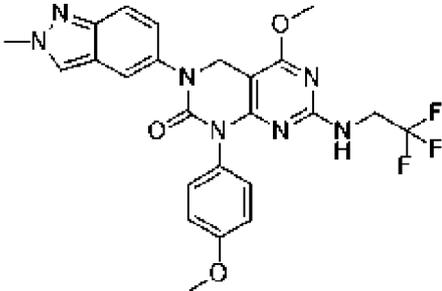
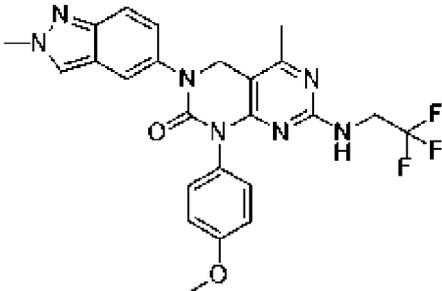
[00377] LC-MS (ESI): m/z 510,0 [M+H]<sup>+</sup>.

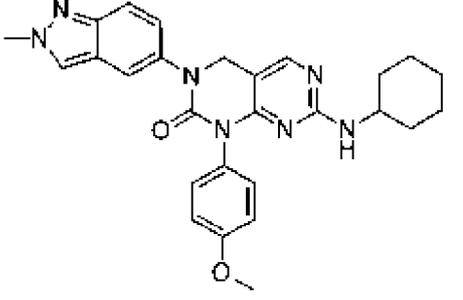
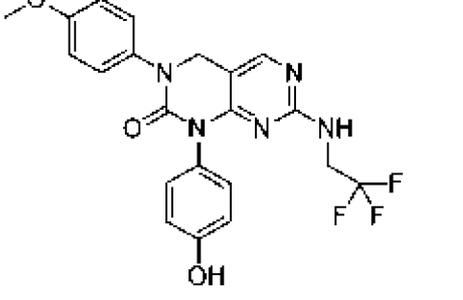
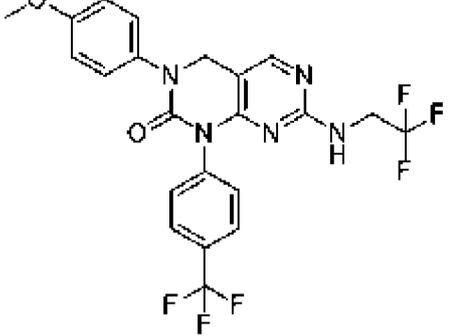
[00378] Процедуру, представленную выше для **общей процедуры VI**, использовали для синтеза приведенных ниже соединений с использованием соответствующих исходных веществ:

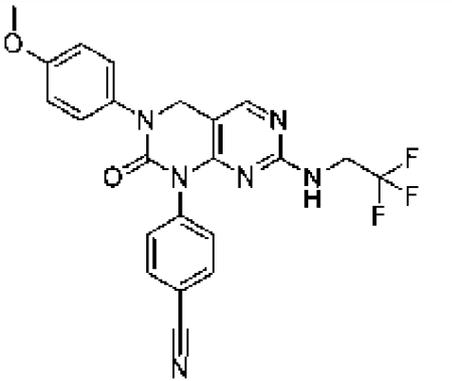
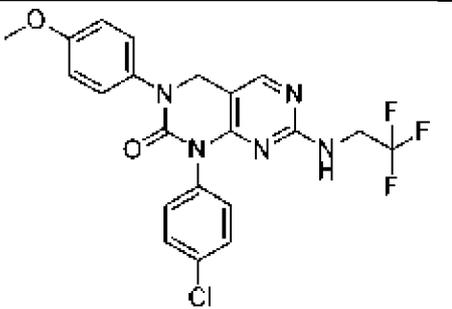
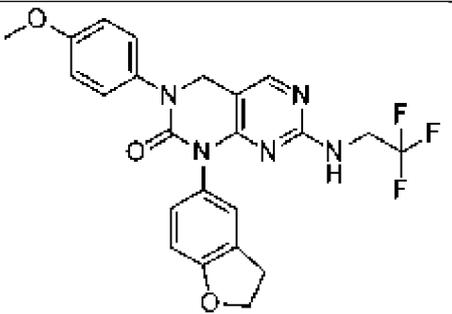
№ соед.	Структура	Характеристика
Пример 237	 <p>3-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-1-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4,4а,8а-тетрагидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 470,2 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO) <math>\delta</math>: 8,75 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,61 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=9,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,99 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,15-3,86 (м, 2H), 3,79 (с, 3H).</p>
Пример 238	 <p>3-(4-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-1-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4,4а,8а-тетрагидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 461,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math>: 8,10 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=9,2 Гц, 3,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,22-5,11 (м, 1H),</p>

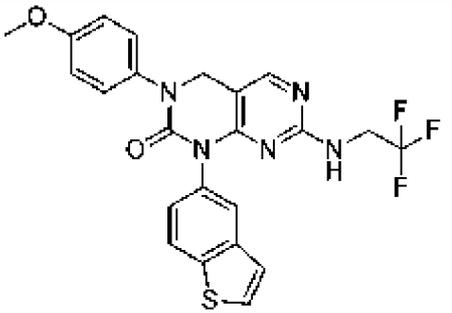
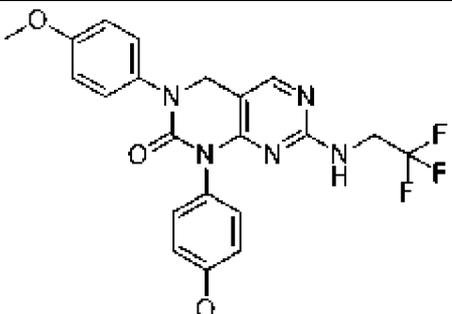
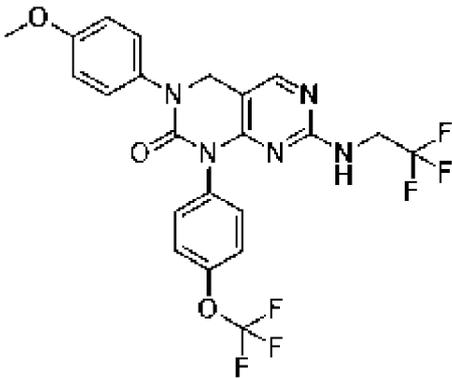
	1-(4-метоксифенил)-3-(5-метоксипиридин-2-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он	5,02 (с, 2H), 4,01-3,91 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,85 (с, 3H).
Пример 239	 <p>1-(4-метоксифенил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 461,2 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,23 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,79 (дд, J=8,8 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,05-3,62 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).</p>
Пример 240	 <p>3-(4-метоксифенил)-1-(хинолин-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 481,2 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,96 (дд, J=4,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,18-8,15 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,4 Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,94 (д, J=9,2 Гц, 2H), 5,13 (уш.с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,00-3,63 (м, 2H), 3,82 (с, 3H).</p>
Пример 241	 <p>1-(4-метоксифенил)-3-(хинолин-</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 481,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,89 (с, 1H), 8,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,01 (д, J=9,6 Гц, 2H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,0 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,50 (уш.с, 1H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,15-3,85 (м, 2H), 3,80 (с,</p>

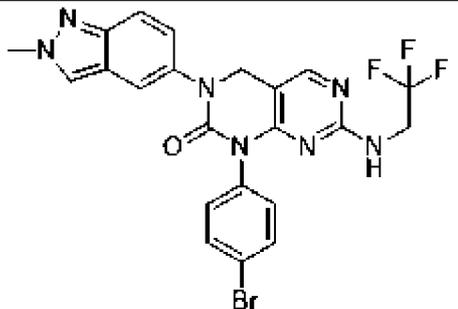
	6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он	3H).
Пример 242	 <p>1-(4-циклопропилфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 470,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 0,7 НСООН salt.) δ: 8,41 (с, 0,7H), 8,10 (с, 1H), 7,45 (уш.с, 1H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,13 (с, 4H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,19-3,63 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,03-0,93 (м, 2H), 0,74-0,64 (м, 2H).</p>
Пример 243	 <p>3-(4-метоксифенил)-1-(p-толил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 444,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,10 (с, 1H), 7,50 (уш.с, 1H), 7,33 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,15 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,15-3,73 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).</p>
Пример 244	 <p>3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-1-(p-толил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 393,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,33 (с, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,87 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).</p>

	d]пиримидин-2(1H)-он	
Пример 245	 <p>1-(3,4-дихлорфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 498,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,01 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,16 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,43-5,12 (м, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,05-3,76 (м, 2H), 3,82 (с, 3H).</p>
Пример 246 (R <sub>4</sub> =OMe)	 <p>5-метокси-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 514,2 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,33 (с, 1H), 7,71 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,43 (уш.с, 1H), 7,25 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,95 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,05-3,60 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,77 (с, 3H).</p>
Пример 247 (R <sub>4</sub> =Me)	 <p>1-(4-метоксифенил)-5-метил-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 498,2 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45 (уш.с, 1H), 7,27 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,00-3,60 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,21 (с, 3H).</p>

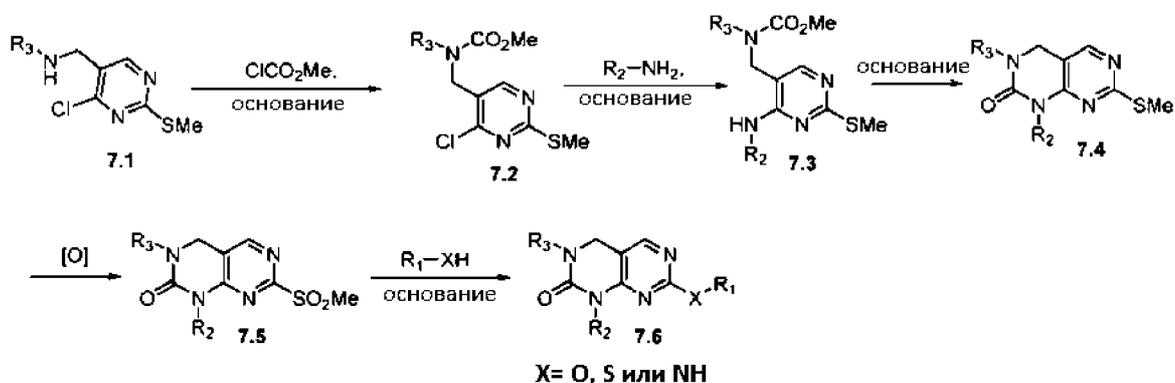
<p>Пример 248</p>	 <p>7-(циклогексиламино)-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): <math>m/z</math> 484,2 (M+H)<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 8,34 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,90-6,45 (м, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,01-2,80 (м, 1H), 1,80-1,43 (м, 5H), 1,25-0,83 (м, 5H).</p>
<p>Пример 249 (через Этап F)</p>	 <p>1-(4-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): <math>m/z</math> 446,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) <math>\delta</math> 7,88 (с, 1H), 7,20 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,86 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,82 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,75 (с, J=1,2 Гц, 3H), 3,32-3,30 (м, 2H).</p>
<p>Пример 250 (через Этап F)</p>	 <p>3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): <math>m/z</math> 498,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) <math>\delta</math> 7,93 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,28 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,94 (д, J=9,0 Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,75 (уш.с, 2H).</p>

<p>Пример 251 (через Этап F)</p>	 <p>4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензонитрил</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 455,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,99 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,27 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,75 (уш.с, 2H).</p>
<p>Пример 252 (через Этап F)</p>	 <p>1-(4-хлорфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 464,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,91 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,27 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,94 (д, J=9,0 Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,77 (уш.с, 2H).</p>
<p>Пример 253 (через Этап F)</p>	 <p>1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 472,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,84 (с, 1H), 7,28 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,02-6,89 (м, 3H), 6,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,63 (т, J=8,7 Гц, 2H), 3,82 (с, 5H), 3,23 (т, J=8,7 Гц, 2H).</p>

<p>Пример 254 (через Этап F)</p>	 <p>1-(бензо[b]тиофен-5-ил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): <math>m/z</math> 486,1 <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) <math>\delta</math> 7,95 (д, <math>J=8,6</math> Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,75 (д, <math>J=2,0</math> Гц, 1H), 7,51 (д, <math>J=5,5</math> Гц, 1H), 7,34 (дд, <math>J=5,5, 0,7</math> Гц, 1H), 7,30 (д, <math>J=9,0</math> Гц, 2H), 7,23 (дд, <math>J=8,6, 2,0</math> Гц, 1H), 6,94 (д, <math>J=9,0</math> Гц, 2H), 4,81 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,78 (уш.с, 2H).</p>
<p>Пример 255 (через Этап F)</p>	 <p>1,3-бис(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): <math>m/z</math> 460,1 <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) <math>\delta</math> 7,98 (с, 1H), 7,29 (д, <math>J=8,9</math> Гц, 2H), 7,19 (д, <math>J=8,9</math> Гц, 2H), 6,96 (д, <math>J=8,9</math> Гц, 2H), 6,92 (д, <math>J=9,0</math> Гц, 2H), 5,13 (уш.с, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,59 (уш.с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).</p>
<p>Пример 256 (через Этап F)</p>	 <p>3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): <math>m/z</math> 514,1 <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) <math>\delta</math> 8,01 (с, 1H), 7,35-7,27 (м, 6H), 6,93 (д, <math>J=9,0</math> Гц, 2H), 5,17 (уш.с, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,83 (уш.с, 2H), 3,81 (с, 3H).</p>

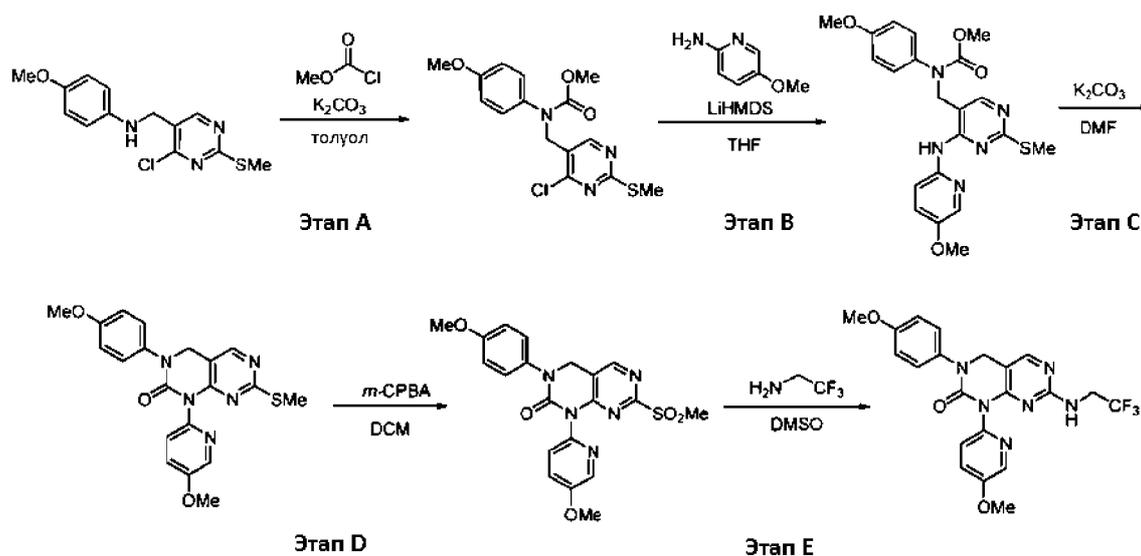
<p>Пример 425</p>	 <p>1-(4-бромфенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 533 (M+H)<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,36 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,70 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,33-7,24 (м, 3H), 4,84 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,04-3,62 (м, 2H).</p>
-------------------	--	--

[00379] **Общая процедура VII:**



[00380] Соединения структуры **7.6** получали по схеме, представленной как Общая процедура VII. В результате реакции амина **7.1** (полученного согласно общей процедуре VII, Этап А) с метил хлороформатом получали карбамат **7.2**. Желаемую группу R<sub>2</sub> вводили с помощью реакции ароматического замещения, опосредованного основанием, с получением соединения **7.3**. Соединение **7.3** превращали в циклическую мочевины **7.4** путем циклизации, опосредованной основанием. Затем арилтиол **7.4** окисляли до сульфона **7.5**, и желаемую группу R<sub>1</sub> вводили с помощью реакции ароматического замещения, опосредованного основанием, с получением соединения **7.6**.

[00381] **Получение примера 257 согласно общей процедуре VII:**



[00382] **Этап А:** метил (4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил(4-метоксифенил)карбамат

[00383] К раствору N-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксианилина (500 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв., полученного согласно общей процедуре VI, Этап А) и  $K_2CO_3$  (701 мг, 5,1 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли метил карбонохлоридат (240 мг, 2,6 ммоль, 1,5 экв.) при  $0^\circ C$ , используя шприц. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь обрабатывали ледяной водой (10 мл), экстрагировали  $EtOAc$  (10 мл x 3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл) и сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением метил (4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил(4-метоксифенил)карбамата (580 мг, 97% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  354  $[M+H]^+$ .

[00384] **Этап В:** метил-4-метоксифенил((4-(5-метоксипиридин-2-иламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)карбамат

[00385] К раствору метил (4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил(4-метоксифенил)карбамата (300 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) и 5-метоксипиридин-2-амина (158 мг, 1,3 ммоль, 1,6 экв.) в THF (10 мл) добавляли LiHMDS (1,0 M in THF, 2,4 мл, 2,4 ммоль, 3,0 экв.) при  $-65^\circ C$ , используя шприц, в течение 10 мин. После добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение дополнительных 4 часов. Затем реакцию останавливали добавлением  $H_2O$  (15 мл), смесь экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл x 3), объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл) и сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением метил-4-метоксифенил((4-(5-метоксипиридин-2-иламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)карбамата (135 мг, 36% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  442  $[M+H]^+$ .

[00386] **Этап С:** 3-(4-метоксифенил)-1-(5-метоксипиридин-2-ил)-7-(метилтио)-3,4-

дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

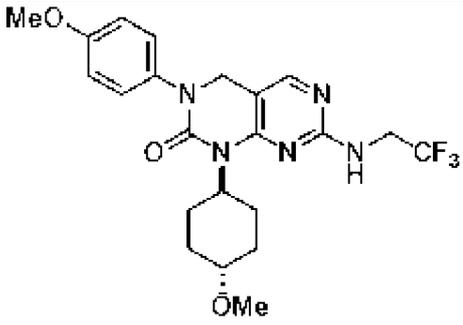
[00387] Смесь метил-4-метоксифенил((4-(5-метоксипиридин-2-иламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)карбамата (135 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) и  $K_2CO_3$  (2,1 г, 15,3 ммоль, 51,0 экв.) в DMF (20 мл) перемешивали при 130°C в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали  $H_2O$  (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(4-метоксифенил)-1-(5-метоксипиридин-2-ил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (100 мг, 80% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  410  $[M+H]^+$ .

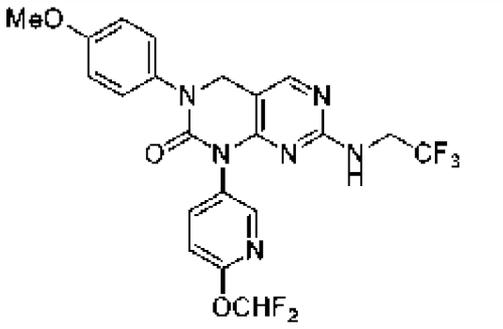
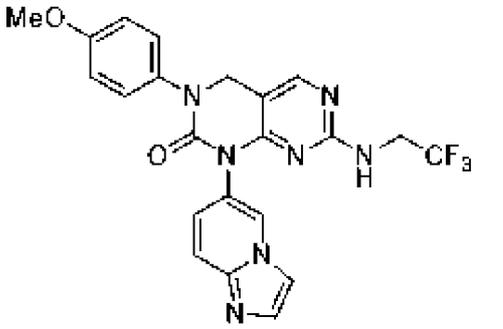
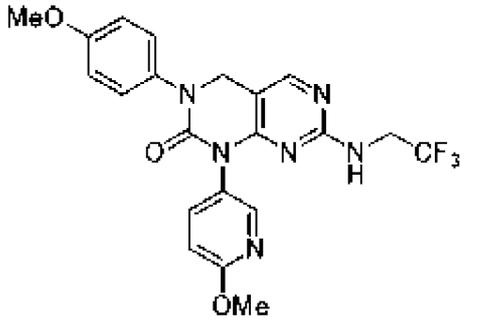
[00388] **3-(4-Метоксифенил)-1-(5-метоксипиридин-2-ил)-7-(2,2,2-трифторэтиламино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он (Пример 257)** синтезировали из 3-(4-метоксифенил)-1-(5-метоксипиридин-2-ил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она и 2,2,2-трифторэтанамина согласно **общей процедуре IV (Этап D, E)**.

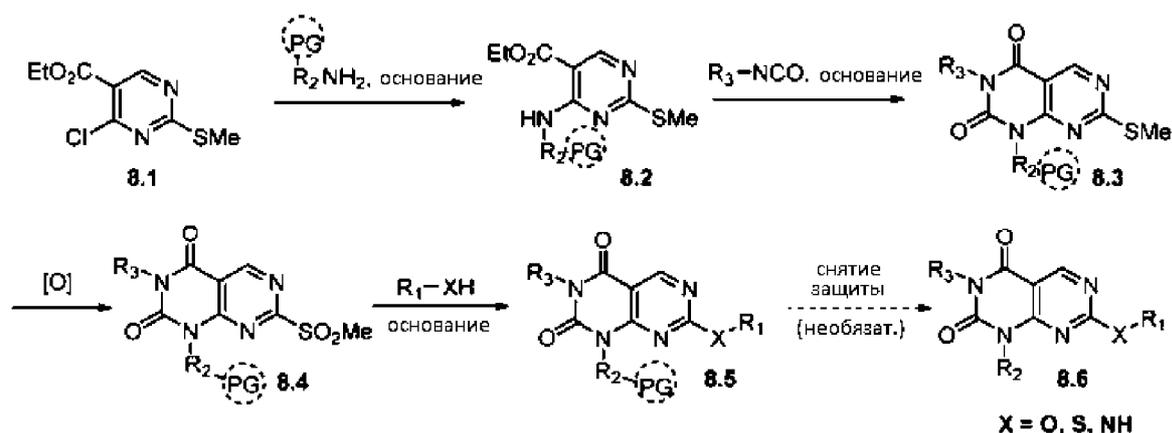
[00389]  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,28 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,40-7,27 (м, 4H), 6,92 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 5,25 (уш.с, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,01-3,71 (м, 2H, перекрытый), 3,91 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).

[00390] LC-MS (ESI):  $m/z$  461  $[M+H]^+$ .

[00391] Процедуру, представленную выше для **общей процедуры VII**, использовали для синтеза приведенных ниже соединений с использованием подходящих исходных веществ:

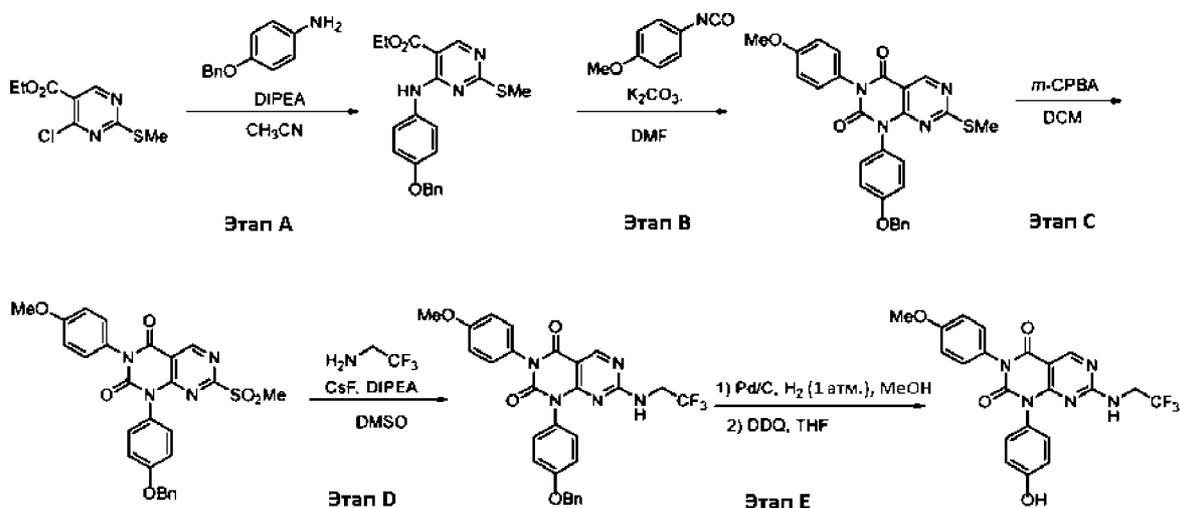
№ соед.	Структура	Характеристика
Пример 258	 <p>1-(4-метоксициклогексил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): <math>m/z</math> 466,2 <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,90 (с, 1H), 7,21 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 2H), 6,92 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 2H), 5,34 (уш.с, 1H), 4,70-4,62 (м, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,18-4,09 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,21-3,16 (м, 1H), 2,63-2,53 (м, 2H), 2,18-2,15 (м, 2H), 1,82-1,79 (м, 2H), 1,38-1,27 (м, 2H).</p>

<p>Пример 259</p>	 <p>1-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 497,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,93 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J<sub>HF</sub>=72,4 Гц, 1H), 7,55 (уш.с, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,05-3,53 (м, 2H), 3,77 (с, 3H).</p>
<p>Пример 260</p>	 <p>1-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 470,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,14 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,60-7,52 (м, 3H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,19 (с, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,04-3,55 (м, 2H), 3,75 (с, 3H).</p>
<p>Пример 261</p>	 <p>3-(4-метоксифенил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 461,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,13 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,53 (уш.с, 1H), 7,35 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,97 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,11-3,78 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,77 (с, 3H).</p>



[00393] Соединения структуры **8.6** получали по схеме, представленной как Общая процедура VIII. Начиная с арилхлорида **8.1**, желаемую группу R<sub>2</sub> (необязательно защищенную) вводили с помощью реакции ароматического замещения, опосредованного основанием, с образованием гетероарилмина **8.2**. Желаемую группу R<sub>3</sub> вводили через взаимодействие сложного аминоэфира **8.2** с подходящим изоцианатом в основных условиях с образованием циклической мочевины **8.3**. Арилтиол **8.3** окисляли до сульфона **8.4**, и желаемую группу R<sub>1</sub> вводили с помощью реакции ароматического замещения, опосредованного основанием, с получением соединения **8.5**. Затем, при необходимости, с соединения **8.5** снимали защиту с получением соединения **8.6**.

[00394] Получение примера 262 с помощью общей процедуры VIII:



[00395] **Этап А:** этил 4-((4-(бензилокси)фенил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат

[00396] К раствору этил 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (1,0 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли 4-(бензилокси)анилин (950 мг, 4,7 ммоль, 1,1 экв.) и DIPEA (1,6 г, 12,9 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле

с получением этил 4-((4-(бензилокси)фенил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (1,6 г, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>.

[00397] **Этап В:** 1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

[00398] К раствору этил 4-((4-(бензилокси)фенил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (1,0 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли 1-изоцианат-4-метоксибензол (560 мг, 3,7 ммоль, 1,5 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (690 мг, 5,0 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов. Затем реакцию гасили добавлением ледяной воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (300 мг, 24% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 499 [M+H]<sup>+</sup>.

[00399] **Этап С:** 1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилсульфонил)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

[00400] К раствору 1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (300 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) несколькими порциями добавляли m-CPBA (310 мг, 1,8 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем реакцию гасили добавлением NaHSO<sub>3</sub> (нас. водн.) (10 мл), экстрагировали DCM (20 мл x2). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилсульфонил)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (260 мг, 82% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 531 [M+H]<sup>+</sup>.

[00401] **Этап D:** 1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

[00402] К раствору 1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилсульфонил)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (260 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (5 мл) добавляли CsF (74 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (194 мг, 1,5 ммоль, 3,0 экв.) и 2,2,2-трифторэтанамина (150 мг, 1,5 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в плотно закрытой колбе. Затем реакцию гасили добавлением ледяной воды (30 мл) и экстрагировали DCM (30 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (100 мг, 36% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 550

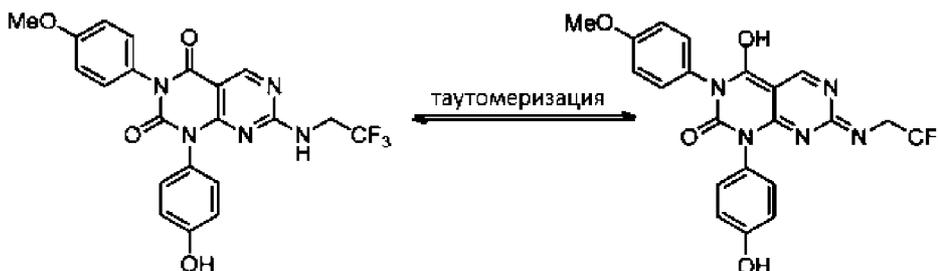
[M+H]<sup>+</sup>.

[00403] **Этап Е:** 1-(4-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

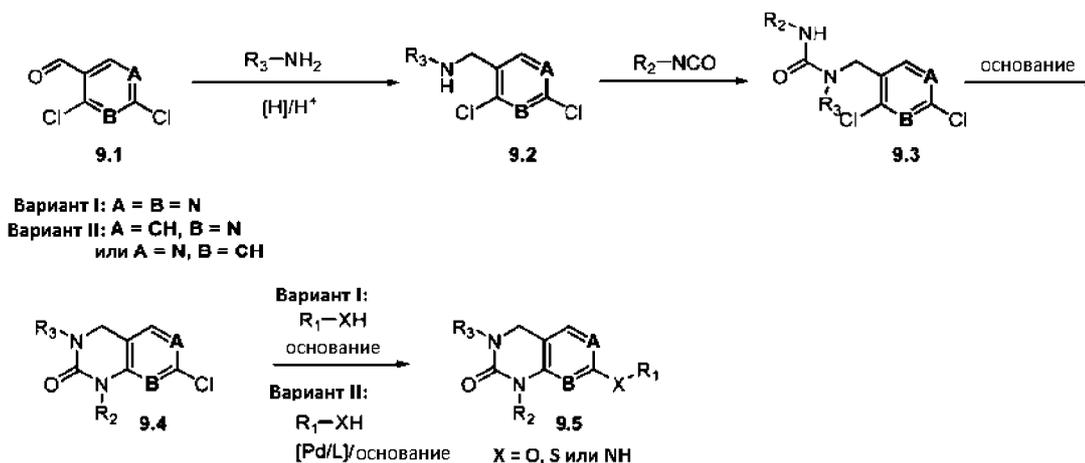
[00404] К раствору 1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (50 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли 5% по массе Pd/C (10% мас./мас., 5 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм.). После завершения катализатор удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. (LC-MS неочищенного продукта показала образование восстановленного аддукта (M+2+H)<sup>+</sup> с ~30% избытком). Затем неочищенную смесь повторно растворяли в безв. THF (5 мл), и одной порцией добавляли DDQ (45 мг), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 часов. Затем реакционную смесь гасили добавлением NaHSO<sub>3</sub> (нас. водн.) (10 мл), и полученную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 1-(4-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**Пример 262**).

[00405] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (смесь двух изображенных ниже таутомеров с соотношением примерно 1:1) δ (ppm): 9,69 (м, 1H, перекрывающиеся), 8,87 и 8,82 (всего два набора s, 1H), 8,75-8,70 и 8,50-8,45 (всего два набора m, 1H), 7,33-7,03 (множество дублетных пиков, 6H), 6,91-6,78 (м, 2H), 4,24-4,08 (м, 1H), 3,85-3,75 (м, 1H), 3,78 (с, 3H, перекрывающиеся).

[00406] LC-MS (ESI): m/z 460 [M+H]<sup>+</sup>.

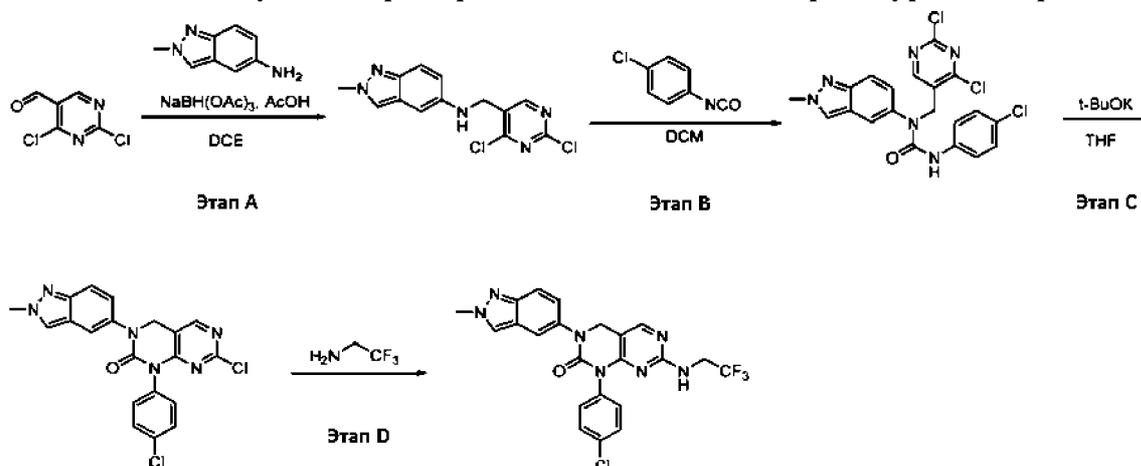


[00407] **Общая процедура IX**



[00408] Соединения структуры **9.5** получали по схеме, представленной как Общая схема IX. Начиная с альдегида **9.1**, желаемую группу R<sub>3</sub> вводили с помощью реакции восстановительного аминирования с образованием амина **9.2**. Желаемую группу R<sub>3</sub> вводили через взаимодействие амина **9.2** с подходящим изоцианатом с образованием ациклической мочевины **9.3**. Затем соединение **9.3** подвергали воздействию щелочных условий с образованием циклической мочевины **9.4**. После этого вводили желаемую группу R<sub>1</sub> либо посредством нуклеофильного замещения, опосредованного основанием (Вариант I), либо с помощью реакции C-X сочетания, опосредованного палладием (Вариант II), с получением соединения **9.5**.

[00409] Получение примера 263 согласно общей процедуре IX (вариант I):



[00410] **Этап А:** 3-(4-хлорфенил)-1-((2,4-дихлорпиримидин-5-ил)метил)-1-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)мочевина

[00411] 2,4-дихлорпиримидин-5-карбальдегид (500 мг, 2,83 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DCM (7 мл), и затем добавляли уксусную кислоту (485 мкл, 8,48 ммоль, 3,0 экв.). Смесь охлаждали до 0°C перед добавлением 2-метил-2Н-индазол-5-амина (416 мг, 2,83 ммоль, 1,0 экв.). При 0°C одной порцией добавляли триацетоксигидроборат натрия (898 мг, 4,24 ммоль, 2,0 экв.). После завершения реакции, отслеживаемой с помощью LC-MS ( $m/z$  308 [M+H]<sup>+</sup> детектированное), реакционную смесь использовали сразу на этапе В.

[00412] **Этап В:** 3-(4-хлорфенил)-1-((2,4-дихлорпиримидин-5-ил)метил)-1-(2-

метил-2Н-индазол-5-ил)мочевина

[00413] 1-хлор-4-изоцианатбензол (434 мг, 2,83 ммоль, 2,0 экв.) добавляли в неочищенную 3-(4-хлорфенил)-1-((2,4-дихлорпиримидин-5-ил)метил)-1-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)мочевину (неочищенное вещество, 435 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) реакционной смеси, полученной на этапе А. Через 30 мин к реакционной смеси образца добавляли силикагель и концентрировали до сухого остатка. Неочищенное твердое вещество очищали колоночной хроматографией, используя сухую загрузку, с получением 3-(4-хлорфенил)-1-((2,4-дихлорпиримидин-5-ил)метил)-1-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)мочевины (366,2 мг, 0,793 ммоль, 56,1% выход). LC-MS (ESI):  $m/z$  461 [M+H]<sup>+</sup>.

[00414] **Этап С:** 7-хлор-1-(4-хлорфенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-он

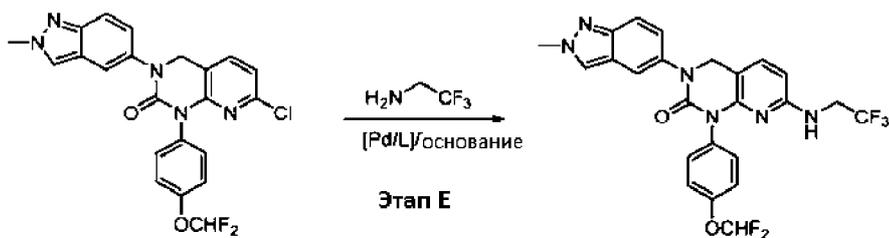
[00415] 3-(4-хлорфенил)-1-((2,4-дихлорпиримидин-5-ил)метил)-1-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)мочевину (330,3 мг, 0,715 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в THF и охлаждали до 0°C, затем добавляли KO<sup>t</sup>Bu (96 мг, 0,858 ммоль, 1,2 экв.). Смеси давали нагреться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 15 мин добавляли еще 0,2 экв. KO<sup>t</sup>Bu, и реакционную смесь нагревали до 60°C. Через 20 мин нагревания реакцию завершали. Силикагель добавляли к реакционной смеси, которую затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество очищали колоночной хроматографией, используя сухую загрузку, с получением 7-хлор-1-(4-хлорфенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-она, который собирали и концентрировали в качестве продукта (248,7 мг, 0,585 ммоль, 82% выход). LC-MS (ESI):  $m/z$  425 [M+H]<sup>+</sup>.

[00416] **Этап D:** 1-(4-хлорфенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-он

[00417] 7-хлор-1-(4-хлорфенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-он (50 мг, 0,118 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DMSO (392 мкл), быстро добавляли фторид цезия (35,7 мг, 0,235 ммоль, 2,0 экв.), DIPEA (41,1 мкл, 0,235 ммоль, 2,0 экв.) и 2,2,2-трифторэтан-1-амин (46,1 мкл, 0,588 ммоль, 4,0 экв.). Затем реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 110°C в течение 5 часов. После этого реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали DI водой. Органический слой собирали и сушили над сульфатом натрия. После фильтрации раствор концентрировали, используя силикагель, затем сушили и очищали колоночной хроматографией с получением 1-(4-хлорфенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-она (**Пример 263**).

[00418] **1Н ЯМР** (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,02 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,61 (с, 1Н), 7,42 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,28-7,24 (м, 3Н), 5,16 (уш.с, 1Н), 4,83 (с, 2Н), 4,22 (с, 3Н), 3,90 (уш.с, 2Н). LC-MS (ESI):  $m/z$  488,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[00419] **Получение примера 264 согласно общей процедуре IX (Вариант II):**



[00420] **Этап Е:** 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он

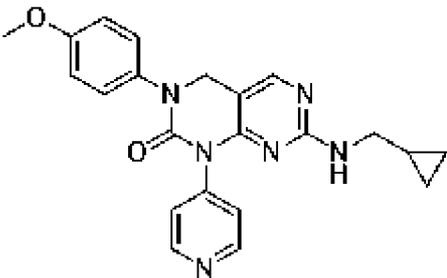
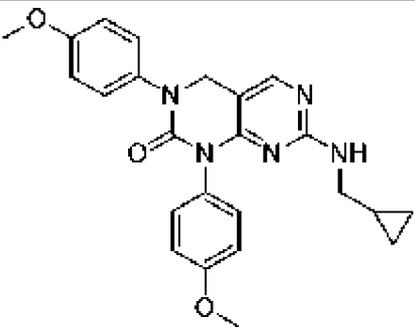
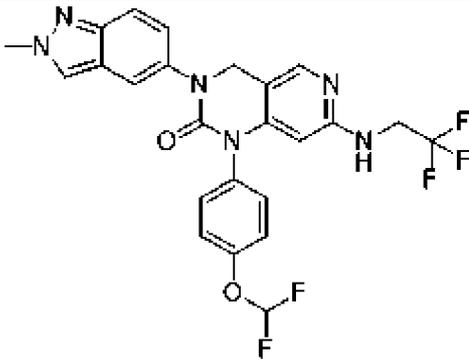
[00421] 7-хлор-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он (50 мг, 0,110 ммоль, 1,0 экв.), аддукт трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) с хлороформом (5,68 мг, 5,48 мкмоль, 0,05 экв.), полученный согласно общей процедуре IX, этапы А-С), трет-бутоксид натрия (15,81 мг, 0,165 ммоль, 1,5 экв.) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (5,23 мг, 10,97 мкмоль, 0,1 экв.) растворяли в диоксане (366 мкл). К полученной смеси добавляли 2,2,2-трифторэтан-1-амин (43,0 мкл, 0,548 ммоль, 5,0 экв.). Колбу закрывали крышкой и нагревали до 100°C в течение 3 ч. Силикагель добавляли непосредственно в неочищенную реакционную смесь, которую затем концентрировали, очищали колоночной хроматографией, используя сухую загрузку, с получением 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-она (**Пример 264**).

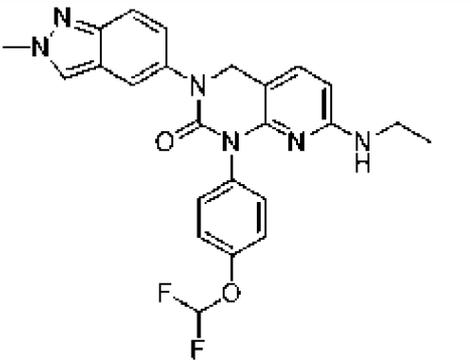
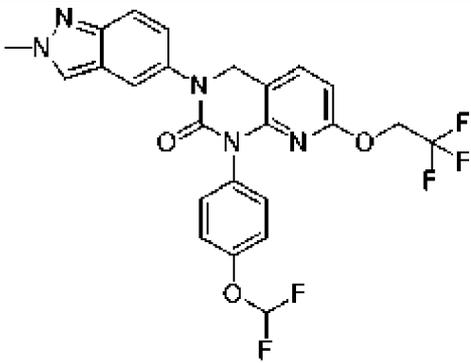
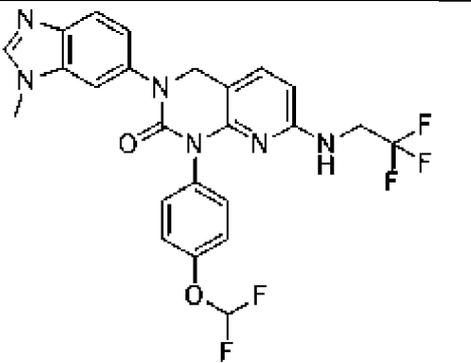
[00422] <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,56 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,28 (т, JH-F=63,6 Hz 1Н), 7,25 (с, 1Н), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,09-7,03 (м, 1Н), 6,24 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 4,82 (с, 2Н), 4,16 (с, 3Н), 3,67 (р, J=9,6 Гц, 2Н).

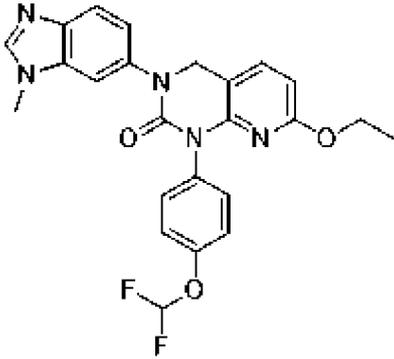
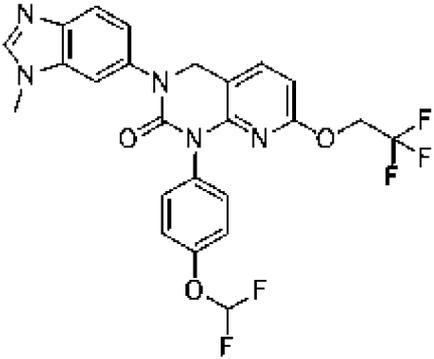
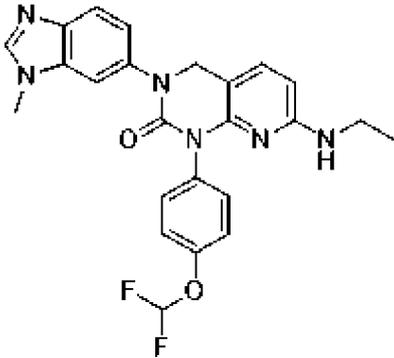
[00423] LC-MS (ESI): m/z 519,1 [M+H]<sup>+</sup>.

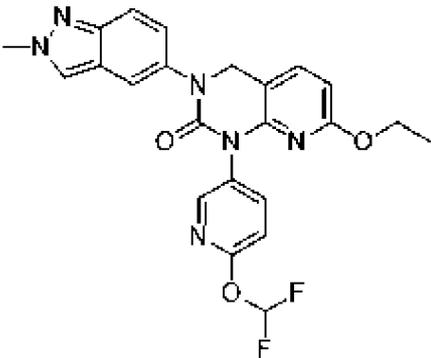
[00424] Процедуру, представленную выше для **общей процедуры IX**, использовали для синтеза приведенных ниже соединений с использованием соответствующих исходных веществ:

№ соед.	Структура	Характеристика
Пример 265 (вариант I)	<p>7-((циклопропилметил)амино)-1-(4-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-3,4-</p>	LC-MS (ESI): m/z 417,8 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,93 (с, 1Н), 7,29 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,05 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 6,93 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 6,71 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 5,09 (т, J=5,6 Гц, 1Н), 4,71 (с, 2Н), 3,81 (с, 3Н), 3,02 (уш.с, 2Н), 0,93-0,86 (м, 1Н), 0,41 (д, J=7,7 Гц, 2Н), 0,10 (уш.с, 2Н).

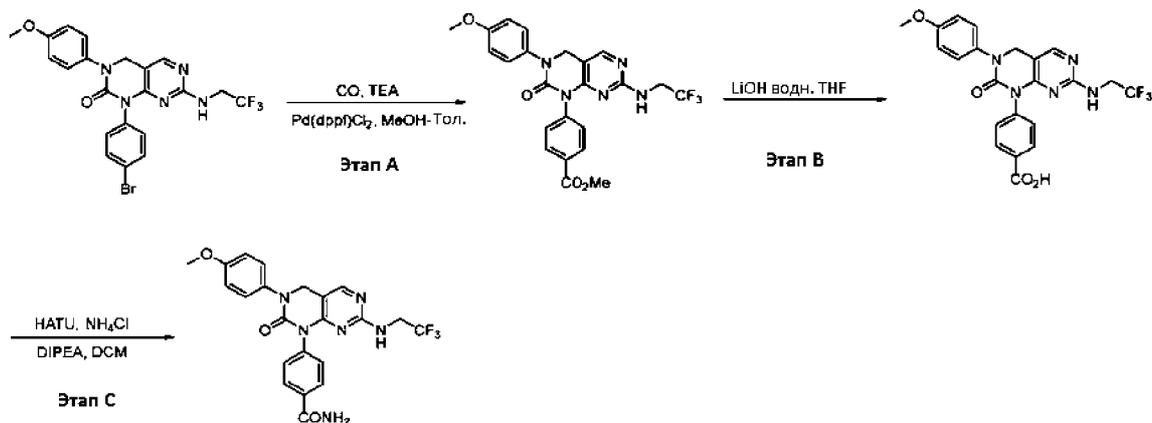
	дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он	
Пример 266 (вариант I)	 <p>7-((циклопропилметил)амино)-3-(4-метоксифенил)-1-(пиридин-4-ил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 402,8 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,78-8,60 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,32-7,29 (м, 2H), 7,28 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,93 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,08 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,01 (уш.с, 2H), 0,92 (уш.с, 1H), 0,44 (уш.с, 2H), 0,11 (уш.с, 2H).</p>
Пример 267 (вариант I)	 <p>7-((циклопропилметил)амино)-1,3-бис(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 431,9 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,93 (с, 1H), 7,28 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,9 Гц, 2H), 5,08 (уш.с, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,05 (с, 2H), 1,00-0,78 (м, 1H), 0,43 (д, J=7,7 Гц, 2H), 0,11 (с, 2H).</p>
Пример 268 (вариант II)	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 519,1 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,54 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,34 (т, J<sub>H-F</sub>=74,6 Hz 1H), 7,32 (д, J=7,8 Гц, 3H), 7,25 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,01 (т, J=6,4 Гц, 1H), 5,41 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,15 (с, 3H), 4,10-4,00 (м, 2H).</p>

<p>Пример 269 (вариант II)</p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-(этиламино)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 465,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,86 (с, 1H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,35 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,30 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,20 -7,16 (м, 3H), 6,53 (т, JH-F=74,1 Гц, 1H), 6,01 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,30 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,05 (тд, J=7,2, 5,7 Гц, 2H), 1,09 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 270 (вариант II)</p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(2,2,2-трифторэтокси)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 520,0 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,89 (с, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,30 (д, J=9,2, 1H), 7,21 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,53 (т, JH-F=73,8 Гц, 1H), 6,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,28 (к, J=8,5 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).</p>
<p>Пример 271 (вариант II)</p>	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[2,3-</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 519,1 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (с, 1H), 7,64 -7,62 (м, 2H), 7,37 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,26 (т, JH-F=68,7 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,07 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,25 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,77-3,60 (м, 2H).</p>

	d]пиримидин-2(1H)-он	
Пример 272 (вариант II)	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 466,1 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (с, 1H), 7,66-7,63 (м, 2H), 7,60 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,29 (т, JH-F=71,2 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 3H), 6,42 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,91-3,81 (м, 5H), 1,06 (т, J=7,0 Гц, 3H).</p>
Пример 273 (вариант II)	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-7-(2,2,2-трифторэтокс)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 520,1 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,41 (д, J=8,2, 2H), 7,30-7,24 (м, 4H), 6,61 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,51 (к, J=9,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H).</p>
Пример 274 (вариант II)	 <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-(этиламино)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 465,1 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (с, 1H), 7,62 -7,60 (м, 2H), 7,33 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,30-7,13 (м, 5H), 6,34 (т, J=5,6 Гц, 1H), 6,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,88 -2,81 (м, 2H), 0,85 (т, J=7,1 Гц, 3H).</p>

	дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	
Пример 275 (вариант II)	 <p>1-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-7-этоксипиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 467,1 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,6, 1H), 7,75 (т, JH-F=72,9 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,15 (с, 3H), 3,87 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H).</p>

[00425] Синтез 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензамида (Пример 276)



[00426] **Этап А:** метил 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензоат

[00427] Смесь 1-(4-бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(2,2,2-трифторэтиламино)-3,4-дигидропиридо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (синтезированной из N-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксианилина & 1-бром-4-изоцианатбензола согласно **общей процедуре VI (Этапы В-Е)**) (355 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.), ТЕА (212 мг, 2,1 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (51 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв.) в смеси толуол/MeOH (10 мл, 10/1) перемешивали при 100°C в течение 14 часов в атмосфере CO. Затем реакцию выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением метил 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-

((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензоата (300 мг, 88% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  488  $[M+H]^+$ .

[00428] **Этап В:** 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензойная кислота

[00429] Раствор метил 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензоата (292 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) и LiOH (водн.) (1N, 6 мл, 6 ммоль, 10,0 экв.) в THF (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли разбавленную HCl (1N, водн.) для доведения значения pH до 6, и полученную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензойной кислоты (244 мг, 86% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  474  $[M+H]^+$ .

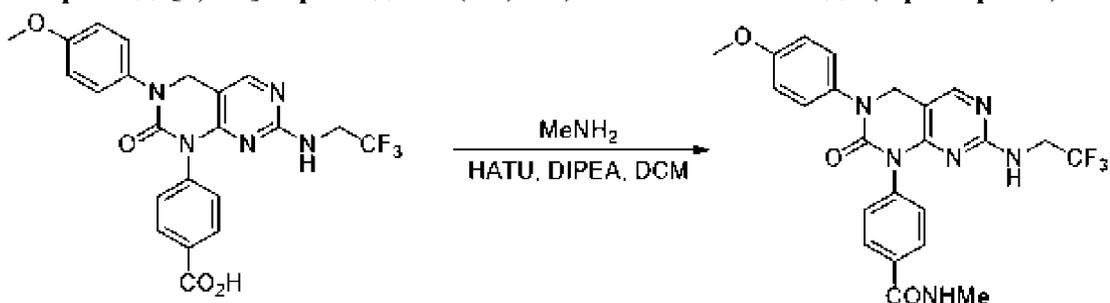
[00430] **Этап С:** 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензамид

[00431] Смесь 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензойной кислоты (47 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.),  $NH_4Cl$  (32 мг, 0,6 ммоль, 6,0 экв.), DIPEA (77 мг, 0,6 ммоль, 6,0 экв.) и HATU (76 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакцию смесь выливали в  $H_2O$  (10 мл) и экстрагировали DCM (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензамида (Пример 276).

[00432]  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,19 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,56 (уш.с, 1H), 7,45-7,40 (м, 3H), 7,40 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,03 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,00-3,50 (м, 2H), 3,83 (с, 3H).

[00433] LC-MS (ESI):  $m/z$  473  $[M+H]^+$ .

[00434] Синтез 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)-N-метилбензамида (Пример 277)

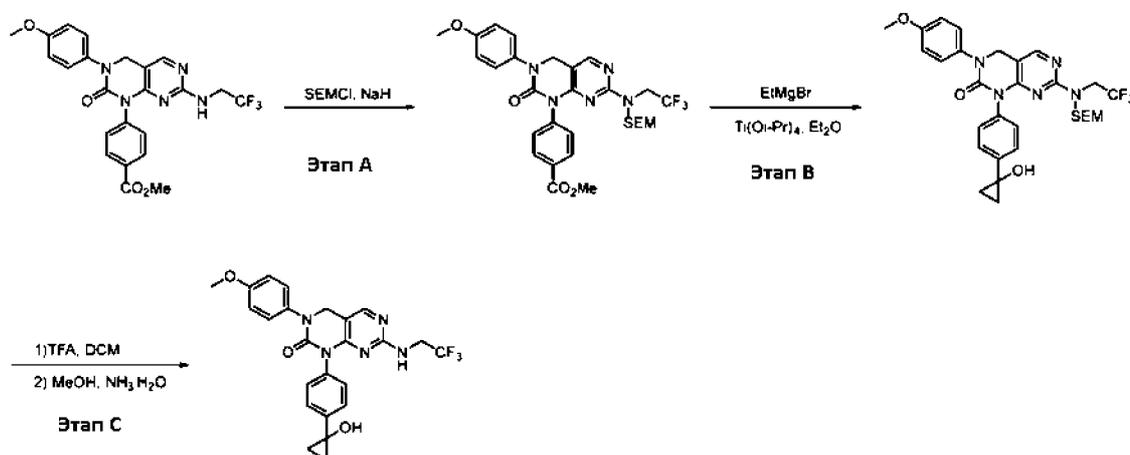


[00435] Процедура получения **примера 276** (Этап С) была следующей. Так, 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)-N-метилбензамид (**Пример 277**) синтезировали из 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензойной кислоты (**Пример 276**, Этап В) и метиламина гидрохлорида.

[00436] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,56 (к, J=4,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,55 (уш.с, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,03 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,00-3,50 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,80 (д, J=4,4 Гц, 3H).

[00437] LC-MS (ESI): m/z 487 [M+H]<sup>+</sup>.

[00438] Синтез **1-(4-(1-гидроксициклопропил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она** (**Пример 278**)



[00439] **Этап А:** метил 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензоат

[00440] К раствору метил 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензоата (**Пример 276**, Этап А) (500 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 82 мг, 2,06 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часов. Затем добавляли SEMCl (256 мг, 1,53 ммоль, 1,49 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и гасили добавлением NH<sub>4</sub>Cl (нас. водн.) (10 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением метил 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензоата (550 мг, 87% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 618 [M+H]<sup>+</sup>.

[00441] **Этап В:** 1-(4-(1-гидроксициклопропил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-

((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

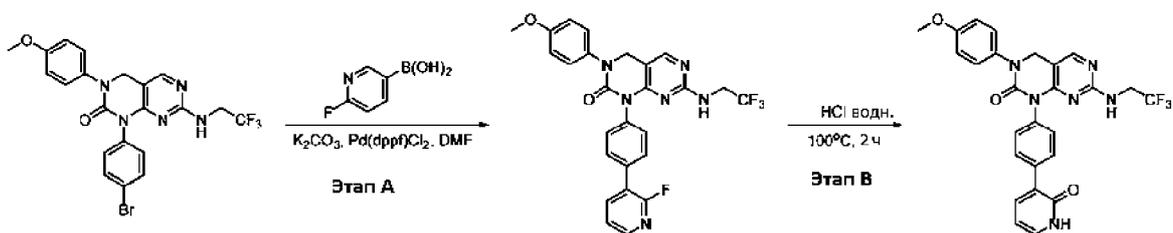
[00442] К раствору метил 4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензоата (240 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.) в диэтиловом эфире (3 мл) по каплям добавляли изопропоксид титана (IV) (222 мг, 0,78 ммоль, 2,0 экв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Через 10 мин по каплям добавляли  $\text{EtMgBr}$  (1M в THF, 2,3 мл, 2,33 ммоль, 6,0 экв.). Затем полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение дополнительных 4 часов. Полученную смесь гасили добавлением  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (нас. водн.) (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл  $\times 3$ ). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1-(4-(1-гидроксициклопропил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (74 мг, 31% выход). LC-MS ESI  $m/z = 616$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00443] **Этап С:** 1-(4-(1-гидроксициклопропил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он (**Пример 278**) синтезировали из 1-(4-(1-гидроксициклопропил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она согласно **общей процедуре IV (способ А, Этап F)**.

[00444]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,92 (с, 1H), 7,31 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,22 (д,  $J=9,2$  Гц, 2H), 7,19-7,16 (м, 2H), 6,85 (д,  $J=9,2$  Гц, 2H), 5,10 (уш.с, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,95-3,59 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 1,27-1,21 (м, 2H), 1,05-0,99 (м, 2H).

[00445] LC-MS (ESI):  $m/z$  486  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00446] **Синтез 3-(4-метоксифенил)-1-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 279)**



[00447] **Этап А:** 1-(4-(2-фторпиридин-3-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00448] Смесь 1-(4-бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (синтезированного из N-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксианилина и 1-бром-4-изоцианатбензола, следуя **общей процедуре VI (Этапы В-Е)**) (101 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты (56 мг, 0,4 ммоль, 2,0 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (15 мг, 0,02 ммоль, 0,1

экв.) и  $K_2CO_3$  (83 мг, 0,6 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 14 часов в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (2 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1-(4-(2-фторпиридин-3-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (100 мг, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  525  $[M+H]^+$ .

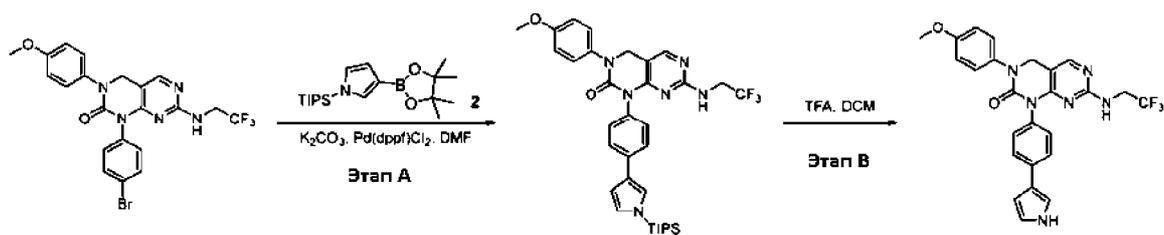
[00449] **Этап В:** 3-(4-метоксифенил)-1-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00450] Раствор 1-(4-(2-фторпиридин-3-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (53 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в HCl (1N, водн.) (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сразу очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 3-(4-метоксифенил)-1-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 279**).

[00451]  **$^1H$  ЯМР** (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11,78 (уш.с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,80 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,70 (дд,  $J=10,0$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,53 (уш.с, 1H), 7,41 (дд,  $J=10,0$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,30 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,97 (д,  $J=9,2$  Гц, 2H), 6,32 (т,  $J=6,4$  Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,07-3,81 (м, 2H), 3,77 (с, 3H).

[00452] **LC-MS (ESI):**  $m/z$  523  $[M+H]^+$ .

[00453] **Синтез 1-(4-(1H-пирол-3-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 280)**



[00454] **Этап А:** 3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1-(4-(1-(триизопропилсилил)-1H-пирол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он синтезировали, следуя процедуре, аналогичной процедуре получения **примера 279 (Этап А)**, из 1-(4-бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(триизопропилсилил)-1H-пиррола (Ref: Eur. J. Med. Chem., **2015**, 103, 105-122) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  651  $[M+H]^+$ .

[00455] **Этап В:** 1-(4-(1H-пирол-3-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

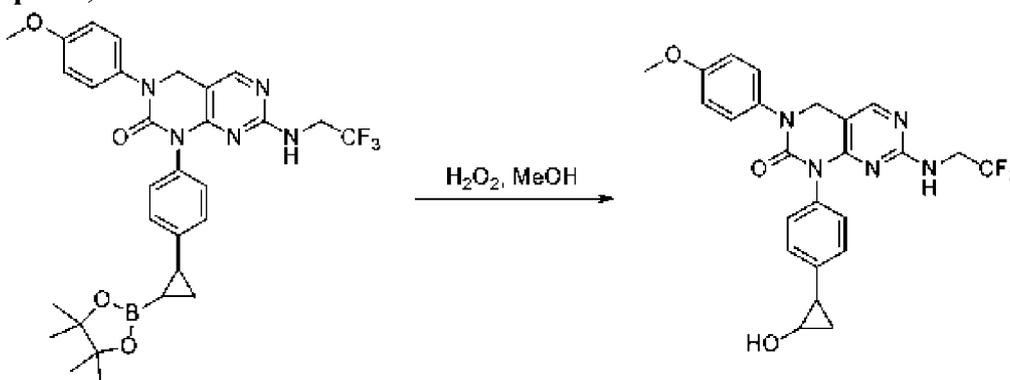
[00456] Раствор 3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1-(4-(1-

(триизопропилсилил)-1Н-пирол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-она (65 мг, 0,1 ммоль) в смеси TFA/DCM (3 мл, 1/5, об./об.) перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 1-(4-(1Н-пирол-3-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-она (**Пример 280**).

[00457] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,95 (с, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,48 (уш.с, 1Н), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,25 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,81 (дд, J=4,4 Гц, 2,4 Гц, 1Н), 6,46 (дд, J=4,0 Гц, 2,4 Гц, 1Н), 4,76 (с, 2Н), 4,15-3,68 (м, 2Н), 3,77 (с, 3Н).

[00458] LC-MS (ESI): m/z 495 [M+H]<sup>+</sup>.

[00459] Синтез 1-(4-(2-гидроксициклопропил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-она (**Пример 281**)

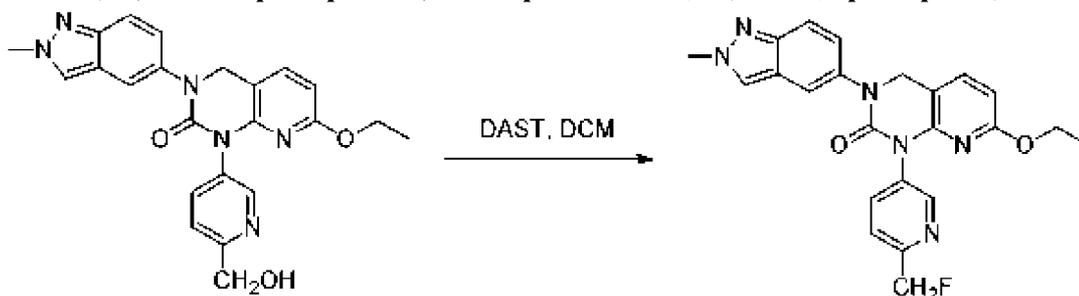


[00460] Раствор 3-(4-метоксифенил)-1-(4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-она (синтезированного из 3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-она и 2-(2-(4-бромфенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (Ref: Organic and Biomolecular Chemistry, **2016**, 14, 6591-6595), следуя **общей процедуре IV (способ В, Этап С)**) (100 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% в H<sub>2</sub>O, 0,34 мл, 3,4 ммоль, 20 экв.) в MeOH (3 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 1-(4-(2-гидроксициклопропил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-она (**Пример 281**).

[00461] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,11 (с, 1Н), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 4,76 (с, 2Н), 3,95-3,83 (м, 2Н), 3,77 (с, 3Н), 3,39-3,33 (м, 1Н), 2,00-1,93 (м, 1Н), 1,15-1,09 (м, 1Н), 0,98-0,93 (м, 1Н).

[00462] LC-MS (ESI): m/z 486 [M+H]<sup>+</sup>.

[00463] Синтез 7-этоксипиридин-3-ил-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 282)

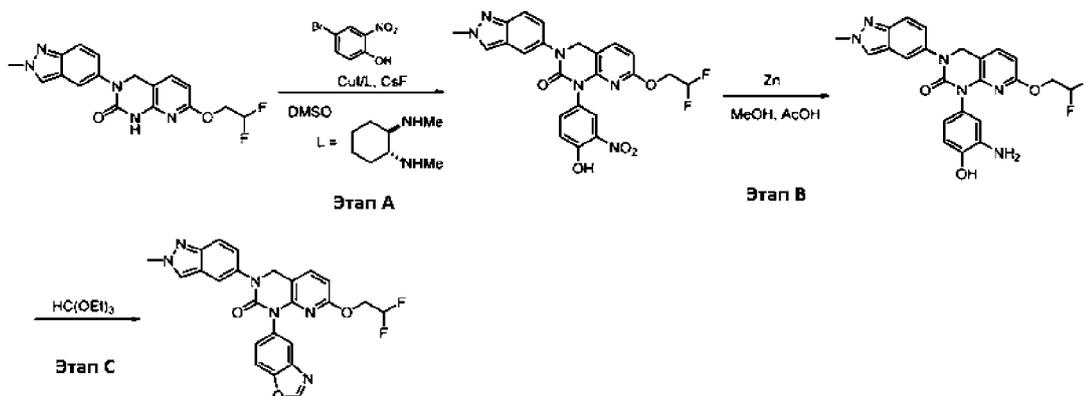


[00464] К раствору 7-этоксипиридин-3-ил-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (синтезированного из 7-этоксипиридин-2-ил)метанола, следуя **общей процедуре II (способ А, Этап D)**) (112 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DAST (84 мг, 0,52 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь гасили добавлением ледяной воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 7-этоксипиридин-3-ил-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 282**).

[00465] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,57 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,92 (дд, J=8,0 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=2,0 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,66-7,55 (м, 3H), 7,30 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,54 (д, J<sub>HF</sub>=48,0 Гц, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,86 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,07 (т, J=7,2 Гц, 3H).

[00466] LC-MS (ESI): m/z 433 [M+H]<sup>+</sup>.

[00467] Синтез 1-(бензо[d]оксазол-5-ил)-7-(2,2-дифторэтоксипиридин-3-ил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 283)



[00468] **Этап А:** 7-(2,2-дифторэтоксипиридин-3-ил)-1-(4-гидрокси-3-нитрофенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00469] К раствору 7-(2,2-дифторэтоксипиридин-3-ил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (500 мг, 1,39 ммоль, 1,0 экв.) (полученного,

следуя **общей процедуре II, способ А, этапы А-С** в DMSO (2 мл) добавляли CsF (630 мг, 4,08 ммоль, 3,0 экв.), N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамин (395 мг, 2,78 ммоль, 2,0 экв.) и CuI (264 мг, 1,39 ммоль, 1,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-гидрокси-3-нитрофенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (432 мг, 56% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI): m/z 497 [M+H]<sup>+</sup>

[00470] **Этап В:** 1-(3-амино-4-гидроксифенил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

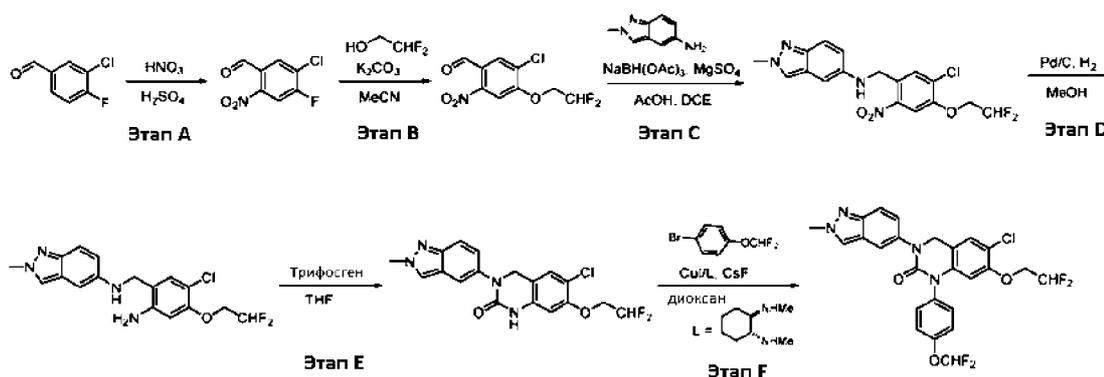
[00471] К раствору 7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-гидрокси-3-нитрофенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H,2H,3H,4H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-она (200 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли уксусную кислоту (0,5 мл) и цинк (79 мг, 1,20 ммоль, 3,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1-(3-амино-4-гидроксифенил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (138 мг, 73% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI): m/z 467 [M+H]<sup>+</sup>.

[00472] **Этап С:** 1-(бензо[d]оксазол-5-ил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00473] Суспензию 1-(3-амино-4-гидроксифенил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H,2H,3H,4H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-она (118 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в HC(OEt)<sub>3</sub> (4 мл) перемешивали при 120°C в течение 8 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения избыток HC(OEt)<sub>3</sub> удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 1-(бензо[d]оксазол-5-ил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 283**). LC-MS (ESI): m/z 477 [M+H]<sup>+</sup>

[00474] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,79 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,86-7,81 (м, 2H), 7,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,94 (тт, J<sub>HF</sub>=55,2 Гц, J=4,0 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,97 (тд, J<sub>HF</sub>=14,4 Гц, J=3,6 Гц, 2H).

[00475] Синтез 6-хлор-7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-она (Пример 284)



[00476] **Этап А:** 5-хлор-4-фтор-2-нитробензальдегид

[00477] К раствору 3-хлор-4-фторбензальдегида (1 г, 6,30 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4 мл) осторожно добавляли  $\text{HNO}_3$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$ , реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 2 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (40 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-хлор-4-фтор-2-нитробензальдегида (960 мг, 75% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

[00478] **Этап В:** 5-хлор-4-(2,2-дифторэтокси)-2-нитробензальдегид

[00479] К раствору 5-хлор-4-фтор-2-нитробензальдегида (50 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (4 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (68 мг, 0,49 ммоль, 2,0 экв.) и 2,2-дифторэтан-1-ол (24 мг, 0,29 ммоль, 1,2 экв.), реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-хлор-4-(2,2-дифторэтокси)-2-нитробензальдегида (25 мг, 38% выход). LC-MS (ESI):  $m/z$  266  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00480] **Этап С:** N-(5-хлор-4-(2,2-дифторэтокси)-2-нитробензил)-2-метил-2Н-индазол-5-амин

[00481] К смеси 5-хлор-4-(2,2-дифторэтокси)-2-нитробензальдегида (400 мг, 1,50 ммоль, 1,0 экв.) и 2-метил-2Н-индазол-5-амин (244 мг, 1,65 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{DCE}$  (4 мл) добавляли  $\text{MgSO}_4$  (1807 мг, 15,06 ммоль, 10,0 экв.) и  $\text{HOAc}$  (361 мг, 6,02 ммоль, 4,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 часов.  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (477 мг, 2,25 ммоль, 3,0 экв.) добавляли несколькими порциями при  $0^\circ\text{C}$ , после чего реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 4 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакцию останавливали добавлением  $\text{NaHCO}_3$  (нас. водн.) (20 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл x 3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и

концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением N-(5-хлор-4-(2,2-дифторэтокси)-2-нитробензил)-2-метил-2H-индазол-5-амина (472 мг, 79% выход) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  397 [M+H]<sup>+</sup>.

[00482] **Этап D:** N-(5-хлор-4-(2,2-дифторэтокси)-2-нитробензил)-2-метил-2H-индазол-5-амин

[00483] К раствору N-(5-хлор-4-(2,2-дифторэтокси)-2-нитробензил)-2-метил-2H-индазол-5-амина (2,0 г, 5,04 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10% по массе, влажн.), реакционную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub>, подаваемого из баллона (1 атм.) при 25°C в течение 3 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ, после завершения катализатор удаляли фильтрованием через невысокий слой Celite<sup>®</sup>, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением N-(5-хлор-4-(2,2-дифторэтокси)-2-нитробензил)-2-метил-2H-индазол-5-амина (800 мг, 43%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ESI):  $m/z$  367 [M+H]<sup>+</sup>.

[00484] **Этап E:** 6-хлор-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он

[00485] К раствору N-(5-хлор-4-(2,2-дифторэтокси)-2-нитробензил)-2-метил-2H-индазол-5-амина (300 мг, 0,81 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) добавляли трифосген (97 мг, 0,32 ммоль, 0,4 экв.) при 0°C, смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакцию останавливали добавлением NaHCO<sub>3</sub> (нас. водн.) (20 мл), смесь экстрагировали EtOAc (40 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 6-хлор-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-она (130 мг, 40% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  367 [M+H]<sup>+</sup>.

[00486] **Этап F:** 6-хлор-7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он

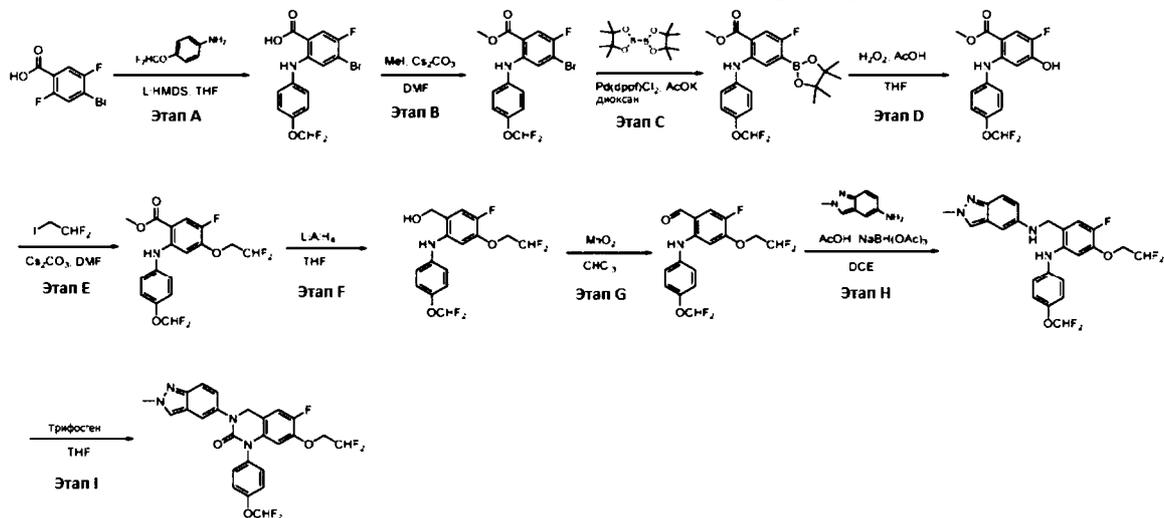
[00487] К раствору 6-хлор-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-она (87 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли 1-бром-4-(дифторметокси)бензол (74 мг, 0,33 ммоль, 1,5 экв.), CsF (101 мг, 0,66 ммоль, 3,0 экв.), N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамин (63 мг, 0,44 ммоль, 2,0 экв.) и CuI (42 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 6-хлор-7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-она (**Пример 284**).

[00488] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,34 (с, 1H), 7,66 (д, J=1,2 Гц, 1H),

7,56 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 3H), 7,35 (т,  $J_{\text{HF}}=74,0$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,25 (дд,  $J=9,2$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,28 (тт,  $J_{\text{HF}}=54,0$  Гц,  $J=3,2$  Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,09 (тд,  $J_{\text{HF}}=14,8$  Гц,  $J=3,2$  Гц, 2H).

[00489] LC-MS (ESI):  $m/z$  535  $[M+H]^+$ .

[00490] Синтез 7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-она (Пример 285)



[00491] **Этап А:** 4-бром-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензойная кислота

[00492] К раствору 4-(дифторметокси)анилина (269 мг, 1,6 ммоль, 2,0 экв.) в THF (6 мл) добавляли LiHMDS (2,53 мл, 2,53 ммоль, 1M, 3,2 экв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания в течение 30 мин по каплям добавляли раствор 4-бром-2,5-дифторбензойной кислоты (200 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2 мл). Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакцию смесь гасили добавлением  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), значение pH водного слоя доводили до 2 путем разбавления HCl (1N, водн.), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3), объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 4-бром-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензойной кислоты (167 мг, 53% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  376  $[M+H]^+$ .

[00493] **Этап В:** метил 4-бром-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензоат

[00494] К смеси 4-бром-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензойной кислоты (860 мг, 2,28 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,5 г, 4,57 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (5 мл) по каплям добавляли  $\text{CH}_3\text{I}$  (645 мг, 4,56 ммоль, 2,0 экв.) при  $0^{\circ}\text{C}$ , реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакцию смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-

хроматографией на силикагеле с получением метил 4-бром-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензоата (780 мг, 87% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

[00495] LC-MS (ESI):  $m/z$  390 [M+H]<sup>+</sup>.

[00496] **Этап С:** метил 2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат

[00497] К смеси метил 4-бром-2-[[4-(дифторметокси)фенил]амино]-5-фторбензоат (500 мг, 1,28 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (488 мг, 1,92 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (6 мл) добавляли КОАс (354 мг, 2,56 ммоль, 2,0 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (87 мг, 0,12 ммоль, 0,1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением метил 2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (518 мг, 92% выход) в виде бесцветного масла. LC-MS (ESI):  $m/z$  438 [M+H]<sup>+</sup>.

[00498] **Этап D:** метил 2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фтор-4-гидроксibenзоат

[00499] К раствору метил 2-[[4-(дифторметокси)фенил]амино]-5-фтор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (518 мг, 1,18 ммоль, 1,0 экв.) в THF (4 мл) добавляли AcOH (0,2 мл) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 1 мл), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакцию завершали по данным ТСХ (петролейный эфир/EtOAc =10:1). После завершения избыток H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> удаляли добавлением Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (нас. водн.) (10 мл) при 0°C, экстрагировали EtOAc (20 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением метил 2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фтор-4-гидроксibenзоата (310 мг, 80% выход). LC-MS (ESI):  $m/z$  328 [M+H]<sup>+</sup>.

[00500] **Этап E:** метил 4-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензоат

[00501] К смеси метил 2-[[4-(дифторметокси)фенил]амино]-5-фтор-4-гидроксibenзоата (310 мг, 0,94 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (621 мг, 1,89 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (4 мл) добавляли 1,1-дифтор-2-иодэтан (364 мг, 1,89 ммоль, 2,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), экстрагировали EtOAc (15 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением метил 4-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензоата (258 мг, 70% выход) в виде твердого

вещества белого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  392  $[M+H]^+$ .

[00502] **Этап F:** 4-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторфенил)метанол

[00503] К суспензии  $LiAlH_4$  (76 мг, 1,99 ммоль, 3,0 экв.) в THF (3 мл) по каплям добавляли раствор метил 4-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензоата (260 мг, 0,66 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1 мл) при  $0^\circ C$ , реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ C$ , гасили последовательным добавлением воды (0,1 мл), водного раствора NaOH (0,1 мл, 15%) и  $H_2O$  (0,3 мл), затем фильтровали через невысокий слой Celite<sup>®</sup>, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 4-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторфенил)метанола (230 мг, 95% выход) в виде бесцветного масла. LC-MS (ESI):  $m/z$  364  $[M+H]^+$ .

[00504] **Этап G:** 4-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензальдегид

[00505] К раствору 4-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторфенил)метанола (250 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.) в  $CHCl_3$  (5 мл) несколькими порциями добавляли  $MnO_2$  (897 мг, 10,3 ммоль, 15,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при  $40^\circ C$  в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения избыток  $MnO_2$  фильтровали через невысокий слой Celite<sup>®</sup>, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 4-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензальдегида (70 мг, 28% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  362  $[M+H]^+$ .

[00506] **Этап H:** N-(4-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензил)-2-метил-2H-индазол-5-амин

[00507] К раствору 4-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензальдегида (44 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (10 мл) добавляли 2-метил-2H-индазол-5-амин (22 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.) и AcOH (29 мг, 0,49 ммоль, 4,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ C$ , одной порцией добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (77 мг, 0,36 ммоль, 3,0 экв.), реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакцию останавливали добавлением ледяной воды (10 мл) и экстрагировали DCM (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией с получением N-(4-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензил)-2-метил-2H-индазол-5-амин (48 мг, 80% выход) в виде твердого вещества бледно-зеленого цвета. LC-MS(ESI):  $m/z$  493  $[M+H]^+$ .

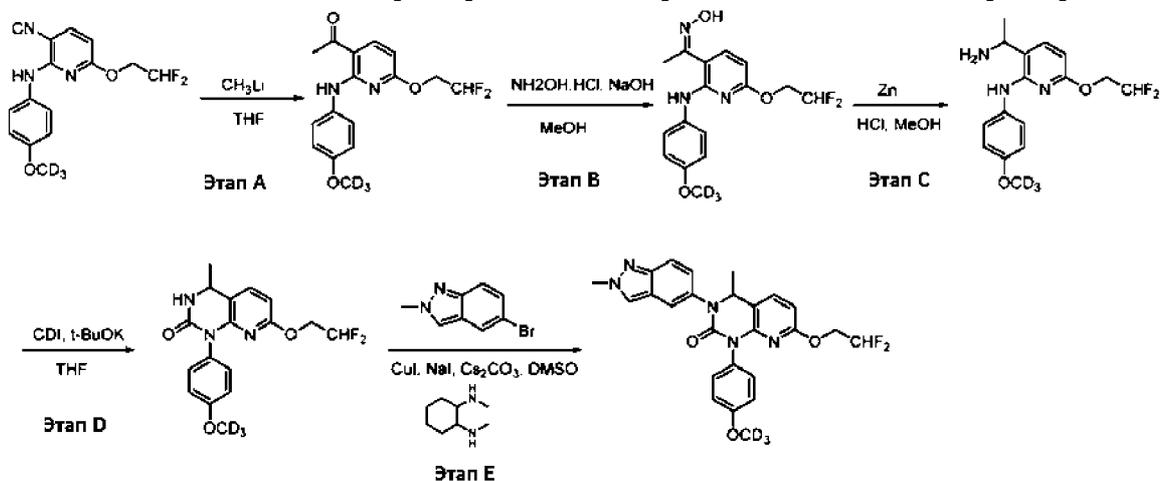
[00508] **Этап I:** 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1Н)-он

[00509] К раствору N-(4-(2,2-дифторэтоксид)-2-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензил)-2-метил-2Н-индазол-5-амина (50 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2 мл) добавляли трифосген (30 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение 1 часа. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакцию смесь гасили добавлением охлажденного льдом NaHCO<sub>3</sub> (нас. водн.) (10 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1Н)-она (**Пример 285**).

[00510] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,34 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,55 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (т, J<sub>H<sub>F</sub></sub>=74,0 Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 4H), 6,27 (тт, J<sub>H<sub>F</sub></sub>=54,0 Гц, 3,2 Гц, 1H), 5,94 (д, J<sub>H<sub>F</sub></sub>=7,2 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,13 (тд, J<sub>H<sub>F</sub></sub>=14,8 Гц, J=3,2 Гц, 2H).

[00511] LC-MS (ESI): m/z 519 [M+H]<sup>+</sup>.

[00512] **Синтез 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-4-метил-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-она (Пример 286)**



[00513] **Этап А:** 1-(6-(2,2-дифторэтоксид)-2-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)амино)пиридин-3-ил)этан-1-он

[00514] К раствору 6-(2,2-дифторэтоксид)-3-изоциано-N-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиридин-2-амина (500 мг, 1,62 ммоль, 1,0 экв.) (полученного согласно **общей процедуре I, Этапы А-В**) в THF (20 мл) по каплям добавляли CH<sub>3</sub>Li (5,1 мл, 8,1 ммоль, 1,6 М, 5,0 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>, реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакцию отслеживали с помощью ТСХ. После завершения реакцию останавливали добавлением H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали при

пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 1-(6-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(метоксид3)фенил)амино)пиридин-3-ил)этан-1-она (250 мг, 48%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  326,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[00515] **Этап В:** 1-(6-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(метокси-d3)фенил)амино)пиридин-3-ил)этан-1-он оксим

[00516] К смеси 1-(6-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(метокси-d3)фенил)амино)пиридин-3-ил)этан-1-она (250 мг, 0,77 ммоль, 1,0 экв.) и гидросиламин гидрохлорида (267 мг, 3,85 ммоль, 5,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли NaOH (215 мг, 5,39 ммоль, 7,0 экв.), реакцию смесь перемешивали при 60°C в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EA (20 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 1-(6-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(метокси-d3)фенил)амино)пиридин-3-ил)этан-1-он оксима (220 мг, 84% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  341,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[00517] **Этап С:** 3-(1-аминоэтил)-6-(2,2-дифторэтокси)-N-(4-(метокси-d3)фенил)пиридин-2-амин

[00518] К смеси оксима 1-(6-(2,2-дифторэтокси)-2-((4-(метокси-d3)фенил)амино)пиридин-3-ил)этан-1-она (220 мг, 0,65 ммоль, 1,0 экв.) и Zn (420 мг, 6,50 ммоль, 10 экв.) в MeOH (15 мл) по каплям добавляли концентрированную соляную кислоту (1,0 мл) при 60°C, реакцию смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Затем реакцию смесь охлаждали до 0°C, разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и фильтровали, фильтрационный осадок промывали EtOAc (10 мл x 3), и фильтрат экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 3-(1-аминоэтил)-6-(2,2-дифторэтокси)-N-(4-(метокси-d3)фенил)пиридин-2-амин (170 мг, 81% выход) в виде коричневого масла. LC-MS (ESI):  $m/z$  327,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[00519] **Этап Д:** 7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-4-метил-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00520] К раствору 3-(1-аминоэтил)-6-(2,2-дифторэтокси)-N-(4-(метокси-d3)фенил)пиридин-2-амин (170 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли CDI (169 мг, 1,04 ммоль, 2,0 экв.) и t-BuOK (117 мг, 1,04 ммоль, 2,0 экв.), реакцию смесь перемешивали при 65°C в течение 2 часов. Затем реакцию смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-4-метил-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (130 мг, 71% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$ =353,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[00521] **Этап Е:** 7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-4-метил-3-(2-метил-

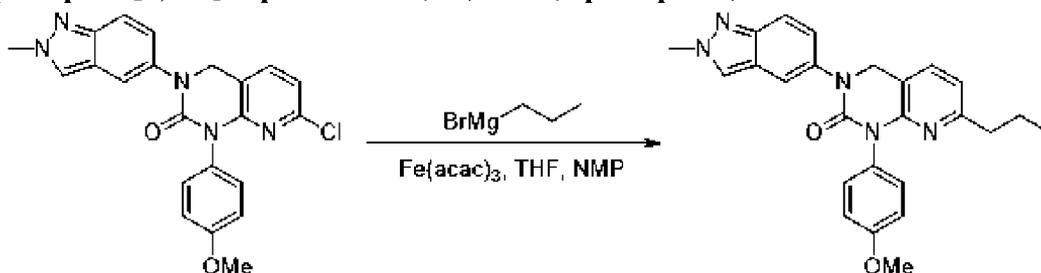
2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00522] К раствору 7-(2,2-дифторэтоксигруппы)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-4-метил-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (100 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (6 мл) добавляли 5-бром-2-метил-2H-индазол (418 мг, 1,99 ммоль, 7,0 экв.), N<sub>1</sub>,N<sub>2</sub>-диметилпиперидин-1,2-диамин (81 мг, 0,57 ммоль, 2,0 экв.), CuI (109 мг, 0,57 ммоль, 2,0 экв.), NaI (85 мг, 0,57 ммоль, 2,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (185 мг, 0,57 ммоль, 2,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 8 часов и при 110°C в течение 15 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 7-(2,2-дифторэтоксигруппы)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-4-метил-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

[00523] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,35 (с, 1H), 7,73-7,66 (м, 2H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,20 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,02 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, J=4,0 Гц, 1H), 5,04 (к, J=6,4 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,15-3,97 (м, 2H), 1,44 (д, J=6,4 Гц, 3H).

[00524] LC-MS (ESI): m/z=483,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[00525] Синтез 1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-пропил-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 294)

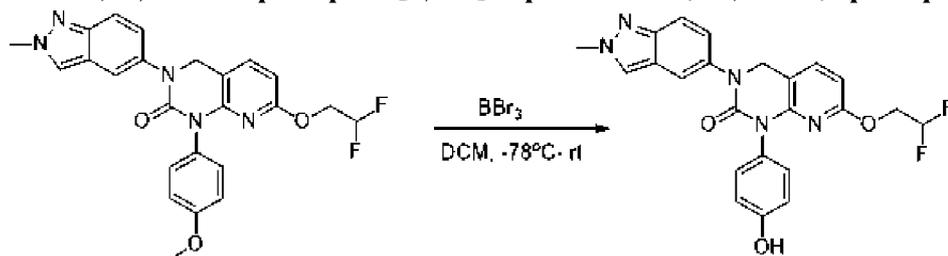


[00526] К смеси 7-хлор-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (109 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) и Fe(acac)<sub>3</sub> (93 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) и NMP (1 мл) по каплям добавляли n-пропил-магний бромид (1 М в диэтиловом эфире, 4,0 мл, 4,0 ммоль, 15,4 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и гасили, осторожно добавляя ледяную воду (10 мл). Неочищенную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-пропил-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 294).

[00527] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (с, 1H), 7,67 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,3 Гц, 3,8 Гц, 2H), 7,26 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,43 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,54-1,37 (м, 2H), 0,79 (т, J=7,3 Гц, 3H).

[00528] LC-MS (ESI):  $m/z$  428,1  $[M+H]^+$ .

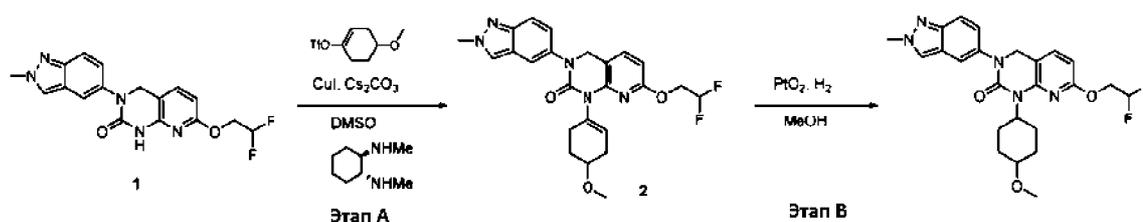
[00529] **Синтез 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-гидроксибензил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 295)**



[00530] К раствору 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-метоксибензил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 141) (150 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) по каплям добавляли  $BBr_3$  (403 мг, 1,61 ммоль, 5,0 экв.) при  $-78^\circ C$ , реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ C$  в течение 0,5 ч, затем ей давали нагреться до  $0^\circ C$ . Реакцию гасили путем добавления  $NaHCO_3$  (нас. водн.) (10 мл), экстрагировали DCM (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-гидроксибензил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 295).

[00531]  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9,50 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,68 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,57 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,26 (дд,  $J=9,2$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,82 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,51 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,03 (тт,  $J_{HF}=55,6$  Гц,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,08 (тд,  $J_{HF}=14,4$  Гц,  $J=4,0$  Гц, 2H). LC-MS (ESI):  $m/z$  452,2  $[M+H]^+$ .

[00532] **Синтез 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-метоксициклогексил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H,2H,3H,4H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-она (Пример 427)**



[00533] **Этап А:** 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-метоксициклогекс-1-ен-1-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H,2H,3H,4H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-он

[00534] К раствору 7-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H,2H,3H,4H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-она (400 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (8 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (1,09 г, 3,33 ммоль, 3,0 экв.), CuI (212 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (315 мг, 2,22 ммоль, 2,0 экв.) и 4-метоксициклогекс-1-ен-1-ил трифторметансульфонат (Ref: J. Am. Chem. Soc., 2018, 140, 2446-2449) (579 мг, 2,22 ммоль, 2,0 экв.), смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  в течение 12 часов. После завершения реакцию останавливали добавлением воды (50 мл) и

экстрагировали EtOAc (80 мл x3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-метоксициклогекс-1-ен-1-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H,2H,3H,4H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-она (480 мг, 92%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI): m/z 470 [M+H]<sup>+</sup>.

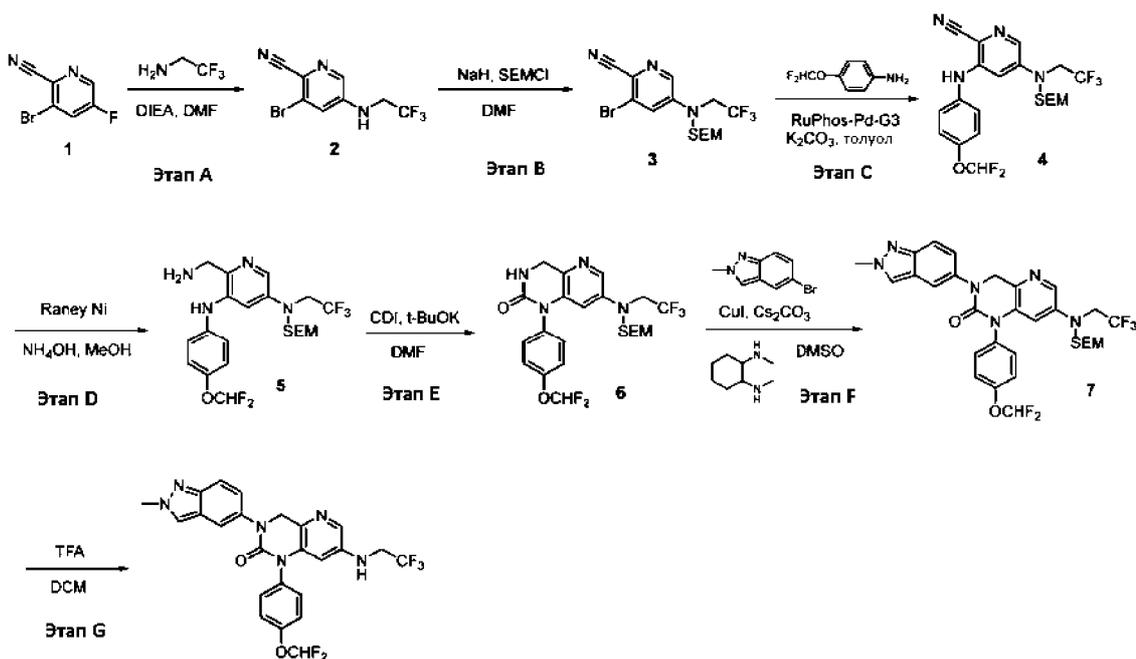
[00535] **Этап В:** 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-метоксициклогексил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H,2H,3H,4H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-он

[00536] К раствору 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-метоксициклогекс-1-ен-1-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H,2H,3H,4H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-она (120 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (8мл) добавляли PtO<sub>2</sub> (12 мг, 0,05 ммоль, 0,2 экв.), реакционную смесь дегазировали, используя H<sub>2</sub>, и перемешивали при 50°C в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм.) в течение 12 часов. Реакцию завершали по результатам LCMS. Реакционную смесь фильтровали через невысокий слой Celite<sup>®</sup>, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-метоксициклогексил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H,2H,3H,4H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-она (**Пример 427**).

[00537] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,30 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,53 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,40 (тт, J<sub>HF</sub>=55,5 Гц, J=3,8 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,62 (тд, J<sub>HF</sub>=14,9 Гц, J=3,5 Гц, 2H), 4,55-4,45 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,24-3,18 (м, 1H), 2,90-2,72 (м, 2H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,50-1,38 (м, 4H).

[00538] LC-MS (ESI): m/z 472,6 [M+H]<sup>+</sup>.

[00539] **Синтез 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 428)**



[00540] **Этап А:** 3-бром-5-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиколинонитрил

[00541] К раствору 3-бром-5-фторпиколинонитрила (5,0 г, 24,9 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (9,7 г, 74,6 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (50 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтан-1-амин (7,4 г, 74,6 ммоль, 3,0 экв.), реакционную смесь помещали в плотно закрывающуюся колбу и перемешивали при 100°C в течение 15 часов. Затем реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-бром-5-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиколинонитрила (4,5 г, 65% выход) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 280, 282 [M+H]<sup>+</sup>.

[00542] **Этап В:** 3-бром-5-((2,2,2-трифторэтил)((2-триметилсилил)этокси)метил)амино)пиколинонитрил

[00543] К раствору 3-бром-5-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиколинонитрил (1,13 г, 4,04 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) несколькими порциями добавляли NaN (60% по массе, суспендированный в минеральном масле) (323 мг, 8,07 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли SEMCl (807 мг, 4,84 ммоль, 1,2 экв.), реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов. После завершения реакционную смесь выливали в ледяную воду (30 мл), экстрагировали EtOAc (40 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-бром-5-((2,2,2-трифторэтил)((2-триметилсилил)этокси)метил)амино)пиколинонитрила (1,1 г, 66%) в виде бледно-желтого масла. **LC-MS (ESI):** m/z 410, 412 [M+H]<sup>+</sup>.

[00544] **Этап С:** 3-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-((2,2,2-трифторэтил)((2-триметилсилил)этокси)метил)амино)пиколинонитрил

[00545] **Смесь** 3-бром-5-((2,2,2-трифторэтил)((2-триметилсилил)этокси)метил)амино)пиколинонитрила (400 мг, 0,97 ммоль, 1,0 экв.), 4-(дифторметокси)анилина (155 мг, 0,97 ммоль, 1,0 экв.), прекатализатор RuPhos-Pd-G3 (81 мг, 0,097 ммоль, 0,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (269 мг, 1,95 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 15 часов. Затем реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-((2,2,2-трифторэтил)((2-триметилсилил)этокси)метил)амино)пиколинонитрила (200 мг, 42%) в виде бледно-желтого масла. **LC-MS (ESI):** m/z 489 [M+H]<sup>+</sup>.

[00546] **Этап D:** 2-(аминометил)-N3-(4-(дифторметокси)фенил)-N5-(2,2,2-трифторэтил)-N5-((2-триметилсилил)этокси)метил)пиридин-3,5-диамин

[00547] К раствору 3-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)пиколинитрила (90 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли Ni Ренея (30 мг), реакционную смесь дегазировали, используя H<sub>2</sub>, затем добавляли NH<sub>4</sub>OH (1 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм.) в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали через невысокий слой Celite<sup>®</sup>, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(аминометил)-N3-(4-(дифторметокси)фенил)-N5-(2,2,2-трифторэтил)-N5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиридин-3,5-диамина (90 мг, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. **LC-MS (ESI):** m/z 493 [M+H]<sup>+</sup>.

[00548] **Этап Е:** 1-4-(дифторметокси)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он

[00549] К раствору 2-(аминометил)-N3-(4-(дифторметокси)фенил)-N5-(2,2,2-трифторэтил)-N5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиридин-3,5-диамина (90 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли CDI (89 мг, 0,54 ммоль, 3,0 экв.) и t-BuOK (82 мг, 0,72 ммоль, 4,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-она (52 мг, 53%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 519 [M+H]<sup>+</sup>.

[00550] **Этап F:** 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он

[00551] Смесь 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-она (52 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), 5-бром-2-метил-2H-индазола (32 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.), N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (29 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.), CuI (19 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и CsF (46 мг, 0,3 ммоль, 3,0 экв.) в DMSO (1,5 мл) дегазировали, используя N<sub>2</sub>, и перемешивали при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-она (18 мг, 28%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 649 [M+H]<sup>+</sup>.

[00552] **Этап G:** 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-

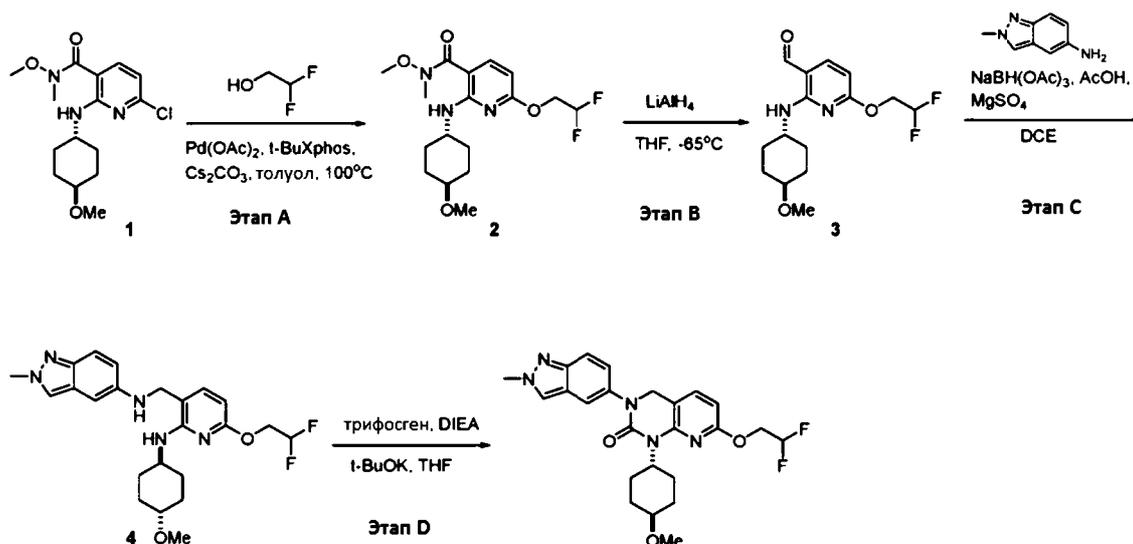
((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он

[00553] К раствору 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-она (18 мг, 0,028 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0,5 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли DCM (20 мл), промывали NaHCO<sub>3</sub> (нас. водн.) (10 мл), концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 428**)

[00554] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,33 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,56 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,35 (т, J<sub>HF</sub>=75,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,28 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,44 (т, J=6,8 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,92-3,80 (м, 2H).

[00555] LC-MS (ESI): m/z 519 [M+H]<sup>+</sup>.

[00556] Синтез 7-(2,2-дифторэтокси)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 429**)



[00557] **Этап А:** 6-(2,2-дифторэтокси)-N-метокси-2-((транс-4-метоксициклогексил)амино)-N-метилникотинамид

[00558] К раствору 6-хлор-N-метокси-2-((транс-4-метоксициклогексил)амино)-N-метилникотинамида (синтезированного из 2,6-дихлорникотиновой кислоты & транс-4-метоксициклогексан-1-амина, следуя **общей процедуре III получения мочевины (Этапы А&В)**) (210 мг, 0,64 ммоль, 1,0 экв.) в смеси толуол/2,2-дифторэтан-1-ол (5 мл, 10/1, об./об.) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (626 мг, 1,92 ммоль, 3,0 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (14 мг, 0,064 ммоль, 0,1 экв.) и t-BuXPhos (54 мг, 0,13 ммоль, 0,2 экв.), реакционную смесь дегазировали, используя N<sub>2</sub>, и перемешивали при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 часов. Затем реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и

концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 6-(2,2-дифторэтокси)-N-метокси-2-((транс-4-метоксициклогексил)амино)-N-метилникотинамида (170 мг, 71%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):**  $m/z$  374  $[M+H]^+$ .

[00559]                    **Этап**                    **В:**                    6-(2,2-дифторэтокси)-2-((транс-4-метоксициклогексил)амино)никотинальдегид

[00560]                    К                    раствору                    6-(2,2-дифторэтокси)-N-метокси-2-((транс-4-метоксициклогексил)амино)-N-метилникотинамида (170 мг, 0,455 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (52 мг, 1,37 ммоль, 3,0 экв.) при -65°C, реакционную смесь перемешивали при -65°C в течение 2 часов. Реакцию останавливали добавлением NH<sub>4</sub>Cl (нас. водн.) (5 мл), затем давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры, и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 6-(2,2-дифторэтокси)-2-((транс-4-метоксициклогексил)амино)никотинальдегид (105 мг, 73%) в виде бесцветного масла. **LC-MS (ESI):**  $m/z$  315  $[M+H]^+$ .

[00561]                    **Этап**                    **С:**                    N-((6-(2,2-дифторэтокси)-2-((транс-4-метоксициклогексил)амино)пиридин-3-ил)метил)-2-метил-2H-индазол-5-амин

[00562]                    К                    раствору                    6-(2,2-дифторэтокси)-2-((транс-4-метоксициклогексил)амино)никотинальдегида (104 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) и 2-метил-2H-индазол-5-амин (58 мг, 0,4 ммоль, 1,2 экв.) в DCE (3 мл) добавляли MgSO<sub>4</sub> (398 мг, 3,3 ммоль, 10,0 экв.) и AcOH (79 мкл, 1,32 ммоль, 4,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, одной порцией добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (210 мг, 0,99 ммоль, 3,0 экв.), полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение 5 часов. После завершения реакционную смесь гасили добавлением водного NaHCO<sub>3</sub> (нас. водн.) (10 мл) при 0°C, смесь и экстрагировали EtOAc (15 мл x3), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением N-((6-(2,2-дифторэтокси)-2-((транс-4-метоксициклогексил)амино)пиридин-3-ил)метил)-2-метил-2H-индазол-5-амин (70 мг, 47%) в виде твердого вещества бледно-зеленого цвета. **LC-MS (ESI):**  $m/z$  446  $[M+H]^+$ .

[00563] **Этап D:** 7-(2,2-дифторэтокси)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

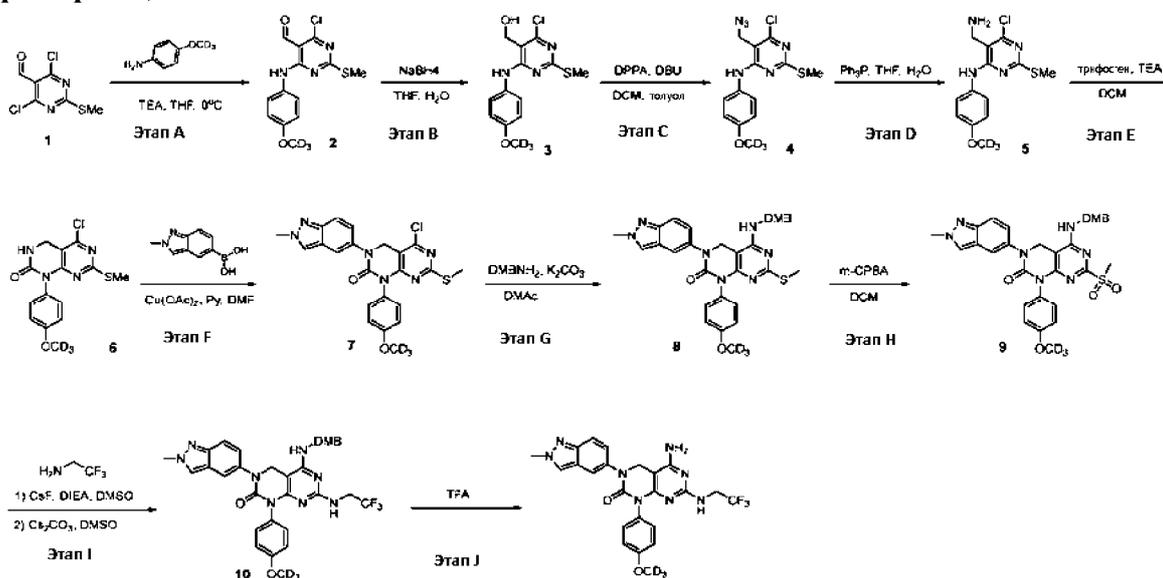
[00564]                    К                    раствору                    N-((6-(2,2-дифторэтокси)-2-((транс-4-метоксициклогексил)амино)пиридин-3-ил)метил)-2-метил-2H-индазол-5-амин (50 мг, 0,112 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (58 мг, 0,45 ммоль, 4,0 экв.) в THF (2 мл) добавляли трифосген (13 мг, 45 мкмоль, 0,4 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли t-BuOK (25 мг, 0,22 ммоль, 2,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение дополнительных 2 часов. После завершения реакцию смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x3), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 7-(2,2-дифторэтокси)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 429**).

[00565] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,87 (с, 1H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 6,45 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,13 (т, J<sub>HF</sub>=54,8 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,64-4,47 (м, 3H), 4,22 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,25-3,15 (м, 1H), 2,63-2,54 (м, 2H), 2,23-2,16 (м, 2H), 1,90-1,85 (м, 2H), 1,40-1,31 (м, 2H).

[00566] LC-MS (ESI): m/z 472 [M+H]<sup>+</sup>.

[00567] Синтез 5-амино-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 430**)



[00568] **Этап А:** 4-хлор-6-((4-(метокси-d3)фенил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид

[00569] К раствору 4-(метокси-d<sub>3</sub>)анилина (2,5 г, 19,82 ммоль, 1,0 экв.) в THF (70 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (3,0 г, 30,0 ммоль, 1,5 экв.), реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем добавляли 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид (4,4 г, 19,82 ммоль, 1,0 экв.), смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 4-хлор-6-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегида (5,9 г, 97%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[00570] LC-MS (ESI): m/z 313 [M+H]<sup>+</sup>.

[00571] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 11,05 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 6,87-6,79 (м, 2H), 2,44 (с, 3H).

[00572] **Этап В:** (4-хлор-6-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанол

[00573] К раствору 4-хлор-6-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегида (1,3 г, 4,16 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) и воде (2 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,24 г, 6,23 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (40 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x3), объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением (4-хлор-6-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанола (600 мг, 46%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 315 [M+H]<sup>+</sup>.

[00574] **Этап С:** 5-(азидометил)-6-хлор-N-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин

[00575] К раствору (4-хлор-6-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанола (720 мг, 2,29 ммоль, 1,0 экв.) в смеси DCM/толуол (1/1, об./об.) (16 мл) добавляли DBU (696 мг, 4,57 ммоль, 2,0 экв.), реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли DPPA (1,1 г, 4,57 ммоль, 2,0 экв.), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. После завершения реакцию смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали DCM (40 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-(азидометил)-6-хлор-N-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин (370 мг, 48%) в виде бледно-желтого масла. **LC-MS (ESI):** m/z 340 [M+H]<sup>+</sup>.

[00576] **Этап D:** 5-(аминометил)-6-хлор-N-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин

[00577] К раствору 5-(азидометил)-6-хлор-N-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин (370 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) в THF (4 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (39 мкл, 2,18 ммоль, 2,0 экв.) и PPh<sub>3</sub> (571 мг, 2,18 ммоль, 2,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (40 мл x3). Объединенные органические слои объединяли и промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-(аминометил)-6-хлор-N-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин (280 мг, 82%) в виде бледно-желтого масла. **LC-MS (ESI):** m/z 314 [M+H]<sup>+</sup>.

[00578] **Этап E:** 5-хлор-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00579] К раствору 5-(аминометил)-6-хлор-N-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин (280 мг, 0,89 ммоль, 1,0 экв.) и Et<sub>3</sub>N (361 мг, 3,57 ммоль,

4,0 экв.) в DCM (5 мл) одной порцией добавляли трифосген (132 мг, 0,45 ммоль, 0,5 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили добавлением охлажденного льдом NaHCO<sub>3</sub> (нас. водн.) (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x3), объединенные органические слои объединяли и промывали рассолом (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-хлор-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (250 мг, 82%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 340 [M+H]<sup>+</sup>.

[00580] **Этап F:** 5-хлор-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00581] К раствору 5-хлор-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (500 мг, 1,47 ммоль, 1,0 экв.) и (2-метил-2H-индазол-5-ил)бороновой кислоты (388 мг, 2,21 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (10 мл) добавляли Cu(OAc)<sub>2</sub> (267 мг, 1,47 ммоль, 1,0 экв.) и пиридин (141 мкл, 1,77 ммоль, 1,2 экв.), реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере воздуха в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через невысокий слой Celite<sup>®</sup>, фильтрат разбавляли H<sub>2</sub>O (40 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x3), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-хлор-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (310 мг, 45%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 470 [M+H]<sup>+</sup>.

[00582] **Этап G:** 5-((2,4-диметоксибензил)амино)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00583] Смесь 5-хлор-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (450 мг, 0,96 ммоль, 1,0 экв.), (3,4-диметоксифенил)метанамина (240 мг, 1,44 ммоль, 1,5 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (397 мг, 2,87 ммоль, 3,0 экв.) в DMAc (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали DCM (30 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-((2,4-диметоксибензил)амино)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (320 мг, 56%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 601 [M+H]<sup>+</sup>.

[00584] **Этап H:** 5-((2,4-диметоксибензил)амино)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00585] К раствору 5-((2,4-диметоксибензил)амино)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она

(100 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) порциями добавляли mCPBA (103 мг, 0,51 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. После завершения смесь гасили добавлением Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (нас. водн.) (10 мл), экстрагировали DCM (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-((2,4-диметоксибензил)амино)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (90 мг, 84%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 633 [M+H]<sup>+</sup>.

[00586] **Этап I:** 5-((2,4-диметоксибензил)амино)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00587] Смесь 5-((2,4-диметоксибензил)амино)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (90 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.), CsF (22 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (55 мг, 0,43 ммоль, 3,0 экв.) и 2,2,2-трифторэтан-1-амина (70 мг, 0,71 ммоль, 5,0 экв.) в DMSO (6мл) перемешивали при 100°C в плотно закрытой колбе в течение 12 часов. Затем к смеси добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (139 мг, 0,43 ммоль, 3,0 экв.), после этого смесь перемешивали при 100°C в течение дополнительных 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали DCM (30 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-((2,4-диметоксибензил)амино)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (70 мг, 77%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 652 [M+H]<sup>+</sup>.

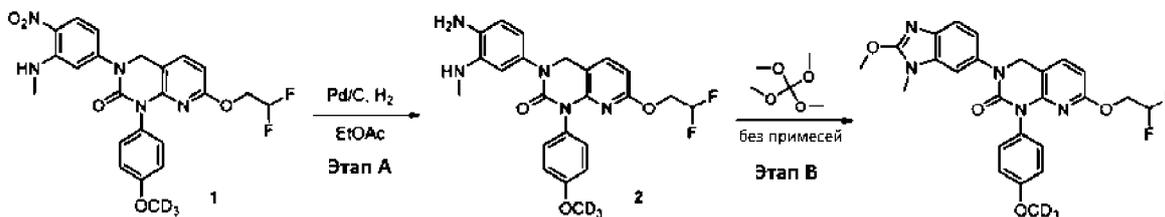
[00588] **Этап J:** 5-амино-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00589] Раствор 5-((2,4-диметоксибензил)амино)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (60 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) в TFA (4мл) перемешивали при 50°C в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли DCM (30 мл), промывали NaHCO<sub>3</sub> (нас. водн.) (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-амино-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 430**).

[00590] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,35 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 6,38 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,76 (с, 2H).

[00591] LC-MS (ESI): m/z 502 [M+H]<sup>+</sup>.

[00592] Синтез 7-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (Пример 431)



[00593] **Этап А:** 3-(4-амино-3-(метиламино)фенил)-7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00594] К раствору 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(3-(метиламино)-4-нитрофенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (170 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) (синтезированного из 5-бром-N-метил-2-нитроанилина & 7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она, следуя **общей процедуре I получения мочевины (Этап Е)**) в EtOAc (8 мл) добавляли 10% Pd/C (20 мг), реакционную смесь дегазировали, используя H<sub>2</sub>, перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм.) в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали через невысокий слой Celite<sup>®</sup>, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-амино-3-(метиламино)фенил)-7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (110 мг, неочищенный) в виде коричневого масла, которое сразу использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. LC-MS (ESI):m/z 459 [M+H]<sup>+</sup>.

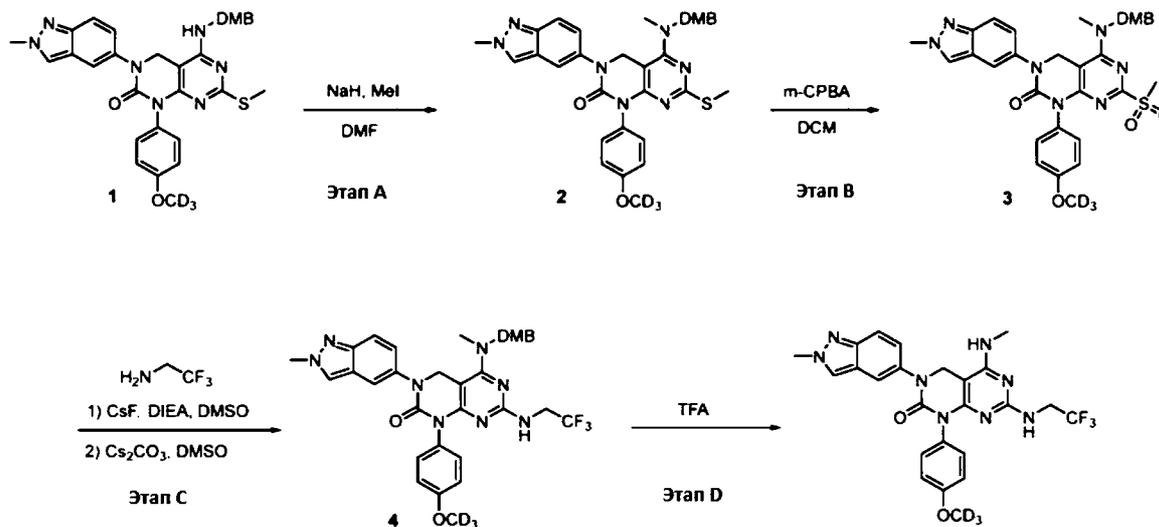
[00595] **Этап В:** 7-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00596] Смесь 3-(4-амино-3-(метиламино)фенил)-7-(2,2-дифторэтоксид)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (40 мг, 0,087 ммоль, 1,0 экв.) и тетраметоксиметана (1 мл) перемешивали при 100°C в плотно закрытой колбе в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали DCM (15 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 7-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 431**).

[00597] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,13 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,05-6,95 (м, 2H), 6,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,00 (тт, J<sub>HF</sub>=55,6 Гц, J= 3,9 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,05 (тд, J<sub>HF</sub>=14,5 Гц, J= 3,9 Гц, 2H), 3,53 (с, 3H).

[00598] LC-MS (ESI): m/z 499 [M+H]<sup>+</sup>.

[00599] Синтез 1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(метиламино)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 432)



[00600] **Этап А:** 5-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00601] К раствору 5-((2,4-диметоксибензил)амино)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (200 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (6 мл) одной порцией добавляли NaH (60% в минеральном масле) (40 мг, 0,99 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C, реакцию перемешивали при 0°C в течение дополнительных 30 мин. Затем добавляли MeI (140 мг, 0,99 ммоль, 3,0 экв.), используя шприц, полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. После завершения реакцию останавливали добавлением ледяной воды (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (170 мг, 83%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 615 [M+H]<sup>+</sup>

[00602] **Этап В:** 5-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00603] К раствору 5-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (170 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) несколькими порциями добавляли mCPBA (168 мг, 0,83 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C, реакцию перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакцию останавливали добавлением Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (нас. водн.) (10 мл), экстрагировали DCM (10 мл x3). Объединенные органические слои

промывали рассолом (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-она (12,0 мг, 66%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  647  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00604] **Этап С:** 5-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-он

[00605] Смесь 5-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-она (120 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{CsF}$  (28 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (71 мг, 0,54 ммоль, 3,0 экв.) и 2,2,2-трифторэтан-1-амина (89 мг, 0,90 ммоль, 5,0 экв.) в DMSO (6 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в плотно закрытой колбе в течение 12 часов. Затем добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (176 мг, 0,54 ммоль, 3,0 экв.), полученную смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение дополнительных 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали DCM (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-она (80 мг, 67%) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  666  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00606] **Этап D:** 1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-(метиламино)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-он

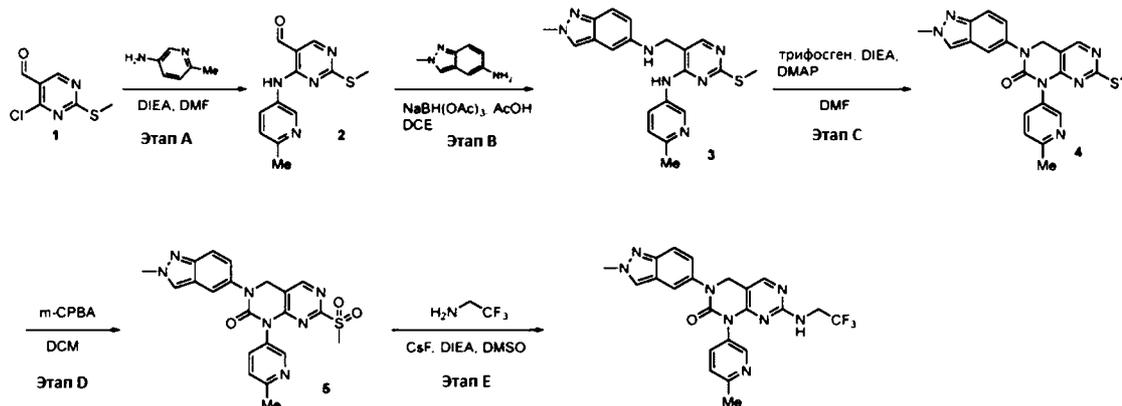
[00607] Раствор 5-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-она (80 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в TFA (4 мл) перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли DCM (20 мл), промывали  $\text{NaHCO}_3$  (нас. водн.) (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-(метиламино)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-она (**Пример 432**).

[00608]  **$^1\text{H}$  ЯМР** (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,30 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,56 (д,  $J=9,2$  Гц, 1Н), 7,24 (дд,  $J=9,2$  Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,08 (д,  $J=8,9$  Гц, 2Н), 6,91 (д,  $J=8,9$  Гц, 2Н), 4,56 (с, 2Н), 4,13 (с, 3Н), 3,43 (с, 2Н), 2,77 (с, 3Н).

[00609] **LC-MS (ESI):**  $m/z$  516,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00610] **Синтез 3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)-7-((2,2,2-**

## трифторэтил(амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 433)



[00611] **Этап А:** 4-((6-метилпиридин-3-ил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид

[00612] К раствору 4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида (1,0 г, 5,3 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли DIEA (1,02 г, 8,0 ммоль, 1,5 экв.) и 6-метилпиридин-3-амин (573 мг, 5,3 ммоль, 1,0 экв.), реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 14 часов. После завершения реакцию смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали флэш-хроматографией с получением 4-[(6-метилпиридин-3-ил)амино]-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида (1,21 г, 88%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 261 [M+H]<sup>+</sup>.

[00613] **Этап В:** 2-метил-N-((4-((6-метилпиридин-3-ил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)-2H-индазол-5-амин

[00614] К раствору 4-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида (750 мг, 2,9 ммоль, 1,0 экв.) и 2-метил-2H-индазол-5-амин (466 мг, 3,2 ммоль, 1,1 экв.) в смеси DCE/MeOH (6 мл, 1/1, об./об.) добавляли HOAc (0,5 мл, 8,7 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем несколькими порциями добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (908 мг, 14,4 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C. После добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительного 1 часа. После завершения реакцию смесь гасили путем добавления NaHCO<sub>3</sub> (нас. водн.) (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали флэш-хроматографией с получением 2-метил-N-((4-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил)метил)-2H-индазол-5-амин (1,01 г, 90%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 392 [M+H]<sup>+</sup>.

[00615] **Этап С:** 3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00616] К раствору 2-метил-N-((4-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил)метил)-

2H-индазол-5-амина (550 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли трифосген (250 мг, 0,84 ммоль, 0,6 экв.), DIPEA (725 мг, 5,6 ммоль, 4,0 экв.) и DMAP (17 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.), полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. После завершения значение pH доводили до ~6 путем добавления 2N HCl (водн.), затем разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали флэш-хроматографией с получением 3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)-7-(метилсульфанил)-1H,2H,3H,4H-диазинопиримидин-2-она (446 мг, 76%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>.

[00617] **Этап D:** 3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00618] К раствору 3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)-7-(метилсульфанил)-1H,2H,3H,4H-диазинопиримидин-2-она (100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) одной порцией добавляли mCPBA (97 мг, 0,48 ммоль, 2,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакцию останавливали добавлением Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (нас. водн.) для удаления избытка окислителя, экстрагировали EtOAc (10 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 7-метансульфонил-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H,2H,3H,4H-диазинопиримидин-2-она (106 мг, 98%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>.

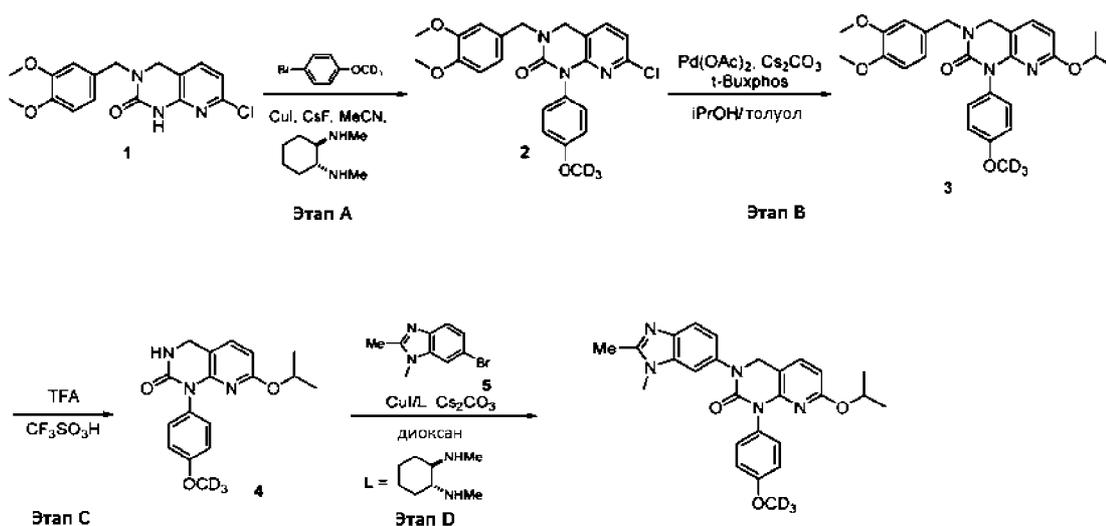
[00619] **Этап E:** 3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он (**Пример 433**)

[00620] К раствору 7-метансульфонил-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H,2H,3H,4H-диазинопиримидин-2-она (108 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (1 мл) добавляли DIEA (155 мг, 1,2 ммоль, 5,0 экв.), 2,2,2-трифторэтан-1-амин (119 мг, 1,2 ммоль, 5 экв.), CsF (37 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.), полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)-7-1H,2H,3H,4H-диазинопиримидин-2-она. (**Пример 433**)

[00621] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): δ: 8,37 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,71 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,1 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,50 (уш., 1H) 7,35 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,82 (уш., 2H), 2,51 (с, 3H).

[00622] **LC-MS (ESI):** m/z 469 [M+H]<sup>+</sup>.

[00623] Синтез 3-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-7-изопропокси-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 434)



[00624] **Этап А:** 7-хлор-3-(3,4-диметоксибензил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00625] Смесь 7-хлор-3-(3,4-диметоксибензил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (300 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.), 1-бром-4-(метокси-d3)бензола (256 мг, 1,4 ммоль, 1,5 экв.), CuI (171 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (256 мг, 1,8 ммоль, 2,0 экв.), CsF (410 мг, 2,7 ммоль, 3,0 экв.) и ACN (4 мл) перемешивали при 85°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 14 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали на колонке с силикагелем, с получением 7-хлор-3-(3,4-диметоксибензил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (200 мг, 50%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

[00626] **LC-MS (ESI):** m/z 443 [M+H]<sup>+</sup>.

[00627] **Этап В:** 3-(3,4-диметоксибензил)-7-изопропокси-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00628] К раствору 7-хлор-3-(3,4-диметоксибензил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (150 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7,6 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.), t-BuXPhos (28,8 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.) в i-PrOH (4 мл) и толуоле (1 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (331 мг, 1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 14 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 3-(3,4-диметоксибензил)-7-изопропокси-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (45 мг, 29%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 467 [M+H]<sup>+</sup>.

[00629] **Этап С:** 7-изопропокси-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

[00630] К раствору 3-(3,4-диметоксибензил)-7-изопропокси-1-(4-(метокси-

$d_3$ )фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (50 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в TFA (4 мл) медленно добавляли  $CF_3SO_3H$  (47 мкл, 0,5 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию гасили добавлением охлажденного льдом  $NaHCO_3$  (нас. водн.) (10 мл), затем экстрагировали  $EtOAc$  (10 мл x 3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 7-изопропокси-1-(4-(метокси- $d_3$ )фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (30 мг, 88%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):**  $m/z$  317  $[M+H]^+$ .

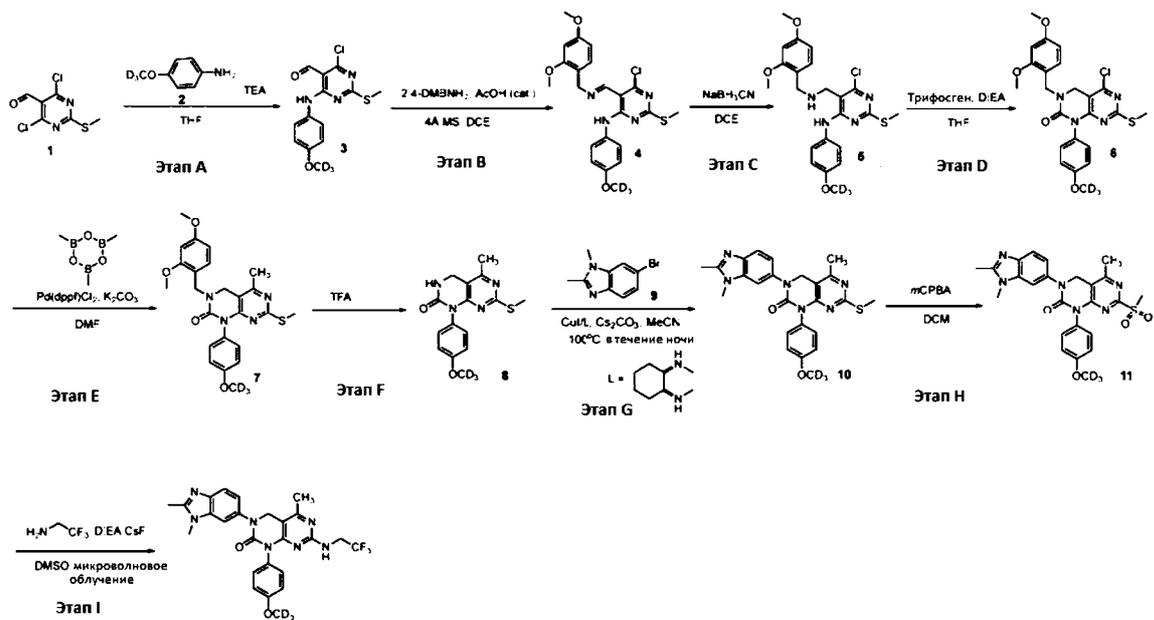
[00631] **Этап D:** 3-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-7-изопропокси-1-(4-(метокси- $d_3$ )фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (**Пример 434**)

[00632] Смесь 7-изопропокси-1-(4-(метокси- $d_3$ )фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (30 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), 6-бром-1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазола (32 мг, 0,14 ммоль, 1,5 экв.),  $CuI$  (19 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (27 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.),  $Cs_2CO_3$  (93 мг, 0,3 ммоль, 3,0 экв.) и диоксана (1,5 мл) помещали в плотно закрывающуюся колбу, полученную смесь облучали микроволновым излучением (150 Вт) при 120°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 3-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-7-изопропокси-1-(4-(метокси- $d_3$ )фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 434**).

[00633]  **$^1H$  ЯМР** (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 7,57 (д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,50 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=9,2$  Гц, 2H), 7,17 (дд,  $J=8,8$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д,  $J=9,2$  Гц, 2H), 6,34 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,55-4,49 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,05 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H).

[00634] **LC-MS (ESI):**  $m/z$  461  $[M+H]^+$ .

[00635] **Синтез 3-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси- $d_3$ )фенил)-5-метил-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (Пример 435)**



[00636] **Этап А:** К 4-хлор-6-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид 4-(метокси-d<sub>3</sub>)анилину (2,5 г, 19,82 ммоль, 1,0 экв.) в сухом THF (30 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (4,12 мл, 29,73 ммоль, 1,5 экв.), полученную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане и перемешивали в течение дополнительных 30 мин, затем по каплям добавляли 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид (4,4 г, 19,82 ммоль, 1,0 экв.) в сухом THF (10 мл) при 0°C, после этого смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов. После завершения реакцию останавливали путем добавления H<sub>2</sub>O (30 мл), смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x3), объединенные органические слои промывали разбавленной HCl (0,5 N, водн.) (10 мл), рассолом (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 4-хлор-6-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегида (5,9 г, 97%) в виде твердого вещества желтого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 313 [M+H]<sup>+</sup>

[00637] **Этап В:** (E)-6-хлор-5-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)-N-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин

[00638] 4-хлор-6-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид (6,6 г, 21,2 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DCE (100 мл), добавляли 2,4-диметоксифенилmethанамин (3,34 мл, 22,3 ммоль, 1,05 экв.), измельченное 4Å молекулярное сито (5 г) и несколько капель AcOH, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. После завершения молекулярное сито удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (E)-6-хлор-5-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)-N-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин (10 г, неочищенный) в виде желтого густого масла, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. **LC-MS (ESI):** m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>.

[00639] **Этап С:** 6-хлор-5-(((2,4-диметоксибензил)амино)метил)-N-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин (E)-6-хлор-5-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)-N-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин (8,0 г, 17,35 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в сухом DCE (100 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане, затем несколькими порциями добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (5,47 г, 86,8 ммоль, 5,0 экв.) в течение 30 мин. После завершения реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 часов. После завершения реакционную смесь гасили, осторожно добавляя ледяную воду (100 мл), экстрагировали DCM (100 мл x5). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 6-хлор-5-(((2,4-диметоксибензил)амино)метил)-N-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин (5,2 г, 65%) в виде твердого вещества желтого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 464 [M+H]<sup>+</sup>.

[00640] **Этап D:** 5-хлор-3-(2,4-диметоксибензил)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00641] 6-хлор-5-(((2,4-диметоксибензил)амино)метил)-N-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-2-(метилтио)пиримидин-4-амин (5,2 г, 11,2 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (7,224 г, 56,0 ммоль, 5,0 экв.) растворяли в сухом THF (50 мл), смесь охлаждали до 0°C а ледяной бане, затем по каплям добавляли трифосген (1,99 г, 6,7 ммоль, 0,6 экв.) в THF (5 мл), используя шприц. После завершения реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение еще 1 часа. После завершения реакцию останавливали путем добавления NaHCO<sub>3</sub> (нас. водн.) (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3), объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-хлор-3-(2,4-диметоксибензил)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (4,2 г, 76%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 490 [M+H]<sup>+</sup>.

[00642] **Этап E:** 3-(2,4-диметоксибензил)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-5-метил-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00643] К смеси 5-хлор-3-(2,4-диметоксибензил)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (1,5 г, 3,07 ммоль, 1,0 экв.), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (385 мг, 3,07 ммоль, 1,0 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 г, 9,21 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (449 мг, 0,62 ммоль, 0,2 экв.), полученную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 14 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали через невысокий слой Celite<sup>®</sup>, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(2,4-диметоксибензил)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-5-метил-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (670 мг, 47%) в виде твердого вещества желтого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 470 [M+H]<sup>+</sup>.

[00644] **Этап F:** 1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-5-метил-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00645] 3-(2,4-диметоксибензил)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-5-метил-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он (670 мг, 1,43 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в сухом TFA (5 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением избытка TFA, и остаток повторно растворяли в EtOAc (10 мл), добавляли NaHCO<sub>3</sub> (нас. водн.) пока значение pH водного слоя не достигло 8, затем экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-5-метил-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (400 мг, 88%) в виде твердого вещества желтого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 320 [M+H]<sup>+</sup>.

[00646] **Этап G:** 3-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-5-метил-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00647] Смесь 1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-5-метил-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (400 мг, 1,25 ммоль, 1,0 экв.), 6-бром-1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазола (Ref: Bioorg. Med. Chem., **2016**, 24, 2486-2503) (395 мг, 1,88 ммоль, 1,5 экв.), CuI (239 мг, 1,25 ммоль, 1,0 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,23 мг, 3,75 ммоль, 3,0 экв.) и транс-N<sub>1</sub>,N<sub>2</sub>-диметилциклогексан-1,2-диамина (357 мг, 2,508 ммоль, 2,0 экв.) суспендировали в сухом ACN (10 мл), полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 часов. После завершения реакцию останавливали путем добавления H<sub>2</sub>O (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-5-метил-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (250 мг, 43%) в виде твердого вещества желтого цвета. **LC-MS (ESI):** m/z 464 [M+H]<sup>+</sup>.

[00648] **Этап H:** 3-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-5-метил-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он

[00649] 3-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)-5-метил-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он (250 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в сухом DCM (10 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане, затем несколькими порциями добавляли mCPBA (70% wt) (280 мг, 1,62 ммоль, 3,0 экв.). После добавления смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 14 часов. После завершения избыток mCPBA удаляли добавлением NaHSO<sub>3</sub> (нас. водн.) (до тех пор, пока тестовая бумага с KI-крахмалом не перестанет быть синей), затем экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(1,2-

диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-5-метил-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (100 мг, 37%) в виде твердого вещества белого цвета. **LC-MS (ESI):**  $m/z$  496  $[M+H]^+$ .

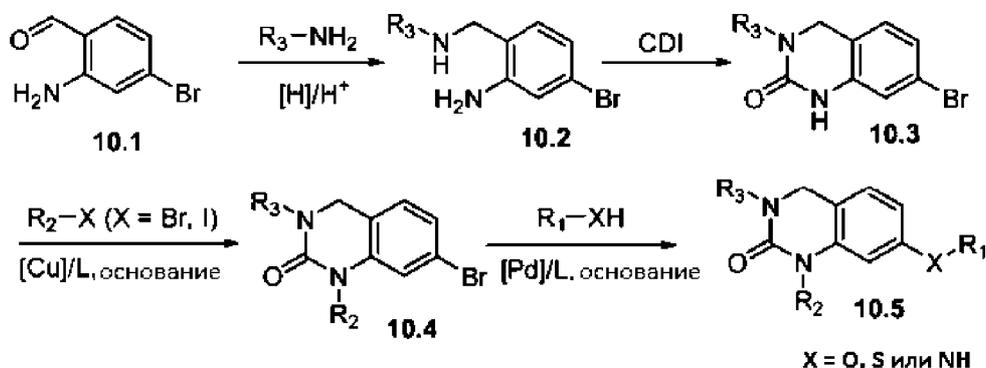
[00650] **Этап I:** 3-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-5-метил-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он (**Пример 435**)

[00651] 3-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-5-метил-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он (100 мг, 0,202 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (166 мкл, 1,01 ммоль, 5,0 экв.), CsF (30 мг, 0,202 ммоль, 1,0 экв.) и 2,2,2-трифторэтан-1-амин (80 мкл, 1,01 ммоль, 5,0 экв.) растворяли в DMSO (5 мл), полученную смесь облучали микроволновым излучением (150 Вт) при 100°C в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 3-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-5-метил-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 435**)

[00652] **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,36 (с, 1H), 7,57 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,82 (с, 2H), 3,88-3,79 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

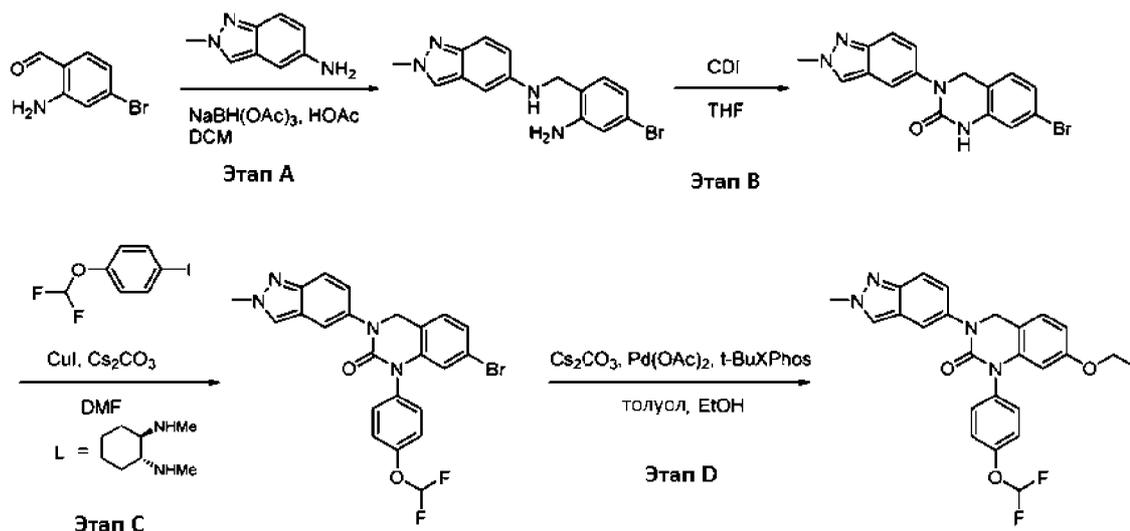
[00653] **LC-MS (ESI):**  $m/z$  515  $[M+H]^+$ .

[00654] **Общая процедура X:**



[00655] Соединения структуры **10.5** могут быть получены по схеме, представленной как Общая процедура X. Начиная с исходного альдегида **10.1**, может быть выполнено восстановительное аминирование для введения желаемой группы R<sub>3</sub>. Затем можно осуществить реакцию полученного диамина **10.2** с CDI с образованием циклической мочевины **10.3**. После этого можно ввести желаемую группу R<sub>2</sub> с помощью реакции C-N сочетания, опосредованного медью, с получением **10.4**. Наконец, с помощью реакции C-X сочетания, опосредованного палладием, можно ввести желаемую группу R<sub>1</sub> с получением соединений структуры **10.5**.

[00656] **Получение примера 287 согласно общей процедуре X:**



[00657] **Этап А:** N-(2-амино-4-бромбензил)-2-метил-2H-индазол-5-амин

[00658] К смеси 2-амино-4-бромбензальдегида (500 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) и 2-метил-2H-индазол-5-амина (368 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли AcOH (600 мг, 10 ммоль, 4,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, несколькими порциями добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1657 мг, 7,5 ммоль, 3,0 экв.) в течение 30 мин. После добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение 5 часов. Реакцию останавливали добавлением  $\text{NaHCO}_3$  (нас. водн.) (15 мл) при 0°C, экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении, очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением N-(2-амино-4-бромбензил)-2-метил-2H-индазол-5-амина (650 мг, 78,5% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z = 331, 333$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00659] **Этап В:** 7-бром-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он

[00660] К раствору N-(2-амино-4-бромбензил)-2-метил-2H-индазол-5-амина (650 мг, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) в THF (15 мл) добавляли CDI (477 мг, 2,9 ммоль, 1,5 экв.), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS (ESI), после завершения реакцию останавливали добавлением ледяной воды (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 7-бром-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-она (450 мг, 66% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z = 357, 359$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00661] **Этап С:** 7-бром-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он

[00662] К раствору 7-бром-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,2,3,4-

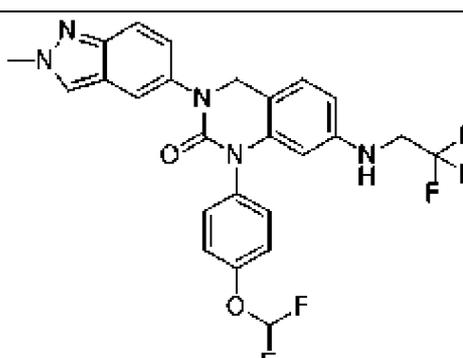
тетрагидрохиназолин-2-она (150 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5мл) добавляли 1-(дифторметокси)-4-иодбензол (340 мг, 1,26 ммоль, 3,0 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (410 мг, 1,26 ммоль, 3,0 экв.), CuI (80 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) и N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,13 мл, 0,84 ммоль, 2,0 экв.), реакционную смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 100°C в течение 24 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS (ESI), после завершения реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 7-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-она (65 мг, 31% выход) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): m/z= 499, 501 [M+H]<sup>+</sup>.

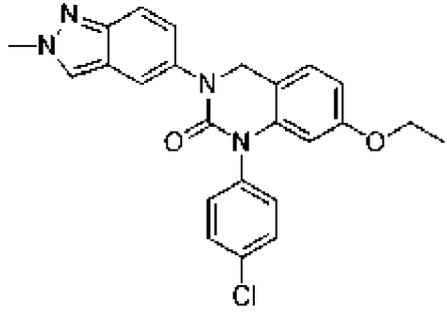
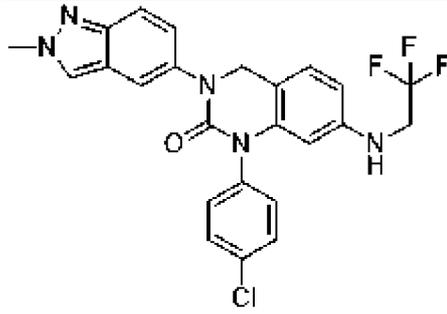
[00663] **Этап D:** 1-[4-(дифторметокси)фенил]-7-этоксип-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-он

[00664] К раствору 7-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-она (55 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (7 мл) и EtOH (0,7 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (108 мг, 0,33 ммоль, 3,0 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 мг, 0,011 ммоль, 0,1 экв.) и t-BuXPhos (9 мг, 0,022 ммоль, 0,2 экв.), реакционную смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 100°C в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS (ESI), после завершения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-[4-(дифторметокси)фенил]-7-этоксип-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-она (**Пример 287**). LC-MS (ESI): m/z 465,1 [M+H]<sup>+</sup>

[00665] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,96 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=9,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,56 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 5,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,34 (с, 3H), 3,89 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H).

[00666] Процедуру, представленную выше для **общей процедуры X**, использовали для синтеза приведенных ниже соединений с использованием соответствующих исходных веществ:

№ соед.	Структура	Характеристика
Пример 288		LC-MS (ESI): m/z 518,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,86 (с, 1H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,39 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,31 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,56 (т, J=73,6 Гц, 1H), 6,35 (д, J=8,1 Гц, 1H),

	1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидрохиназолин-2(1Н)-он	5,62 (с, 1Н), 4,87 (с, 2Н), 4,21 (с, 3Н), 3,87 (т, J=6,8 Гц, 1Н), 3,67 3-58 (м, 2Н).
Пример 436	 <p>1-(4-хлорфенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидрохиназолин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 486 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,33 (с, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,54 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,40 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,26 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,40 (д, J=10,0 Гц, 1Н), 6,23 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 5,60 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 4,84 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 3,81-3,72 (м, 2Н).</p>
Пример 437	 <p>1-(4-хлорфенил)-7-этокси-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 433 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,33 (с, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,55 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,26 (д, J=9,6 Гц, 1Н), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,61 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 5,62 (с, 1Н), 4,91 (с, 2Н), 4,16 (с, 3Н), 3,85 (к, J=6,8 Гц, 2Н), 1,22 (т, J=6,8 Гц, 3Н).</p>

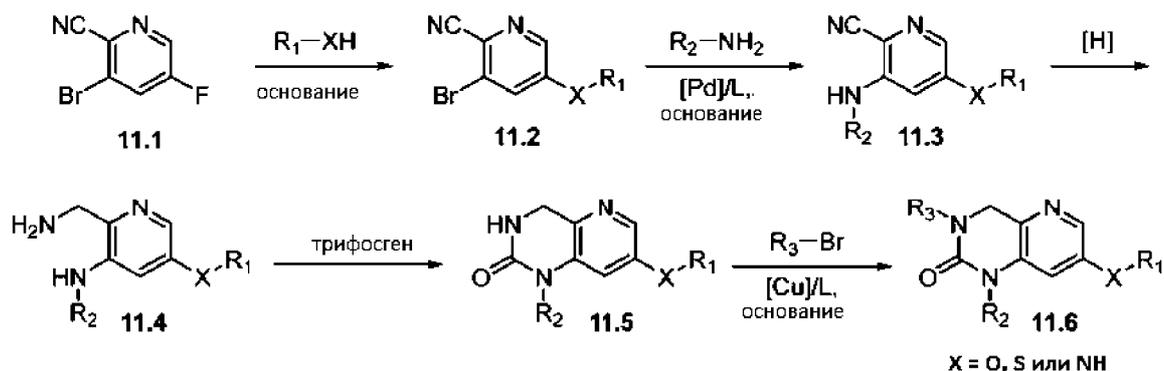
[00667] В приведенной ниже таблице представлен список возможных соединений формулы II, которые могут быть синтезированы специалистами в данной области техники согласно приведенной выше **общей процедуре X** или комбинации других процедур, представленных в настоящем описании.

1-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидрохиназолин-2(1Н)-он
1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидрохиназолин-2(1Н)-он
1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-(этиламино)-3-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1Н)-он
1-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-

трифторэтил)амино)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
1-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-7-этокси-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-этокси-1-(6-(фторметил)пиридин-3-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-метоксифенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-этокси-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-3-(3-метокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-3-(3-(метокси-d3)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
1-(4-бромфенил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-пропил-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-изопропокси-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-этил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-

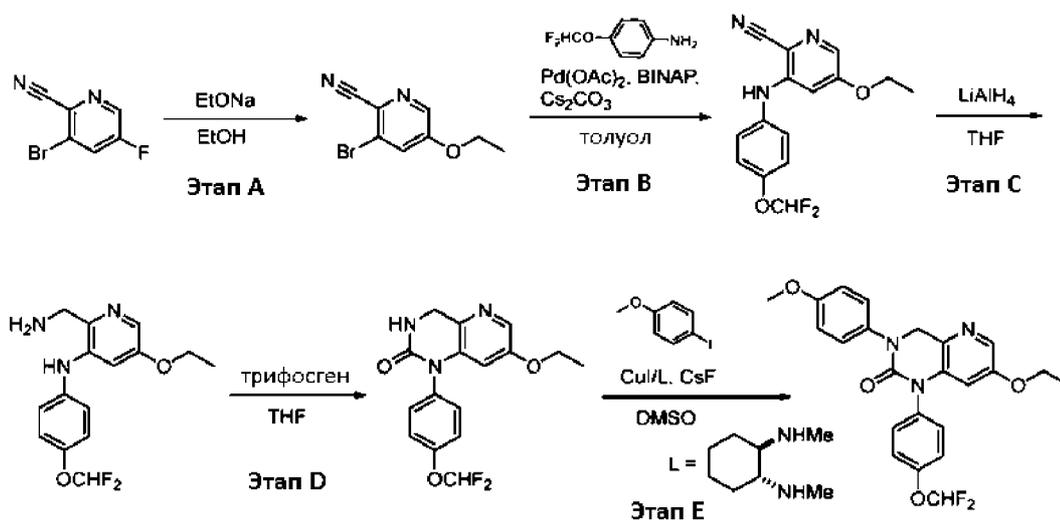
дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтоксигруппы)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтоксигруппы)-1-(1H-индол-5-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтоксигруппы)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-5-метил-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
1-(4-метоксифенил)-5-метил-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
1-(бензо[d]тиазол-5-ил)-7-(2,2-дифторэтоксигруппы)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтоксигруппы)-1-(1-метил-1H-индол-5-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он
7-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он

[00668] **Общая процедура XI:**



[00669] Соединения структуры **11.6** могут быть получены по схеме, представленной как Общая процедура XI. Начиная с арилфторида **11.1**, желаемая группа  $R_1$  может быть введена с помощью реакции ароматического замещения, опосредованного основанием, с образованием соединения **11.2**. Желаемую группу  $R_2$  можно затем ввести с помощью реакции C-N сочетания, опосредованного палладием, с образованием арилмина **11.3**. После этого нитрил **11.3** может быть восстановлен с помощью источника гидрида с образованием диамина **11.4**. Дيامин **11.4** может быть подвергнут циклизации с использованием трифосгена с образованием циклической мочевины **11.5**. Наконец, желаемая группа  $R_3$  может быть введена с помощью реакции C-N сочетания, опосредованного медью, с получением соединений структуры **11.5**.

[00670] **Получение примера 289 согласно общей процедуре XI:**



[00671] **Этап А:** 3-бром-5-этоксипиколионитрил

[00672] К раствору 3-бром-5-фторпиридин-2-карбонитрила (1,0 г, 4,9 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (5 мл) порциями добавляли EtONa (339 мг, 4,9 ммоль, 1,0 экв.), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS (ESI). После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (30 мл), экстрагировали DCM (20 мл x2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-бром-5-этоксипиридин-2-карбонитрила (620 мг, 55% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS (ESI): m/z 228 [M+H]<sup>+</sup>

[00673] **Этап В:** 3-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-этоксипиколионитрил

[00674] К раствору 3-бром-5-этоксипиридин-2-карбонитрила (200 мг, 0,88 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (867 мг, 2,64 ммоль, 3,0 экв.), BINAP (55 мг, 0,09 ммоль, 0,1 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 мг, 0,09 ммоль, 0,1 экв.) и 4-(дифторметокси)анилин (140 мг, 0,88 ммоль, 0,1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x3), объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-этоксипиколионитрила (122 мг, 45% выход) в виде твердого вещества. LC-MS (ESI): m/z 306 [M+H]<sup>+</sup>.

[00675] **Этап С:** 2-(аминометил)-N-(4-(дифторметокси)фенил)-5-этоксипиридин-3-амин

[00676] К суспензии LiAlH<sub>4</sub> (115 мг, 3,02 ммоль, 2,0 экв.) в THF (4 мл) по каплям добавляли раствор 3-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-5-этоксипиколионитрила (462 мг, 1,51 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1 мл) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ, после завершения реакционную смесь разбавляли сухим THF (10 мл) и гасили последовательным

добавлением воды (0,12 мл), водн. NaOH (0,12 мл, 15% по массе) и воды (0,36 мл), затем добавляли безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 г), полученную смесь тщательно перемешивали в течение дополнительных 30 мин, фильтровали через невысокий слой Celite<sup>®</sup>, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-(аминометил)-N-(4-(дифторметокси)фенил)-5-этоксипиридин-3-амин (272 мг, 58% выход). LC-MS (ESI): m/z 310 [M+H]<sup>+</sup>.

[00677] **Этап D:** 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он

[00678] К раствору 2-(аминометил)-N-(4-(дифторметокси)фенил)-5-этоксипиридин-3-амин (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в THF (4 мл) добавляли трифосген (78 мг, 0,26 ммоль, 2,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS (ESI), после завершения реакцию останавливали добавлением воды (15 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-она (80 мг, 74% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 336 [M+H]<sup>+</sup>.

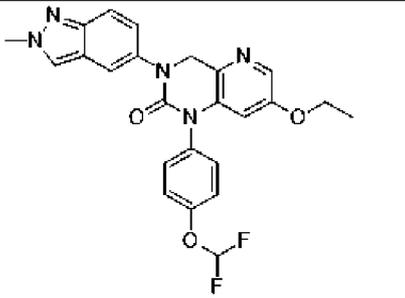
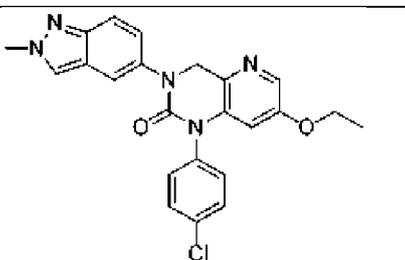
[00679] **Этап E:** 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он

[00680] Смесь 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-она (40 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.), 1-иодо-4-метоксибензола (42 мг, 0,18 ммоль, 1,5 экв.), CuI (23 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.), N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамина (34 мг, 0,24 ммоль, 2,0 экв.) и CsF (54 мг, 0,36 ммоль, 3,0 экв.) в DMSO (2 мл) перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл), промывали H<sub>2</sub>O (2x 10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-она (**Пример 289**). LC-MS (ESI): m/z 442 [M+H]<sup>+</sup>.

[00681] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,38-7,30 (м, 4H), 7,34 (т, J<sub>HF</sub>=73,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,95 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,95 (к, J=6,8 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 1,24 (т, J=6,8 Гц, 3H).

[00682] Процедуру, представленную выше для **общей процедуры XI**, использовали для синтеза приведенных ниже соединений с использованием соответствующих исходных веществ:

№ соед.	Структура	Характеристика
---------	-----------	----------------

<p>Пример 290</p>  <p>1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этоксиди-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>		<p>LC-MS: m/z 466,2 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (с, 1Н), 7,92 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,72 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,35 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=9,2 Гц, 2Н), 7,29 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 5,97 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 4,99 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 3,96 (к, J=6,8 Гц, 2Н), 1,25 (т, J=6,8 Гц, 3Н).</p>
<p>Пример 291</p>  <p>1-(4-хлорфенил)-7-этоксиди-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>		<p>LC-MS: m/z 434,1 (M+H)+.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (с, 1Н), 7,92 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,57 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,29 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1Н), 6,00 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 4,98 (с, 2Н), 4,17 (с, 3Н), 3,95 (к, J=6,8 Гц, 2Н), 1,25 (т, J=6,8 Гц, 3Н).</p>

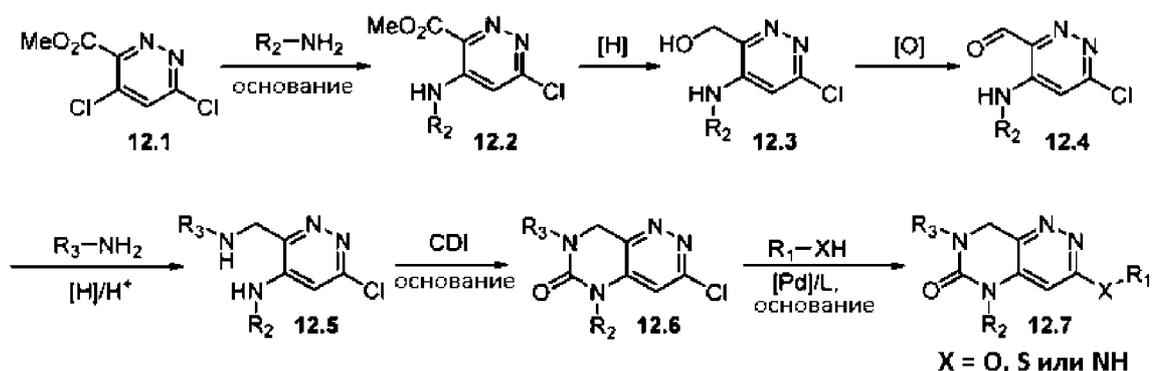
[00683] В приведенной ниже таблице представлен список возможных соединений **формулы II**, которые могут быть синтезированы специалистами в данной области техники согласно приведенной выше **общей процедуре XI** или комбинации других процедур, представленных в настоящем описании.

1-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1Н)-он
1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1Н)-он
1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1Н)-он
1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-(этиламино)-3-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1Н)-он
1-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1Н)-он

1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
1-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-7-этокси-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-этокси-1-(6-(фторметил)пиридин-3-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-метоксифенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-этокси-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-3-(3-метокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-3-(3-(метокси-d3)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
1-(4-бромфенил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-пропил-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-изопропокси-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-этил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он

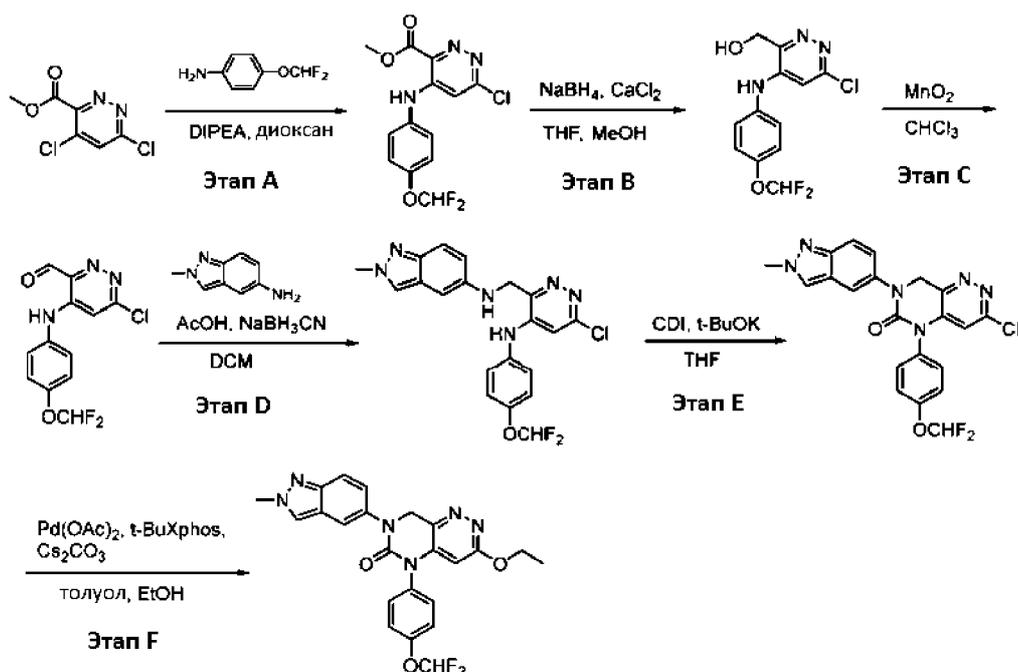
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(1H-индол-5-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
1-(бензо[d]тиазол-5-ил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(1-метил-1H-индол-5-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
7-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он
1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-этокси-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-он

[00684] **Общая процедура XII:**



[00685] Соединения структуры **12.7** могут быть получены по схеме, представленной как общая процедура XII. Начиная с арилхлорида **12.1**, желаемая группа  $R_2$  может быть введена методом ароматического замещения, опосредованного основанием, с образованием соединения **12.2**. Затем сложный эфир арила **12.2** может быть восстановлен источником гидрида с образованием спирта **12.3**. После этого спирт **12.3** может быть окислен до альдегида **12.4**. Желаемая группа  $R_3$  может быть введена в альдегид **12.4** методом восстановительного аминирования с образованием диамина **12.5**. Дيامин **12.5** может быть подвергнут циклизации с использованием CDI с образованием циклической мочевины **12.6**. Наконец, желаемая группа  $R_1$  может быть введена с помощью реакции C-X сочетания, опосредованного палладием, с получением соединений структуры **12.7**.

[00686] **Получение примера 292 согласно общей процедуре XII:**



[00687] **Этап А:** метил 6-хлор-4-((4-(дифторметокси)фенил)амино)пиридазин-3-карбоксилат

[00688] К раствору метил 4,6-дихлорпиридазин-3-карбоксилат (1,0 г, 4,8 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (15 мл) добавляли 4-(дифторметокси)анилин (850 мг, 5,3 ммоль, 1,1 экв.) и DIPEA (1,370 г, 10,6 ммоль, 2,2 экв.), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 часов. Затем реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (40 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией с получением метил 6-хлор-4-((4-(дифторметокси)фенил)амино)пиридазин-3-карбоксилата (1100 мг, 69% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 330 [M+H]<sup>+</sup>.

[00689] **Этап В:** (6-хлор-4-((4-(дифторметокси)фенил)амино)пиридазин-3-ил)метанол

[00690] К раствору метил 6-хлор-4-((4-(дифторметокси)фенил)амино)пиридазин-3-карбоксилата (500 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в THF (6 мл) и MeOH (4 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (288 мг, 7,5 ммоль, 5,0 экв.) и CaCl<sub>2</sub> (370 мг, 3,0 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS (ESI), после завершения реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией с получением (6-хлор-4-((4-(дифторметокси)фенил)амино)пиридазин-3-ил)метанола (420 мг, 92% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI): m/z 302 [M+H]<sup>+</sup>.

[00691] **Этап С:** 6-хлор-4-((4-(дифторметокси)фенил)амино)пиридазин-3-

карбальдегид

[00692] К раствору (6-хлор-4-((4-(дифторметокси)фенил)амино)пиридазин-3-ил)метанола (420 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CHCl}_3$  (10 мл) добавляли  $\text{MnO}_2$  (1,21 г, 14,0 ммоль, 10,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения  $\text{MnO}_2$  удаляли фильтрованием через невысокий слой Celite<sup>®</sup>, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 6-хлор-4-((4-(дифторметокси)фенил)амино)пиридазин-3-карбальдегида (380 мг) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. LC-MS (ESI):  $m/z$  300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00693] **Этап D:** N-((6-хлор-4-((4-(дифторметокси)фенил)амино)пиридазин-3-ил)метил)-2-метил-2H-индазол-5-амин

[00694] К раствору 6-хлор-4-((4-(дифторметокси)фенил)амино)пиридазин-3-карбальдегида (380 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли 2-метил-2H-индазол-5-амин (190 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{AcOH}$  (80 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (82 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.), реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакцию останавливали добавлением ледяной воды (15 мл), и смесь экстрагировали DCM (50 мл x2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией с получением N-((6-хлор-4-((4-(дифторметокси)фенил)амино)пиридазин-3-ил)метил)-2-метил-2H-индазол-5-амин (480 мг, 88% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS(ESI):  $m/z$  431  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00695] **Этап E:** 3-хлор-5-(4-(дифторметокси)фенил)-7-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5H)-он

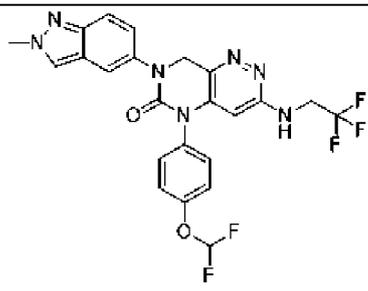
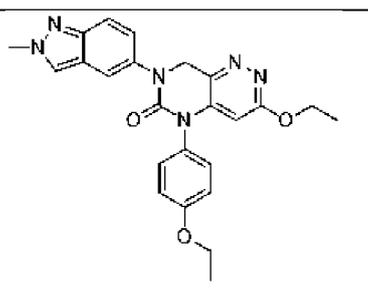
[00696] К раствору N-((6-хлор-4-((4-(дифторметокси)фенил)амино)пиридазин-3-ил)метил)-2-метил-2H-индазол-5-амин (480 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли CDI (360 мг, 2,1 ммоль, 2,0 экв.) и  $t\text{-BuOK}$  (250 мг, 2,2 ммоль, 2,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (15 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией с получением 3-хлор-5-(4-(дифторметокси)фенил)-7-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5H)-она (450 мг, 88% выход) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS (ESI):  $m/z$  457  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00697] **Этап F:** 5-(4-(дифторметокси)фенил)-3-этокси-7-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5H)-он

[00698] Смесь 3-хлор-5-(4-(дифторметокси)фенил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-она (50 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,44 мг, 0,011 ммоль, 0,1 экв.), t-BuXPhos (10 мг, 0,022 ммоль 0,2 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (107 мг, 0,33 ммоль, 3,0 экв.) в EtOH (2 мл) и толуоле (2 мл) перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 100°C в течение 15 часов. За ходом реакции следили с помощью LC-MS, после завершения реакцию смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией и препаративной ВЭЖХ с получением 5-(4-(дифторметокси)фенил)-3-этокси-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-она (**Пример 292**). LC-MS (ESI): m/z=467 [M+H]<sup>+</sup>.

[00699] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,37 (с, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=9,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,40 (к, J=6,8 Гц, 2H), 4,18 (с, 3H), 1,29 (т, J=6,8 Гц, 3H).

[00700] Процедуру, представленную выше для **общей процедуры XII**, использовали для синтеза приведенных ниже соединений с использованием соответствующих исходных веществ:

№ соед.	Структура	Характеристика
Пример 293	 <p>5-(4-(дифторметокси)фенил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 520,1 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,36 (с, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,36 (т, J<sub>HF</sub>=74,0 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (т, J=6,4 Гц, 1H), 5,65 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,30-4,18 (м, 2H), 4,17 (с, 3H).</p>
Пример 438	 <p>3-этокси-5-(4-этоксифенил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 445 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,37 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 3H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,51 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,39 (к, J=6,8 Гц, 2H), 4,18 (с, 3H), 4,09 (к, J=6,8</p>

	7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он	Гц, 2Н), 1,36 (т, J=6,8 Гц, 3Н), 1,29 (т, J=6,8 Гц, 3Н).
--	--	--

[00701] В приведенной ниже таблице представлен список возможных соединений **формулы II**, которые могут быть синтезированы специалистами в данной области техники согласно представленной выше **общей процедуре XII** или комбинации других процедур, представленных в настоящем описании.

5-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-7-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
5-(4-(дифторметокси)фенил)-7-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
5-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(этиламино)-7-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
5-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
5-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-7-(4-метоксифенил)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
5-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-этокси-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-этокси-5-(6-(фторметил)пиридин-3-ил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-(2,2-дифторэтокси)-5-(4-(дифторметокси)фенил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-(2,2-дифторэтокси)-5-(4-метоксифенил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-(2,2-дифторэтокси)-5-(4-(дифторметокси)фенил)-7-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-(2,2-дифторэтокси)-5-(4-метоксифенил)-7-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-этокси-5-(4-(метокси-d3)фенил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-(2,2-дифторэтокси)-5-(4-(метокси-d3)фенил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-(2,2-дифторэтокси)-5-(4-(метокси-d3)фенил)-7-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он

3-(2,2-дифторэтокси)-7-(2,3-диметил-2Н-индазол-5-ил)-5-(4-(метокси-d3)фенил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-(2,2-дифторэтокси)-7-(3-метокси-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-(4-(метокси-d3)фенил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-(2,2-дифторэтокси)-7-(3-(метокси-d3)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-(4-(метокси-d3)фенил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
5-(4-бромфенил)-3-(2,2-дифторэтокси)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
5-(4-метоксифенил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-пропил-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-изопропокси-5-(4-(метокси-d3)фенил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-(2,2-дифторэтокси)-7-(2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-(4-(метокси-d3)фенил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-(2,2-дифторэтокси)-5-(4-(метокси-d3)фенил)-7-(2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-(2,2-дифторэтокси)-5-(1Н-индол-5-ил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
5-(бензо[d]тиазол-5-ил)-3-(2,2-дифторэтокси)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-(2,2-дифторэтокси)-5-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он
3-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-5-(4-(метокси-d3)фенил)-7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он

[00702] В приведенной ниже таблице представлен список возможных соединений **формулы II**, которые могут быть синтезированы специалистами в данной области техники согласно **общей процедуре III (вариант IV)**, **общей процедуре IX (вариант II)**, или комбинации других процедур, представленных в настоящем описании.

1-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он
1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он
1-(4-(дифторметокси)фенил)-7-(этиламино)-3-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1Н)-он
1-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-

трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
1-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
1-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-7-этокси-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-этокси-1-(6-(фторметил)пиридин-3-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-метоксифенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-этокси-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-3-(3-метокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-3-(3-(метокси-d3)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
1-(4-бромфенил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-пропил-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-изопропокси-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-этил-2H-индазол-5-ил)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3,4-

дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(1H-индол-5-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-5-метил-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
1-(4-метоксифенил)-5-метил-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
1-(бензо[d]тиазол-5-ил)-7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-(2,2-дифторэтокси)-1-(1-метил-1H-индол-5-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он
7-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-1-(4-(метокси-d3)фенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)-он

#### [00703] Биохимический анализ

[00704] Белок Mat2A экспрессировали, используя рекомбинантный бакуловирус, в клетках, инфицированных SF9, с помощью системы Bac-Bac, клонированной в вектор pFASTBAC1 (Invitrogen, Carlsbad, CA). Рекомбинантный MAT2A выделяли из клеточного лизата инфицированных клеток в количестве 150 г с помощью хроматографии на колонках, заполненных HP Ni-sepharose. Рекомбинантный гомодимер MAT2A элюировали, используя 250 мМ и 500 мМ имидазол, и фракции, содержащие MAT2A, идентифицировали электрофорезом в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия и объединяли.

[00705] Для определения ингибирующей способности соединений, направленной на гомодимер MAT2A, белок разбавляли до 4 мкг/мл в буфере для анализа (50 мМ Трис, pH 8,0, 50 мМ KCl, 15 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,3 мМ EDTA, 0,005% [мас./об.] бычьего сывороточного альбумина [BSA]). Тестируемое соединение получали в 100% диметилсульфоксиде (DMSO) в 50-кратной желаемой конечной концентрации. 1 мкл разбавленного соединения добавляли к 40 мкл разбавленного фермента, и смеси давали уравновеситься в течение 60 минут при 25°C. Ферментативный анализ инициировали добавлением 10 мкл субстратной смеси (500 мкМ АТФ, pH 7,0, 400 мкМ L-метинина в 1-кратном буфере для анализа), и смесь инкубировали в течение еще 60 минут при 25°C. Реакцию останавливали, и фосфат, высвобожденный в результате воздействия фермента в стехиометрических количествах при продуцировании S-аденозилметинина (SAM), измеряли с помощью набора PiColorLock Gold (Innova Biosciences, Великобритания). Абсолютные количества продукта определяли путем сравнения со стандартной кривой для калий-фосфатного буфера, pH

8,0.

[00706] Согласно описанному выше анализу были протестированы конкретные соединения, раскрытые в настоящем описании, и было определено, что они ингибируют MAT2A с  $IC_{50}$  в соответствии со следующими показателями: (A) менее 100 нМ (>40% максимального ингибирования), (B) между 100 нМ и 1 мкМ (>38% максимального ингибирования), (C) от 1 мкМ до 10 мкМ (>40% максимального ингибирования) и (D) более 10 мкМ, как показано ниже в таблице 5.

**[00707] Клеточный анализ целевого взаимодействия (SAM)**

[00708] Измерение активности MAT2A в клетках выполняли путем прямого количественного определения содержания продукта его ферментативной активности, SAM. Раковые клетки обрабатывали кандидатами-ингибиторами MAT2A в течение подходящего периода инкубации, а затем клетки лизировали с использованием реагента, который подавлял любую дальнейшую активность фермента. Растворенные метаболиты, включая SAM, собирали, и выполняли измерения SAM непосредственно в лизате с помощью количественной ЖХ-МС/МС.

[00709] Типичный анализ выполняли с использованием линии клеток карциномы толстой кишки человека HCT116, которая была генетически сконструирована путем удаления гена MTPA (коммерчески доступный от Horizon Discovery). Эту клеточную линию использовали, потому что было определено, что потеря гена MTPA предсказывает чувствительность к ингибиторам MAT2A. Клетки высевали в 96-луночных планшетах при соответствующей плотности клеток. Через 24 часа клетки обрабатывали кандидатом-ингибитором MAT2A. Перед добавлением к клеткам, соединение сначала серийно разводили в 100% DMSO обычно в виде трехкратного серийного разведения, начиная с 500-кратной максимальной дозы с 10 точками дозирования, включая контроль, состоящий только из DMSO. Затем соединение переносили на рабочий планшет в среду для культивирования клеток, добавляя по 5 мкл соединения в DMSO к 495 мкл среды для культивирования клеток. Затем этот рабочий раствор добавляли к клеткам посредством дальнейшего 5-кратного разбавления, добавляя 25 мкл рабочего раствора к 100 мкл клеток в культуральной среде. После добавления соединения клетки инкубировали при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 72 часов.

[00710] Для количественного определения уровней SAM после обработки соединением клетки осторожно промывали один раз аммоний-карбонатным буфером (75 mM при pH 7,4), помещали на сухой лед и лизировали буфером для экстракции метаболитов (80% холодного метанола и 20% воды (об./об.) с уксусной кислотой в конечной концентрации 1M с 200 нг/мл дейтерированного d<sub>3</sub>-SAM в качестве внутреннего контроля). После центрифугирования со скоростью 3200 об/мин при 4°C в течение 30 минут супернатант собирали и хранили при 80°C до анализа методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS). Анализ LC-MS/MS выполняли с помощью масс-спектрометра API6500 (Sciex, Framingham, MA, USA), работающего в режиме распыления положительных ионов и оснащенного колонкой

Waters UPLC Acquity (Waters, Milford, MA, USA) BEH Amide. Данные мониторинга нескольких реакций получали для SAM и стандарта d3-SAM с использованием пары массопереноса при  $m/z$  399,2  $\rightarrow$  250,1 и 402,2  $\rightarrow$  250,1, соответственно. В типичном анализе LC-MS/MS начальная скорость потока составляла 0,5 мл/мин 25% подвижной фазы А (ацетонитрил и вода при соотношении 5:95 (об/об) с 1% муравьиной кислоты и 10 мМ ацетата аммония) и 75% подвижной фазы В (ацетонитрил и вода при соотношении 95:5 (об./об.) с 1% муравьиной кислоты и 10 мМ ацетата аммония), 0,2-0,5 минут с 75-35% подвижной фазы В, 25%-65% подвижной фазы А, в 0,5 мин с 65% подвижной фазы А и 35% подвижной фазы В, 1,0-1,1 минуты с 35%-75% подвижной фазы В, 65%-25% подвижной фазы фаза А, в 1,1 мин 25% подвижной фазы А и 75% подвижной фазы В с общим временем работы 1,5 мин.

[00711] Согласно описанному выше анализу были протестированы конкретные соединения, представленные в настоящем описании, и было определено, что они ингибируют SAM с  $IC_{50}$  в соответствии со следующими показателями: (А) менее 100 нМ (>60% максимального ингибирования), (В) между 100 нМ и 1 мкМ (>60% максимального ингибирования), (С) больше или равно 1 мкМ (>60% максимального ингибирования) и (NT) не тестировали, как показано в таблице 5 ниже.

#### [00712] Анализ ингибирования клеточной пролиферации

[00713] Влияние тестируемого соединения на рост раковых клеток оценивали путем обработки раковых клеток соединением в течение 4 дней с последующим измерением пролиферации путем определения пролиферации клеток по уровню АТФ (Cell Titer Glo, Promega Corporation).

[00714] В типичном анализе изогенную пару клеточных линий карциномы толстой кишки человека HCT116, которые различались только статусом делеции MTPAR (HCT116 MTPAR+/+ и HCT116 MTPAR-/-), высевали в 96-луночные планшеты при соответствующей плотности клеток. Через 24 часа клетки обрабатывали кандидатом-ингибитором MAT2A. Перед добавлением к клеткам, соединение сначала серийно разводили в 100% DMSO, обычно в виде трехкратного серийного разведения, начиная с 500-кратной максимальной дозы с 10 точками дозирования, включая контроль, состоящий только из DMSO. Затем соединение переносили в рабочий планшет в среду для культивирования клеток, добавляя 5 мкл соединения в DMSO к 495 мкл среды для культивирования клеток. Затем этот рабочий раствор добавляли к клеткам путем дальнейшего 5-кратного разбавления, добавляя 25 мкл рабочего раствора к 100 мкл клеток в культуральной среде. После добавления соединения клетки инкубировали при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 4 дней.

[00715] Для измерения ингибирования клеточной пролиферации клеткам давали прийти в равновесие при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем выполняли обработку, используя 125 мкл реагента Cell Titer Glo. После этого планшет покрывали алюминиевой фольгой и встряхивали в течение 15 минут для обеспечения полного перемешивания и полного лизиса клеток. Затем измеряли люминесцентный сигнал с помощью планшетного люминометра Veritas версии 1.9.2, используя стандартную кривую

АТФ для подтверждения воспроизводимости анализа от цикла к циклу. Этот показатель люминесценции был преобразован в индекс пролиферации путем вычитания из каждой точки данных сигнала люминесценции АТФ, измеренного в пустой лунке (без клеток), и деления на сигнал люминесценции АТФ, измеренный в контрольной лунке с 0,2% DMSO, скорректированный по сигналу в пустой лунке. Затем определяли активность соединения в виде процента изменения пролиферации относительно контрольного DMSO внутри планшета по отношению к  $\log_{10}$  концентрации соединения в молярных (М) единицах.

[00716] Согласно описанному выше анализу были протестированы конкретные соединения, представленные в настоящем описании, и было определено, что они ингибируют клеточную пролиферацию с  $IC_{50}$  в соответствии со следующими показателями: (А) менее 100 нМ (>30% максимального ингибирования для МТАР -/-; >10% максимального ингибирования для МТАР +/-), (В) от 100 нМ до 1 мкМ (>30% максимального ингибирования для МТАР -/-; >10% максимального ингибирования для МТАР +/-), (С) больше или равно 1 мкМ, и (NT) не были протестированы, как показано ниже в Таблице 5а и Таблице 5b.

[00717] Таблица 5а

Пример	Ингибирование фермента	72 ч клеточный анализ ингибирования SAM (МТАР -/-)	4-х дневное относительное ингибирование роста (МТАР -/-)	4-х дневное относительное ингибирование роста (МТАР +/-)
101	A	B	B	C
102	A	A	B	C
103	A	A	A	C
104	A	A	A	B
105	A	A	A	B
106	A	A	B	C
107	A	B	B	C
108	A	B	B	C
109	A	A	B	C
110	A	A	B	C
111	A	NT	NT	NT
112	A	B	B	C
113	A	A	A	C
114	A	A	A	C
115	A	B	A	C
116	C	NT	NT	NT
117	B	NT	NT	NT
118	A	B	A	C
119	A	A	B	C
120	A	B	B	C
121	C	NT	NT	NT
122	A	B	B	C
123	A	A	B	C

124	A	A	A	C
125	A	A	A	C
126	B	NT	NT	NT
127	B	NT	NT	NT
128	A	B	B	C
129	A	B	B	C
130	A	B	B	C
131	A	A	B	B
132	A	B	B	C
133	A	A	A	C
135	A	A	A	C
136	A	A	A	B
137	A	A	A	C
138	A	A	B	C
139	A	A	A	C
140	A	A	A	C
141	A	A	A	B
142	A	A	B	C
143	A	A	B	C
144	A	A	B	C
145	A	A	A	C
146	A	A	B	C
147	A	B	B	C
148	B	NT	NT	NT
149	A	B	A	C
150	A	NT	NT	NT
151	B	NT	NT	NT
152	A	A	B	C
153	A	A	A	C
154	A	A	B	B
155	A	A	B	B
157	B	NT	NT	NT
158	B	NT	NT	NT
159	C	NT	NT	NT
160	B	NT	NT	NT
161	A	B	B	C
162	A	B	B	C
163	A	B	B	C
164	A	B	B	C
165	A	B	B	C
166	B	NT	NT	NT
167	A	A	A	C
168	A	A	A	C
169	A	A	A	C
170	A	A	A	B
171	A	NT	NT	NT

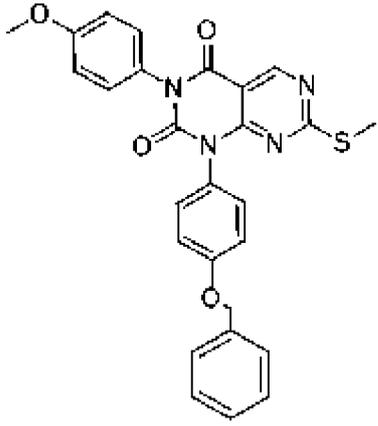
172	A	A	A	B
173	B	NT	NT	NT
174	B	NT	NT	NT
175	A	A	B	B
176	A	B	B	C
177	A	A	B	C
178	A	A	A	B
179	A	C	C	C
180	A	A	A	B
181	A	A	A	C
182	A	A	B	B
183	A	A	B	C
184	A	B	B	C
185	A	A	A	B
186	A	B	A	B
187	B	C	C	C
188	A	B	B	C
189	B	NT	NT	NT
190	A	B	B	C
191	A	NT	NT	NT
192	B	NT	NT	NT
193	A	A	B	C
194	C	NT	NT	NT
195	A	B	B	C
196	A	B	B	C
197	C	NT	NT	NT
198	A	NT	NT	NT
199	B	NT	NT	NT
200	A	NT	NT	NT
201	A	NT	NT	NT
202	B	B	B	C
203	B	NT	NT	NT
204	B	NT	NT	NT
205	C	NT	NT	NT
206	A	B	B	C
207	C	NT	NT	NT
208	B	NT	NT	NT
209	B	NT	NT	NT
210	B	NT	NT	NT
211	B	NT	NT	NT
212	B	NT	NT	NT
213	A	NT	NT	NT
214	A	A	B	C
215	A	A	B	C
216	A	A	A	C
217	A	A	A	C

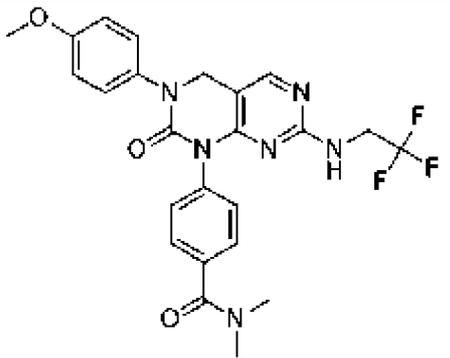
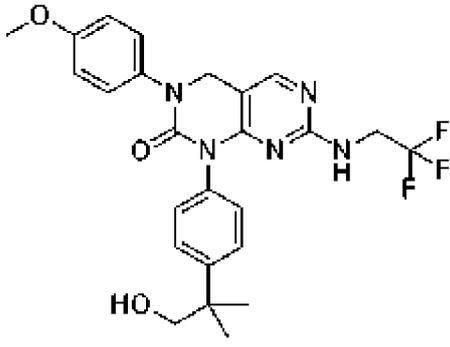
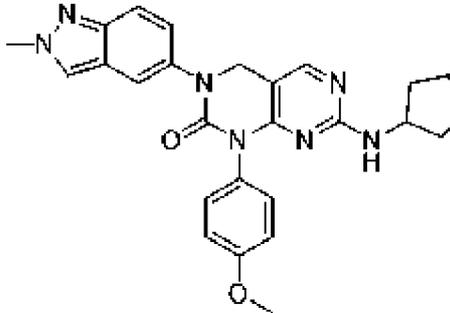
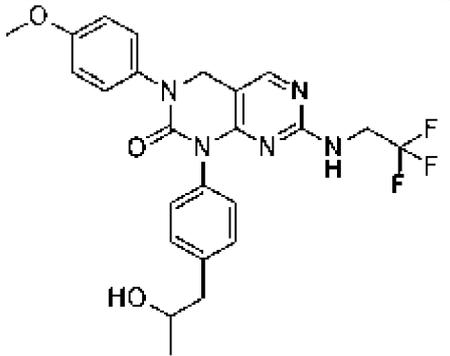
218	A	B	B	C
219	A	A	B	C
220	A	B	B	C
221	B	NT	NT	NT
222	A	NT	NT	NT
223	A	A	B	C
224	C	NT	NT	NT
225	A	NT	NT	NT
226	A	NT	NT	NT
227	B	NT	NT	NT
228	A	B	B	C
229	A	NT	NT	NT
230	A	NT	NT	NT
231	B	B	C	C
232	B	C	C	C
233	A	B	B	NT
234	A	B	B	C
235	A	B	B	C
236	A	B	C	C
237	A	B	B	C
238	B	NT	NT	NT
239	B	NT	NT	NT
240	B	NT	NT	NT
241	A	B	B	C
242	A	B	B	C
243	B	NT	NT	NT
244	C	NT	NT	NT
245	C	NT	NT	NT
246	A	B	B	C
247	A	A	A	B
248	C	NT	NT	NT
249	B	NT	NT	NT
250	B	B	C	C
251	C	NT	NT	NT
252	B	B	C	C
253	B	NT	NT	NT
254	B	NT	NT	NT
255	A	B	B	C
256	B	NT	NT	NT
257	B	NT	NT	NT
258	B	NT	NT	NT
259	B	NT	NT	NT
260	C	NT	NT	NT
261	B	B	C	C
262	B	NT	NT	NT
263	A	NT	NT	NT

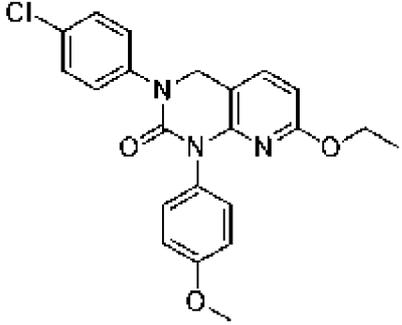
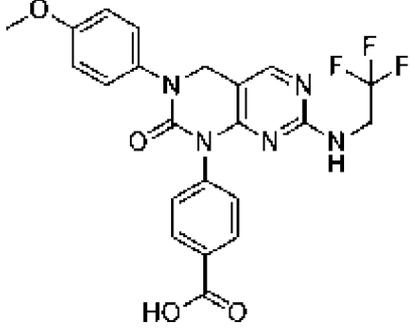
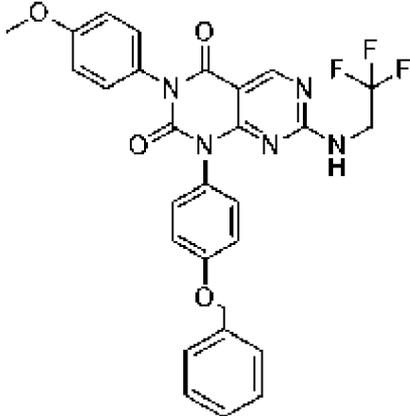
264	A	A	A	C
265	C	NT	NT	NT
266	C	NT	NT	NT
267	B	NT	NT	NT
268	A	B	C	C
269	A	B	B	C
270	A	A	B	C
271	A	A	A	A
272	A	A	B	C
273	A	B	B	C
274	A	A	A	C
275	A	B	B	B
276	B	NT	NT	NT
277	C	NT	NT	NT
278	B	NT	NT	NT
279	B	NT	NT	NT
280	B	NT	NT	NT
281	B	NT	NT	NT
282	A	A	A	C
283	A	B	B	B
284	B	NT	NT	NT
285	A	B	B	C
286	B	NT	NT	NT
287	A	B	B	B
288	A	B	B	C
289	B	C	C	C
290	A	B	B	C
291	B	B	C	C
292	C	NT	NT	NT
293	B	NT	NT	NT
294	A	A	A	C
295	A	A	B	C
401	A	A	A	C
402	A	A	A	B
403	A	A	B	C
404	A	B	B	C
405	A	A	B	C
406	A	B	B	C
407	B	C	C	C
408	A	A	B	C
409	A	A	A	B
410	A	A	B	C
411	A	A	A	C
412	A	A	A	C
413	A	A	B	C
414	A	A	A	C

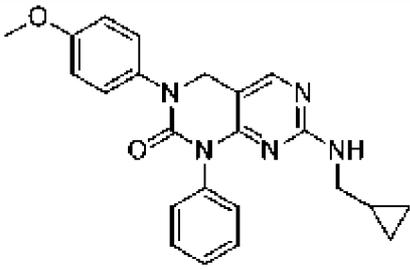
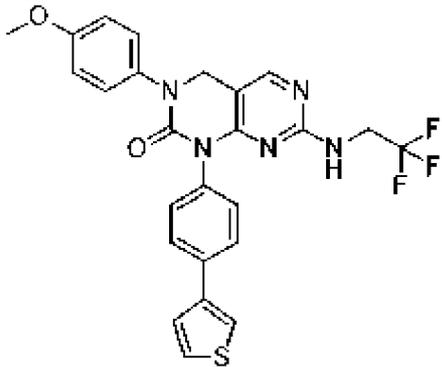
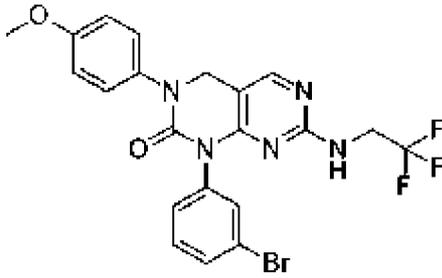
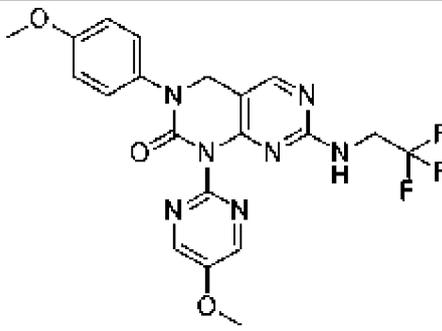
415	A	B	B	B
416	A	B	B	C
417	A	A	B	B
418	B	NT	NT	NT
419	A	B	B	B
420	A	A	B	B
421	A	A	A	C
422	A	A	A	C
423	A	A	A	C
424	A	A	B	C
425	A	A	A	C
427	C	NT	NT	NT
428	A	A	A	C
429	A	B	B	C
430	A	A	A	C
431	A	A	B	C
432	A	A	A	C
433	A	NT	NT	NT
434	A	A	A	B
435	A	NT	NT	NT
436	B	B	B	C
437	A	B	B	C
438	>10 мкМ	NT	NT	NT

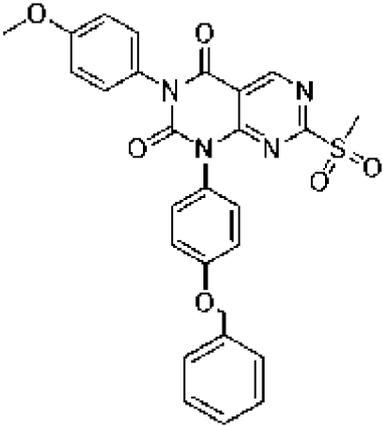
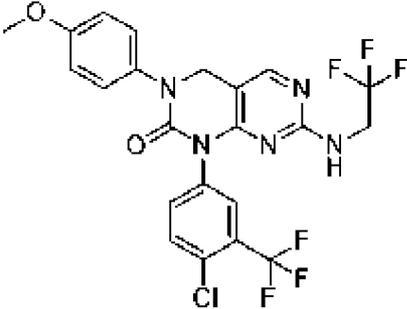
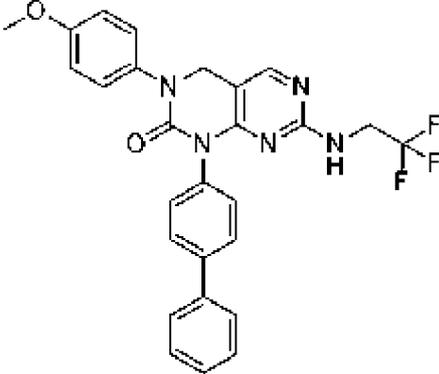
[00718] Таблица 5b

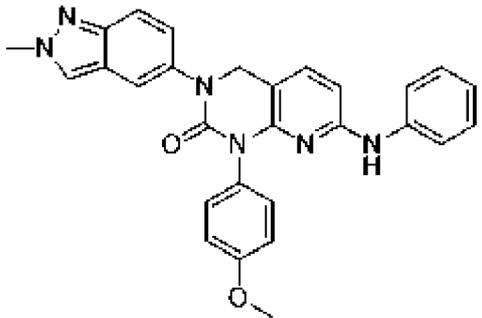
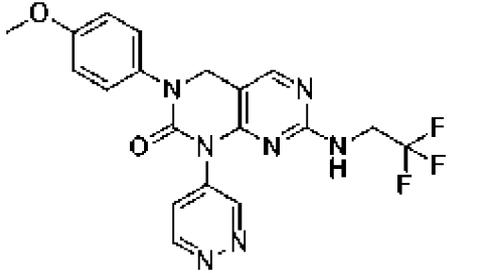
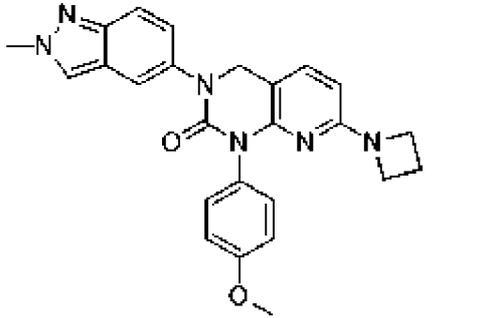
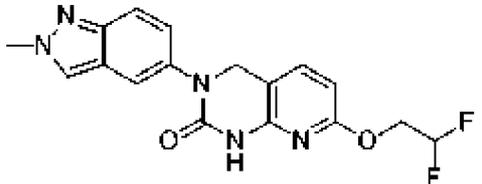
Дополнительные примеры	Ингибирование фермента
 <p data-bbox="204 1702 981 1803">1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион</p>	D

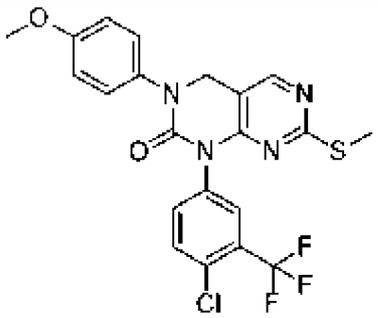
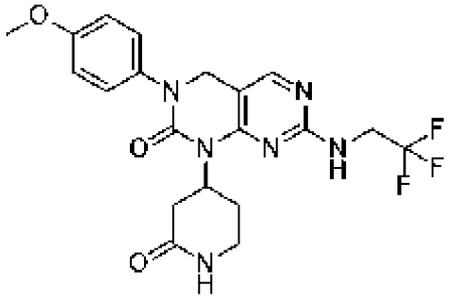
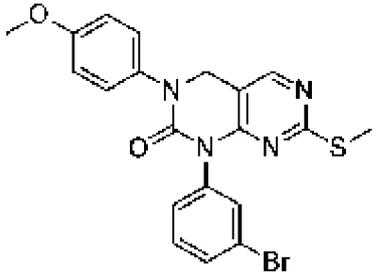
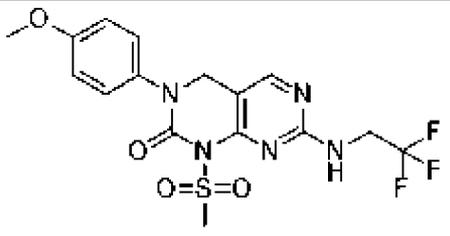
 <p>4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)-N,N-диметилбензамид</p>	<p>B</p> <p>N-</p>
 <p>1-(4-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>B</p>
 <p>7-(циклопентиламино)-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>B</p>
 <p>1-(4-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	<p>B</p>

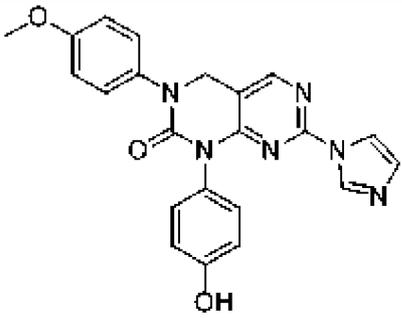
<p>1-(4-(2-гидроксипропил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	
<p></p> <p>3-(4-хлорфенил)-7-этокси-1-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	D
<p></p> <p>4-(3-(4-метоксифенил)-2-оксо-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)бензойная кислота</p>	D
<p></p> <p>1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион</p>	D

 <p>7-((циклопропилметил)амино)-3-(4-метоксифенил)-1-фенил-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	D
 <p>3-(4-метоксифенил)-1-(4-(тиофен-3-ил)фенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	D
 <p>1-(3-бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	D
 <p>3-(4-метоксифенил)-1-(5-метоксипиримидин-2-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	D

 <p>1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилсульфонил)пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион</p>	D
 <p>1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	D
 <p>1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(4-метоксифенил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	D

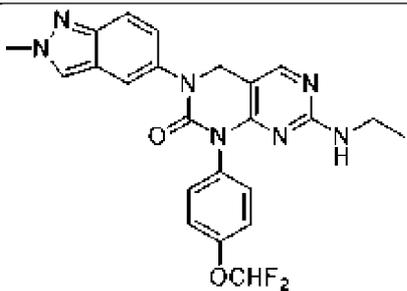
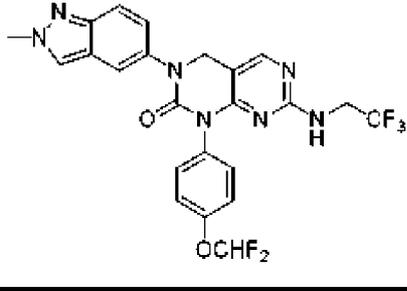
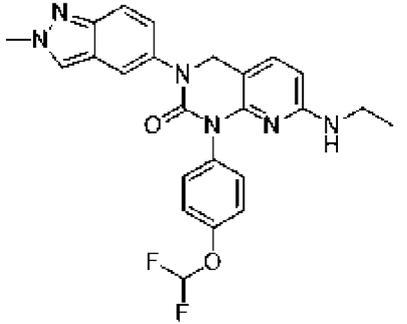
 <p>1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-(фениламино)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	D
 <p>3-(4-метоксифенил)-1-(пиридазин-4-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	D
 <p>7-(азетидин-1-ил)-1-(4-метоксифенил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	D
 <p>7-(2,2-дифторэтокси)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он</p>	D

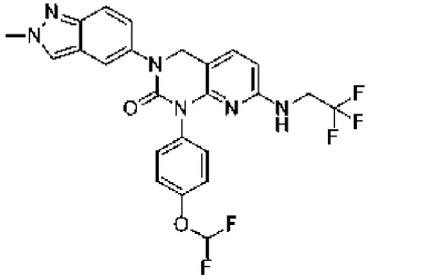
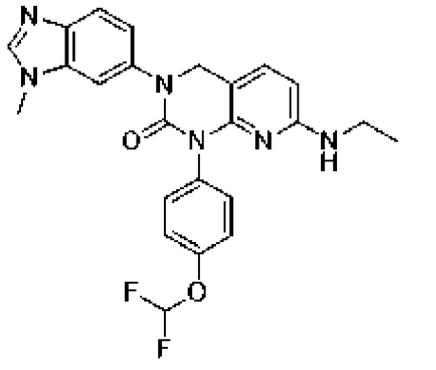
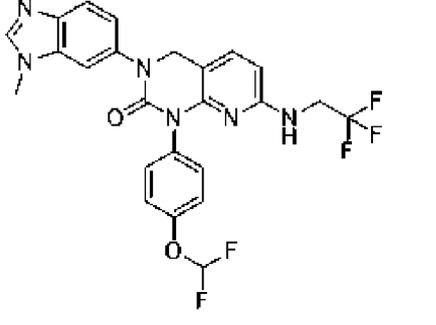
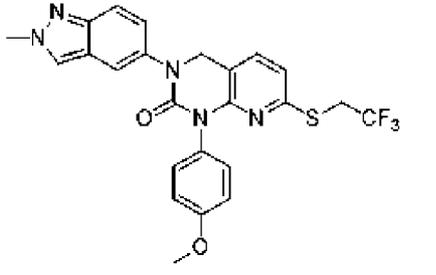
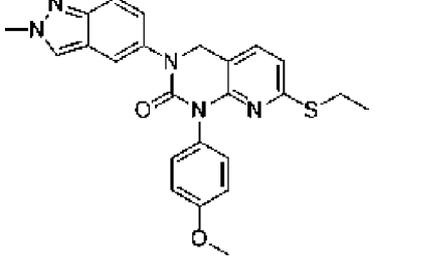
 <p>1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	D
 <p>3-(4-метоксифенил)-1-(2-оксопиперидин-4-ил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	D
 <p>1-(3-бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	D
 <p>3-(4-метоксифенил)-1-(метилсульфонил)-7-((2,2,2-трифторэтил)амино)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он</p>	D

 <p>1-(4-гидроксифенил)-7-(1H-имидазол-1-ил)-3-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропириמידо[4,5-d]пириимидин-2(1H)-он</p>	D
--	---

[00719] В приведенной ниже таблице 6 приведено сравнение результатов анализа для выбранных пар соединений согласно настоящему изобретению.

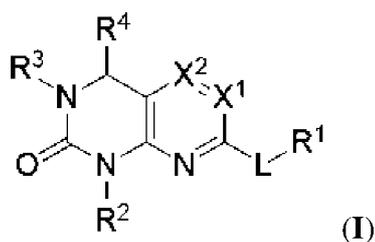
[00720] **Таблица 6**

Пример	Структура	72 ч клеточный анализ ингибирования SAM (MTAP -/-)	4-х дневное относительное ингибирование роста (MTAP -/-)
190		B	B
216		A	A
269		B	B

264		A	A
274		A	A
271		A	A
161		B	B
132		B	B

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^5$ ;

$X^2$  представляет собой N или  $CR^6$ , где  $X^1$  и  $X^2$  не являются одновременно N;

L представляет собой O, S, NR или связь;

R представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^1$  выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_3$ - $C_6$ -карбоциклила,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)( $C_3$ - $C_6$ -карбоциклила) и  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкенила), где

любой алкил в  $R^1$  является линейным или разветвленным,

$R^1$  является необязательно замещенным 1-6 галогенами; и

когда  $X^1$  представляет собой N,  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ , L представляет собой NR или S, R представляет собой H, и  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, то  $R^1$  является замещенным 1-6 галогенами;

или когда L представляет собой NR, то R и  $R^1$  могут быть взяты вместе в комбинации с L с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S), необязательно замещенного одним или более  $R^A$ ;

$R^2$  и  $R^3$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_6$ - $C_{10}$ -арила,  $C_3$ - $C_6$ -карбоциклила, 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S), и 3-14-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S),

где  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо и необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $R^A$ ,  $OR^A$ , галогена,  $-N=N-R^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил) $NR^A R^B$ ,  $-C(O)OR^A$ ,  $-C(O)NR^A R^B$ ,  $-OC(O)R^A$  и  $-CN$ ;

$R^4$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила, галогена, оксо,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ ;

$R^5$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила, галогена,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ ;

$R^6$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила (необязательно замещенного одним или более галогенами),  $-O(C_1$ - $C_6$ -алкила) (необязательно замещенного одним или более галогенами),  $-OH$ , галогена,  $-CN$ ,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил) $NR^A R^B$  и  $-NR^A R^B$ ;

$R^A$  и  $R^B$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $-CN$ ,  $-$ гидрокси, оксо,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1$ - $C_6$ -алкила),  $-$

$S(O)_{0-2}$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арила),  $-C(O)$ ( $C_1$ - $C_6$ -алкила),  $-C(O)$ ( $C_3$ - $C_{14}$ -карбоциклила),  $-C_3$ - $C_{14}$ -карбоциклила,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)( $C_3$ - $C_{14}$ -карбоциклила),  $C_6$ - $C_{10}$ -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S);

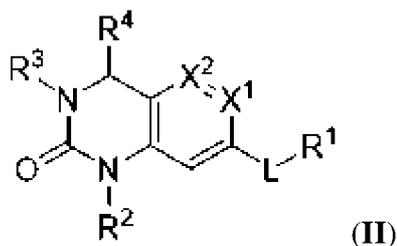
где каждый алкильный, алкокси, алкенильный, алкинильный, арильный, карбоциклический, гетероциклоалкильный и гетероарильный фрагмент в  $R^A$  и  $R^B$  является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, гидроксид, галогена,  $-NR'^2$  (где каждый  $R'$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила,  $C_6$ - $C_{10}$ -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S)),  $-NHC(O)$ ( $OC_1$ - $C_6$ -алкила),  $-NO_2$ ,  $-CN$ , оксо,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O$ ( $C_1$ - $C_6$ -алкила),  $-C_1$ - $C_6$ -алкил( $C_1$ - $C_6$ -алкокси),  $-C(O)NH_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил- $C(O)C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-OC_1$ - $C_6$ -алкила,  $-Si(C_1$ - $C_6$ -алкил) $_3$ ,  $-S(O)_{0-2}$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкила),  $C_6$ - $C_{10}$ -арила,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)( $C_6$ - $C_{10}$ -арила), 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S) и  $-O$ ( $C_6$ - $C_{14}$ -арила),

где каждый алкил, алкенил, арил и гетероциклоалкил является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид,  $-OC_1$ - $C_6$ -алкила, галогена,  $-NH_2$ ,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил) $NH_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $CN$  и оксо;

$R^C$  и  $R^D$  каждый независимо выбирают из H и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы II:



где

$X^1$  представляет собой N, и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ , или  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ ,  $X^1$  и  $X^2$  оба представляют собой N, или  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^2$  представляет собой  $CR^6$ ;

L представляет собой O, S, NR или связь;

R представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^1$  выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_3$ - $C_6$ -карбоциклила,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)( $C_3$ - $C_6$ -карбоциклила) и  $-(C_1$ - $C_6$ -алкил)( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкенила), где

любой алкил в  $R^1$  является линейным или разветвленным,

$R^1$  является необязательно замещенным 1-6 галогенами;

или когда L представляет собой NR, то R и  $R^1$  могут быть взяты вместе в комбинации с L с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S), необязательно замещенного одним или более  $R^A$ ;

$R^2$  и  $R^3$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_6$ - $C_{10}$ -арила,  $C_3$ - $C_6$ -карбоциклила, 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S) и 3-14-членного гетероциклоалкила (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S),

где  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо и необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $R^A$ ,  $OR^A$ , галогена,  $-N=N-R^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$ ,  $-C(O)OR^A$ ,  $-C(O)NR^A R^B$ ,  $-OC(O)R^A$  и  $-CN$ ;

$R^4$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила, галогена, оксо,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ ;

$R^5$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила, галогена,  $-CN$  и  $-NR^C R^D$ ;

$R^6$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила (необязательно замещенного одним или более галогенами),  $-O(C_1-C_6\text{-алкила})$  (необязательно замещенного одним или более галогенами),  $-OH$ , галогена,  $-CN$ ,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})NR^A R^B$  и  $-NR^A R^B$ ;

$R^A$  и  $R^B$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $-CN$ ,  $-$ гидрокси, оксо,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_6-C_{10}\text{-арила})$ ,  $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-C(O)(C_3-C_{14}\text{-карбоциклила})$ ,  $-C_3-C_{14}$ -карбоциклила,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_3-C_{14}\text{-карбоциклила})$ ,  $C_6-C_{10}$ -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S), и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S);

где каждый алкильный, алкокси, алкенильный, алкинильный, арильный, карбоциклический, гетероциклоалкильный и гетероарильный фрагмент в  $R^A$  и  $R^B$  является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена,  $-NR'^2$  (где каждый  $R'$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила,  $C_6$ - $C_{10}$ -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов кольца независимо выбирают из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S),  $-NHC(O)(OC_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , оксо,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $-C_1-C_6\text{-алкил}(C_1-C_6\text{-алкокси})$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $C_1-C_6$ -алкила,  $-C(O)C_1-C_6\text{-алкила}$ ,  $-OC_1-C_6\text{-алкила}$ ,  $-Si(C_1-C_6\text{-алкил})_3$ ,  $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкила})$ ,  $C_6-C_{10}$ -арила,  $-(C_1-C_6\text{-алкил})(C_6-C_{10}\text{-арила})$ , 3-14-членного гетероциклоалкила и  $-(C_1-C_6\text{-алкил})-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$  (где 1-4 членов гетероциклоалкила независимо выбирают из N, O и S) и  $-O(C_6-C_{14}\text{-арила})$ ,

где каждый алкил, алкенил, арил и гетероциклоалкил в  $R^A$  и  $R^B$  является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы,

состоящей из гидроксигруппы,  $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ , галогена,  $-\text{NH}_2$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{CN}$  и оксо,

$\text{R}^{\text{C}}$  и  $\text{R}^{\text{D}}$  каждый независимо выбирают из  $\text{H}$  и  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ ; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где  $\text{X}^1$  представляет собой  $\text{N}$ , и  $\text{X}^2$  представляет собой  $\text{CR}^6$ .

4. Соединение по п.1, где  $\text{X}^1$  представляет собой  $\text{CR}^5$ , и  $\text{X}^2$  представляет собой  $\text{CR}^6$ .

5. Соединение по п.1, где  $\text{X}^1$  представляет собой  $\text{CR}^5$ , и  $\text{X}^2$  представляет собой  $\text{N}$ .

6. Соединение по п.2, где  $\text{X}^1$  представляет собой  $\text{CR}^5$ , и  $\text{X}^2$  представляет собой  $\text{CR}^6$ .

7. Соединение по п.2, где  $\text{X}^1$  представляет собой  $\text{N}$ , и  $\text{X}^2$  представляет собой  $\text{CR}^6$ .

8. Соединение по п.2, где  $\text{X}^1$  и  $\text{X}^2$  оба представляют собой  $\text{N}$ .

9. Соединение по п.2, где  $\text{X}^1$  представляет собой  $\text{CR}^5$ , и  $\text{X}^2$  представляет собой  $\text{CR}^6$ .

10. Соединение по любому из пп.1-9, где каждый из  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  (если присутствует) независимо выбирают из  $\text{H}$  и  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ , и  $\text{R}^6$  (если присутствует) выбирают из группы, состоящей из  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ , необязательно замещенного одним или более галогенами,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$  и  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$  (где  $\text{R}^{\text{A}}$  и  $\text{R}^{\text{B}}$  независимо выбирают из  $\text{H}$  и  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ ).

11. Соединение по любому из пп.1-9, где по меньшей мере один из  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  (если присутствует) представляет собой  $\text{H}$ .

12. Соединение по любому из пп.1-11, где  $\text{R}^4$  представляет собой  $\text{H}$ .

13. Соединение по любому из пп.1-11, где  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{H}$ .

14. Соединение по любому из пп.1-11, где  $\text{R}^6$  представляет собой  $\text{H}$ .

15. Соединение по любому из пп.1-14, где каждый из  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  (если присутствует) представляет собой  $\text{H}$ .

16. Соединение по любому из пп.1-15, где  $\text{R}^2$  является необязательно замещенным  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арилом или необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом.

17. Соединение по п.16, где  $\text{R}^2$  является необязательно замещенным  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арилом.

18. Соединение по п.17, где  $\text{R}^2$  является необязательно замещенным фенилом.

19. Соединение по п.16, где  $\text{R}^2$  является необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, и где 1 член кольца представляет собой  $\text{N}$ .

20. Соединение по п.19, где  $\text{R}^2$  является необязательно замещенным пиридилом.

21. Соединение по любому из пп.1-20, где  $\text{R}^3$  является необязательно замещенным 3-14-членным гетероциклоалкилом или необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом.

22. Соединение по п.21, где  $\text{R}^3$  выбирают из группы, состоящей из бензотиазолила, бензоизотиазолила, бензоксазолила, пиридинила, пиридинонила, пиридазинила, бензимидазолила, бензотриазолила, индазолила, хиноксалинила, хинолинила, хиназолинила, имидазопиридинила, пиразолопиридинила, триазолопиридинила, циннолинила, изоксазолила, пиразолила, бензофуранила, дигидробензофуранила, дигидробензодиоксинила и тетрагидробензодиоксинила, любой из которых может быть необязательно замещенным.

23. Соединение по любому из пп.1-20, где  $R^3$  является обязательно замещенным  $C_6-C_{10}$ -арилом.

24. Соединение по п.23, где  $R^3$  является обязательно замещенным фенилом.

25. Соединение по любому из пп.1-15, где  $R^2$  является обязательно замещенным фенилом, и  $R^3$  является обязательно замещенным 3-14-членным гетероциклоалкилом или обязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом.

26. Соединение по любому из пп.1-25, где L представляет собой O или NR.

27. Соединение по п.26, где  $R^1$  является обязательно замещенным  $C_1-C_6$ -алкилом или обязательно замещенным  $C_3-C_6$ -карбоциклилом.

28. Соединение по п.26 или п.27, где  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_3$ -алкил, который является обязательно замещен 1-3 атомами F.

29. Соединение по любому из пп.1-9, где

L представляет собой O или NR, и R представляет собой H;

$R^1$  представляет собой  $C_1-C_3$ -алкил, который является обязательно замещенным 1-3 атомами F;

$R^2$  является обязательно замещенным 3-14-членным гетероциклоалкилом или обязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом (где 1 член гетероциклоалкила или гетероарила представляет собой N) или обязательно замещенным  $C_6-C_{10}$ -арилом;

$R^3$  является обязательно замещенным 3-14-членным гетероциклоалкилом, обязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, где 1-3 членов гетероциклоалкила или гетероарила независимо выбирают из N, O и S, или обязательно замещенным  $C_6-C_{10}$ -арилом; и

каждый из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  (если присутствует) представляет собой H.

30. Соединение по п.29, где L представляет собой NR.

31. Соединение по п.29 или п.30, где

$R^2$  является обязательно замещенным фенилом; и

$R^3$  является обязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, где 1-3 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S.

32. Соединение по п.29 или п.30, где

$R^2$  является обязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, где 1-3 членов гетероарила независимо выбирают из N, O и S; и

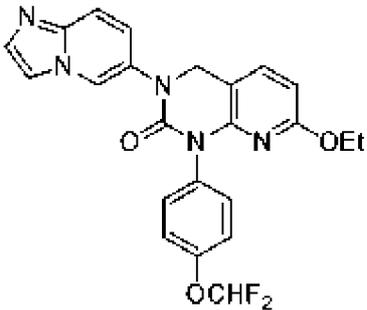
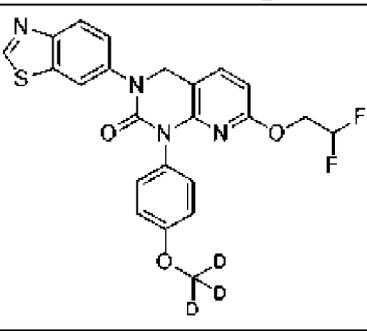
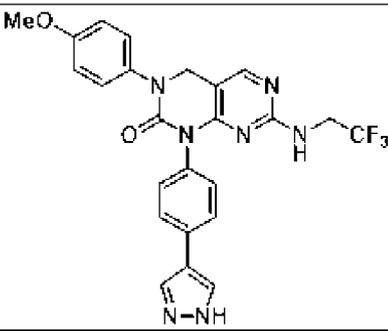
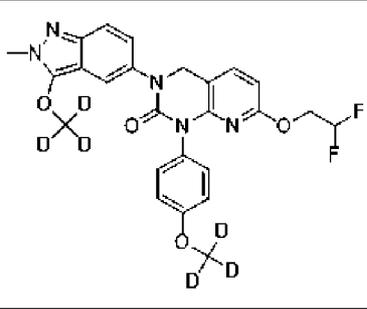
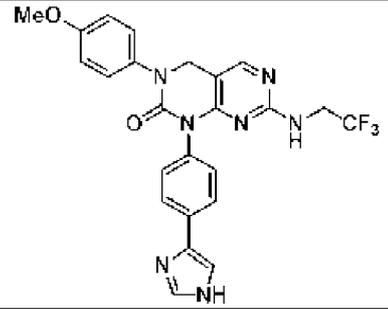
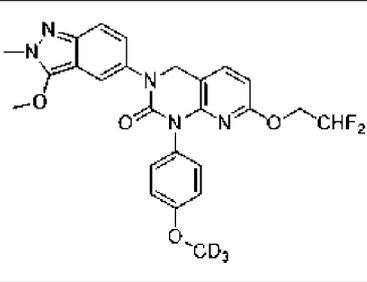
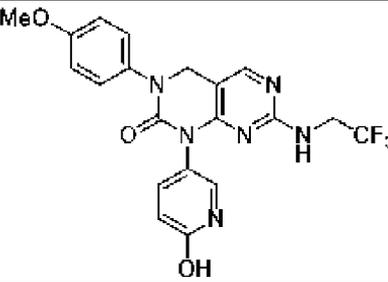
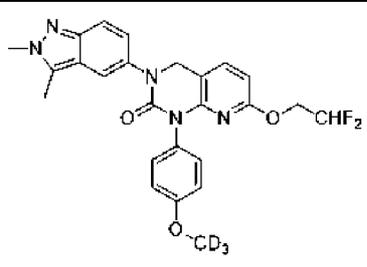
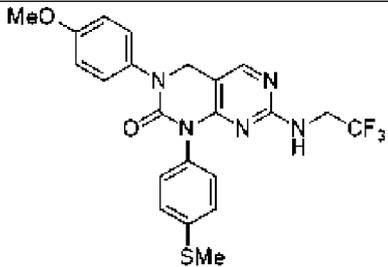
$R^3$  является обязательно замещенным фенилом.

33. Соединение по п.31, где  $R^3$  выбирают из группы, состоящей из обязательно замещенного бензотиазолила, бензоизотиазолила, бензоксазолила, пиридинила, пиридинонила, пиридазинила, бензимидазолила, бензотриазолила, индазолила, хиноксалинила, хинолинила, хиназолинила, имидазопиридинила, пирозолопиридинила, триазолопиридинила, циннолинила, изоксазолила, пиразолила, бензофуранила, дигидробензофуранила, дигидробензодиоксинила и тетрагидробензодиоксинила, любой из которых может быть обязательно замещенным.

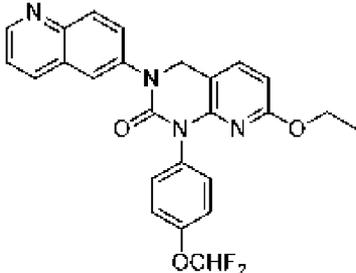
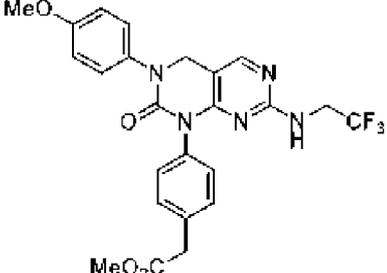
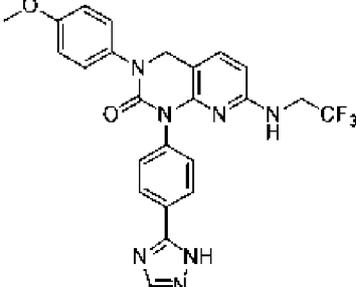
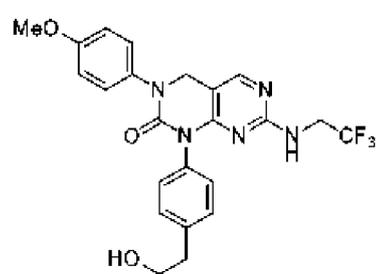
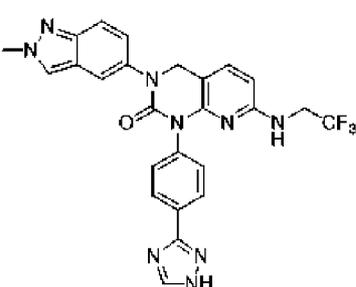
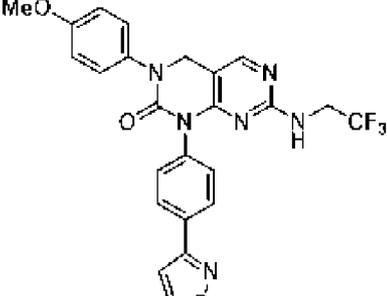
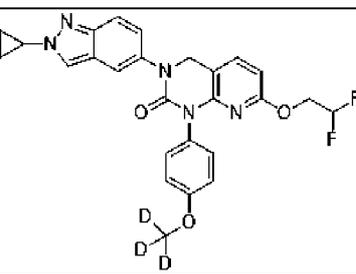
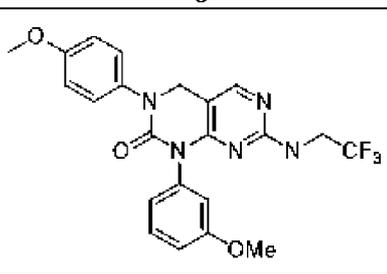
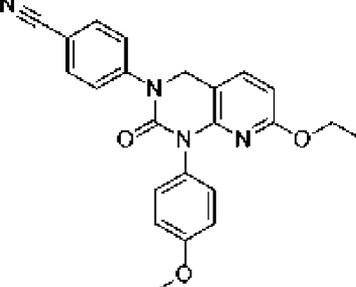
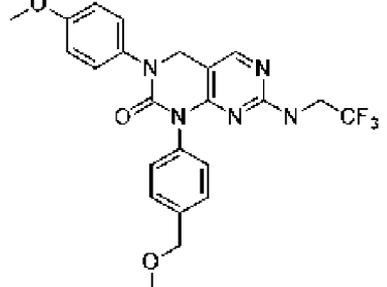
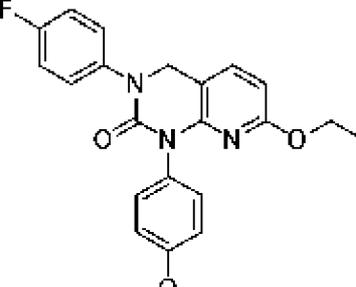
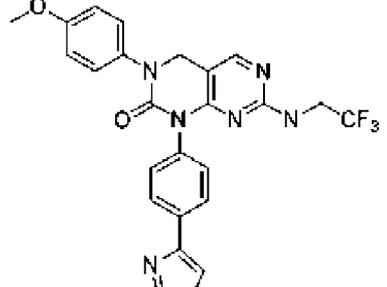
34. Соединение по п.29 или п.30, где  $R^2$  и  $R^3$  являются обязательно замещенным

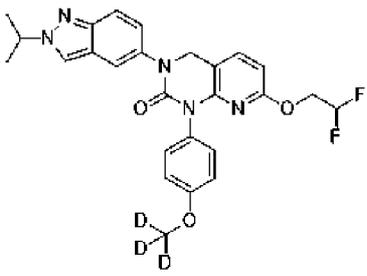
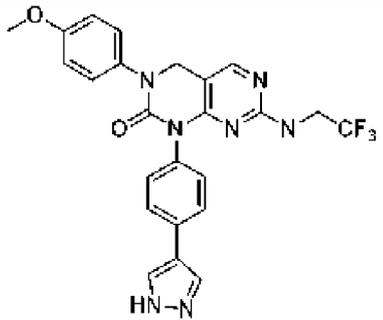
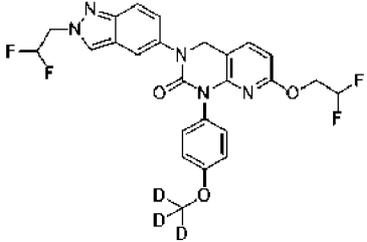
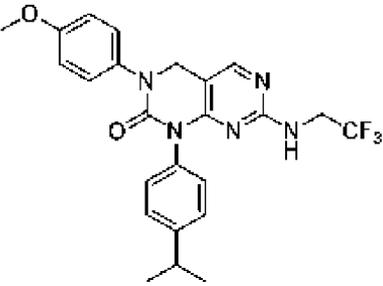
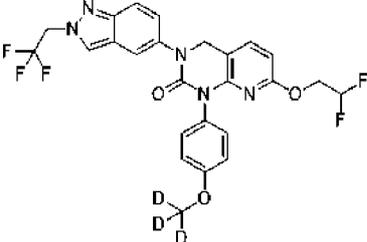
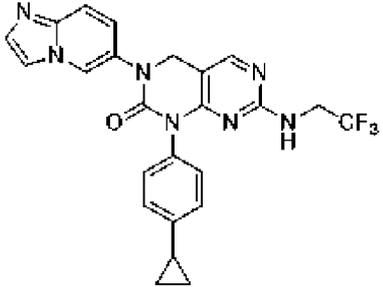
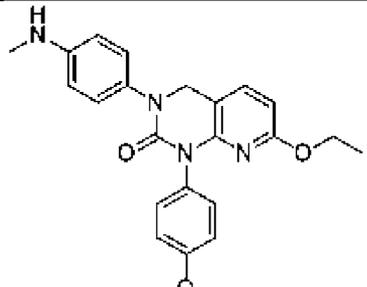
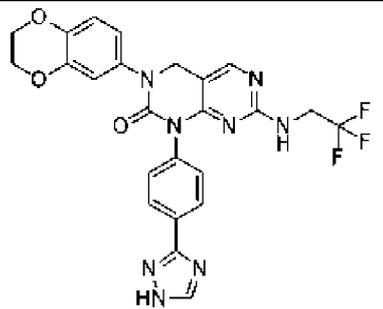
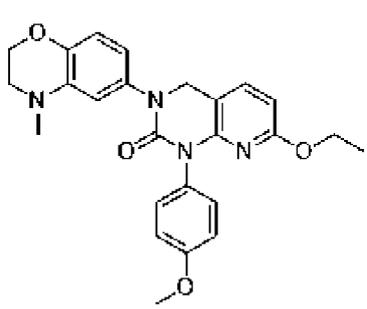
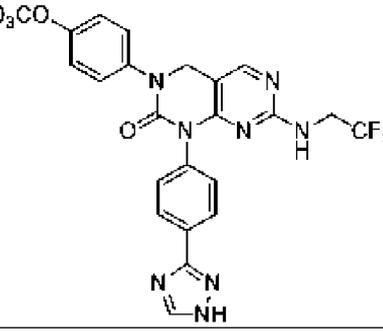
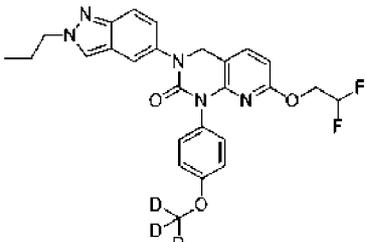
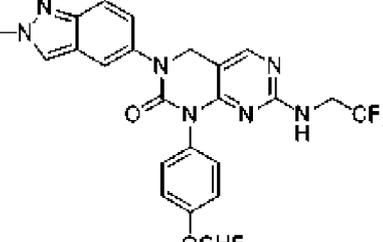
фенилом.

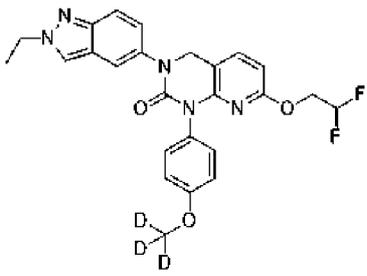
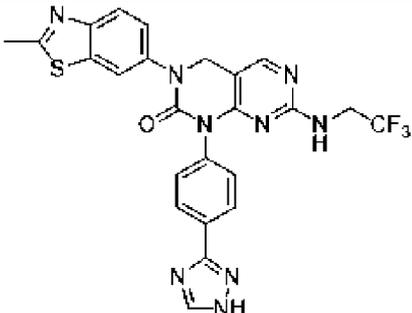
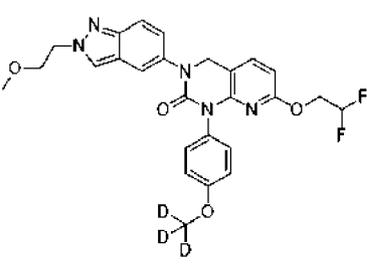
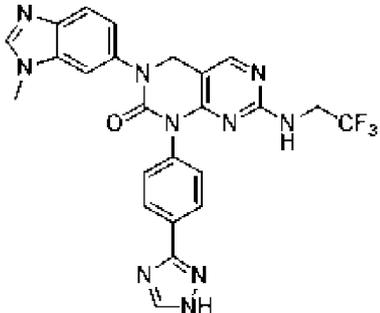
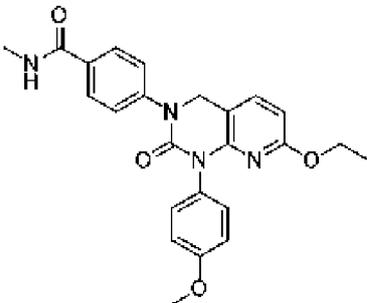
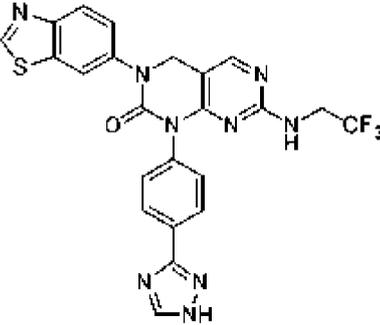
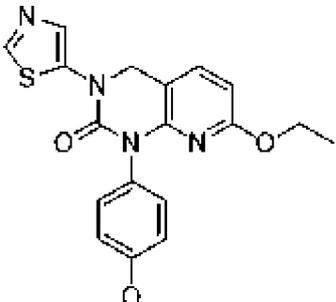
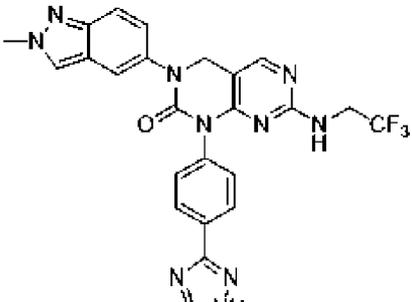
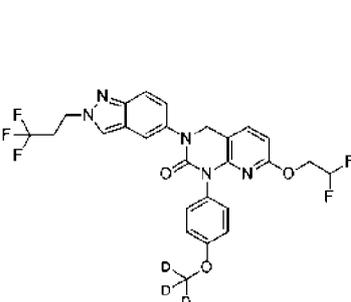
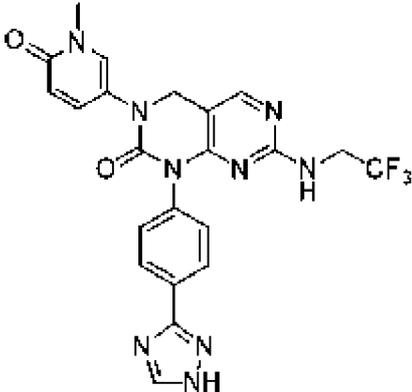
35. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбирают из приведенной ниже таблицы:

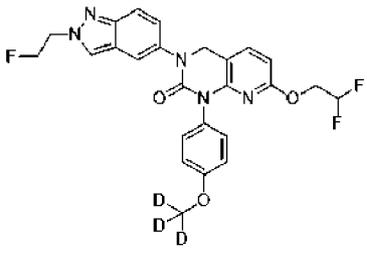
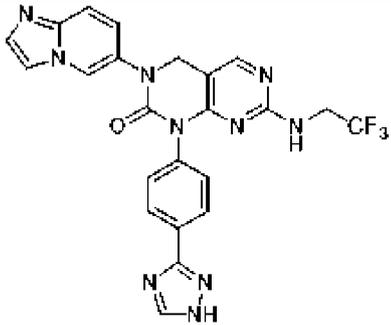
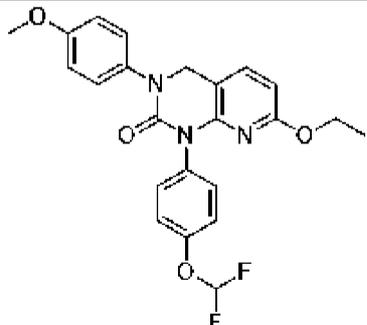
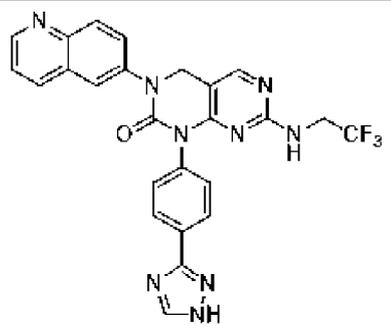
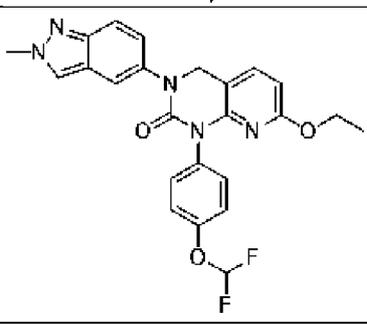
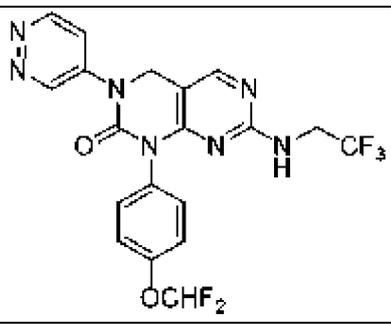
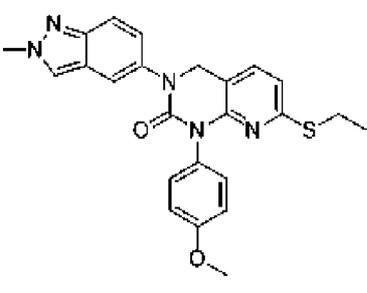
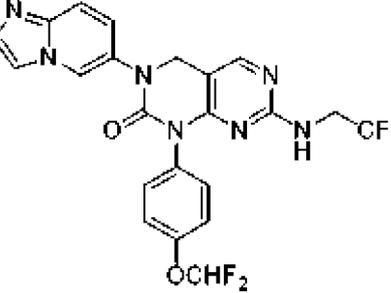
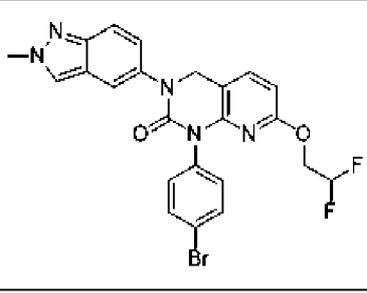
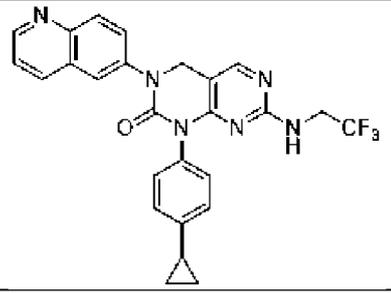
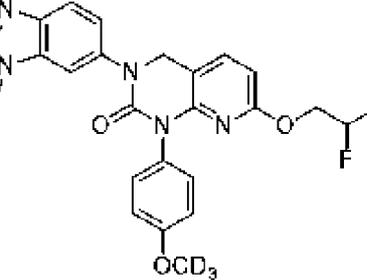
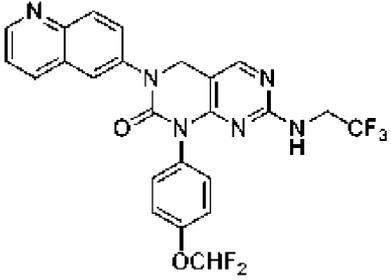
101			
102		195	
103		196	
104		197	
105		198	

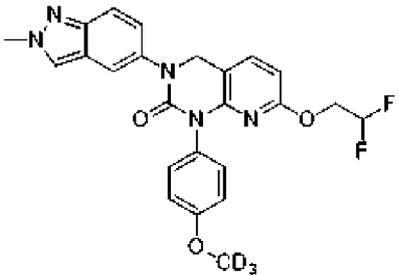
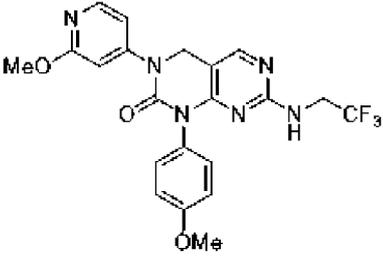
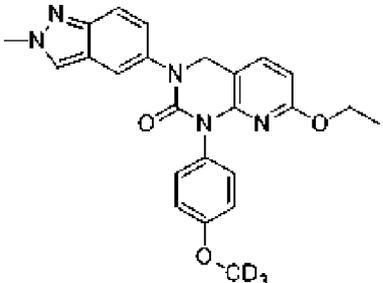
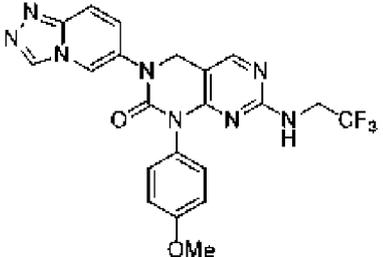
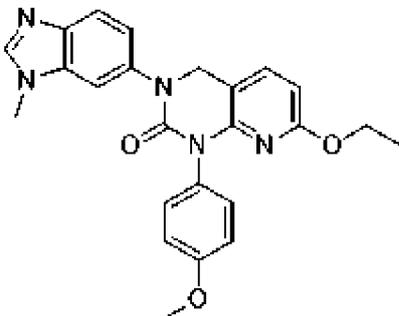
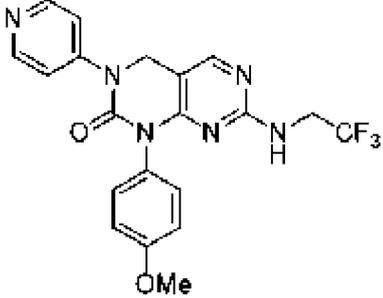
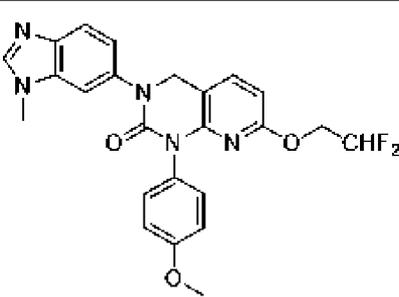
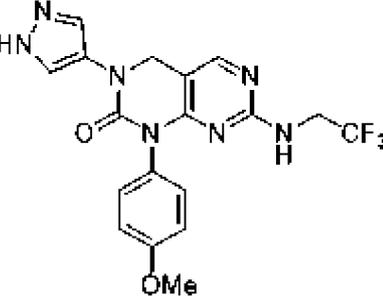
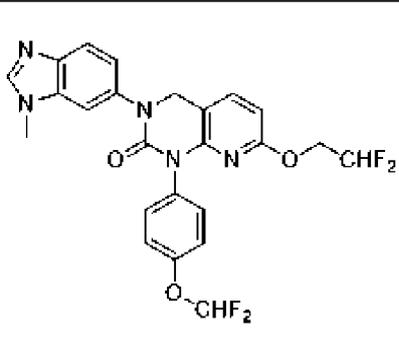
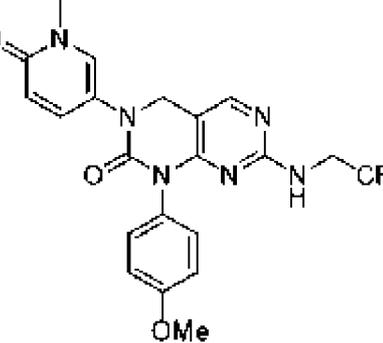
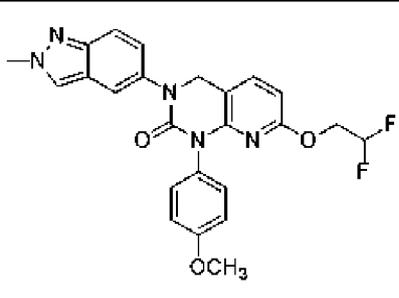
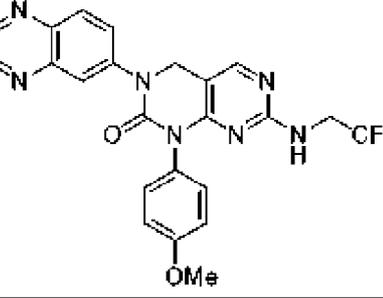
106		199	
107		200	
108		201	
109		202	
110		203	
111		204	

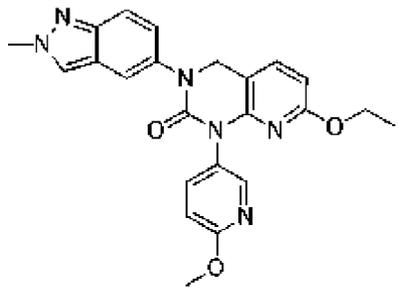
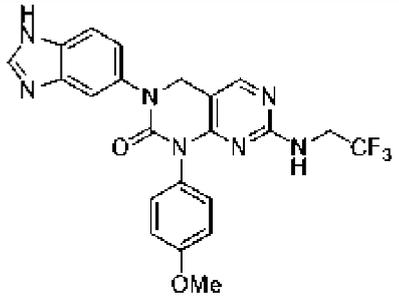
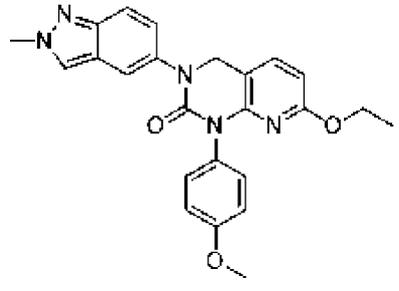
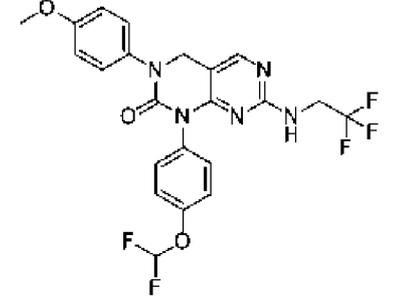
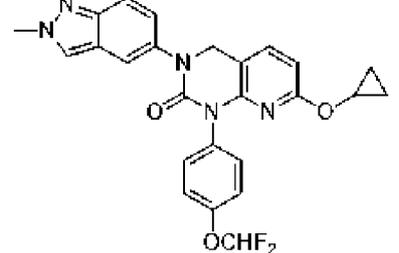
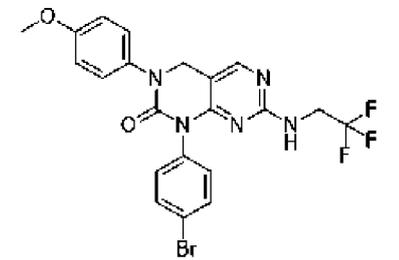
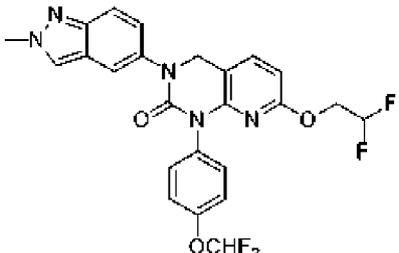
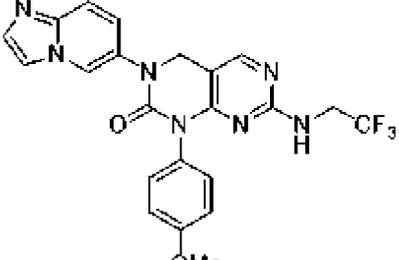
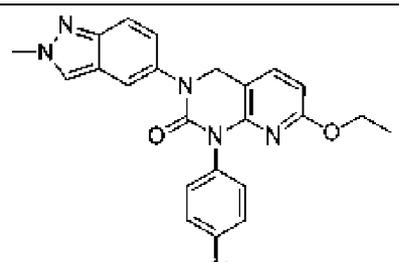
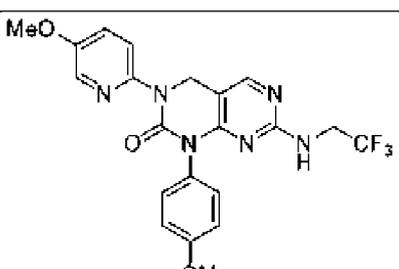
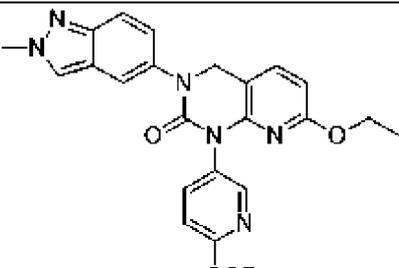
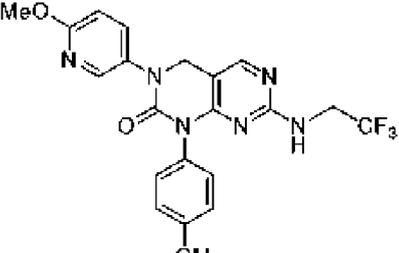
112		205	
113		206	
114		207	
115		208	
116		209	
117		210	

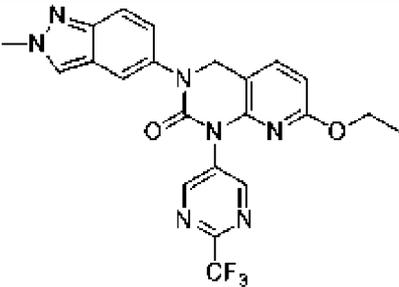
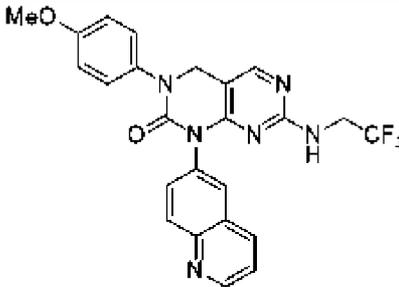
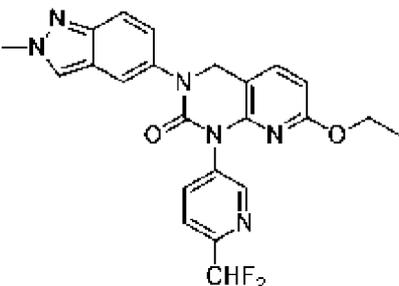
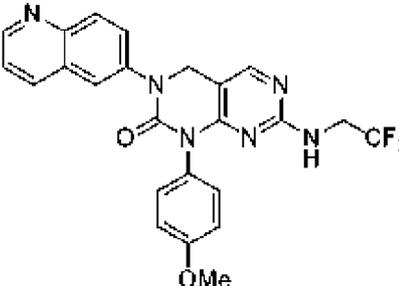
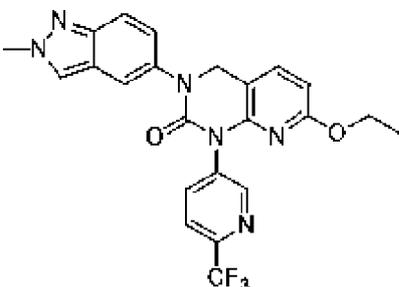
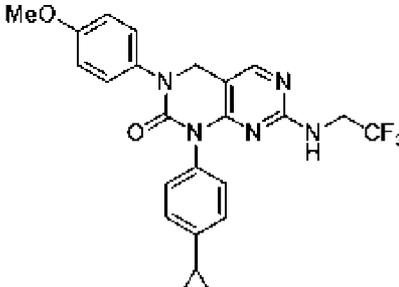
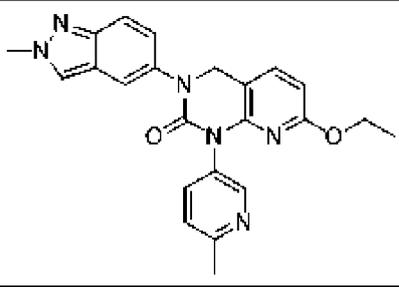
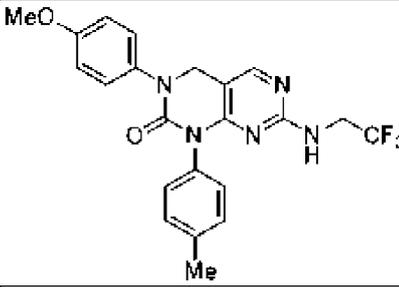
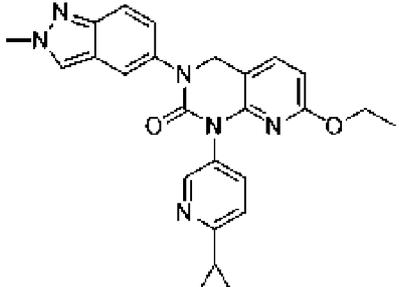
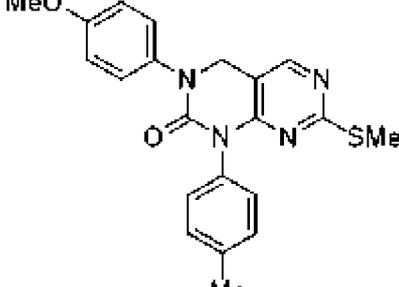
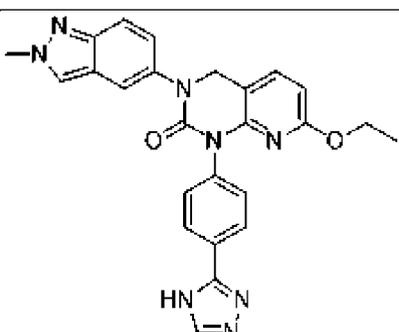
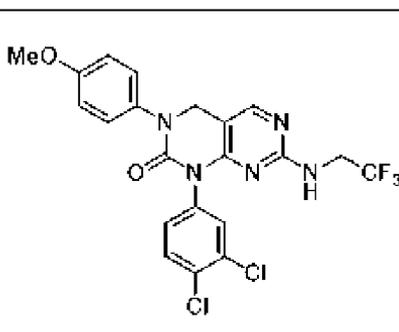
118		211	
119		212	
120		213	
121		214	
122		215	
123		216	

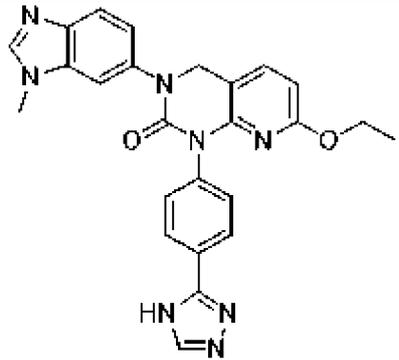
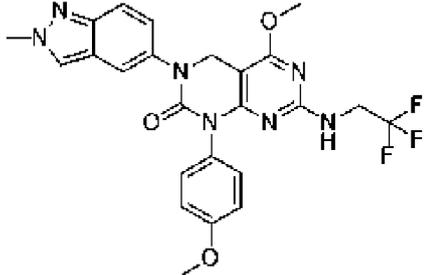
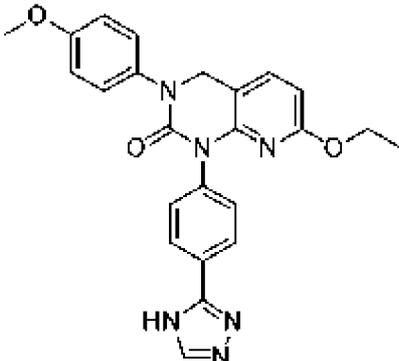
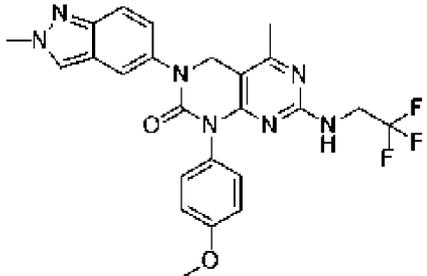
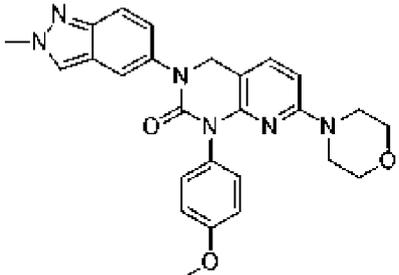
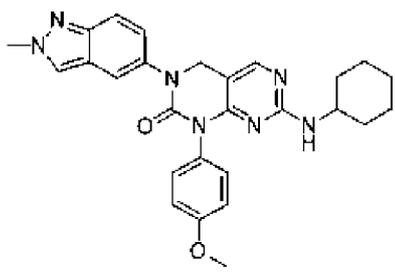
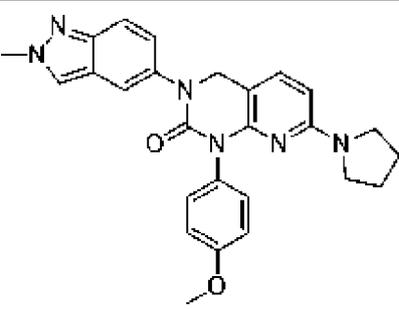
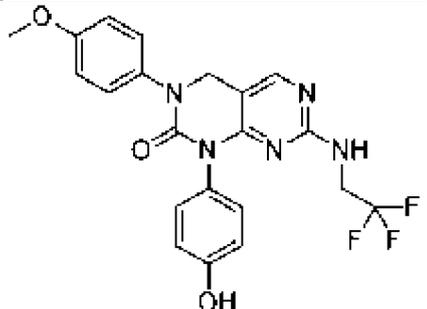
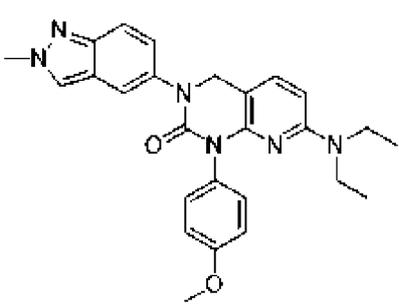
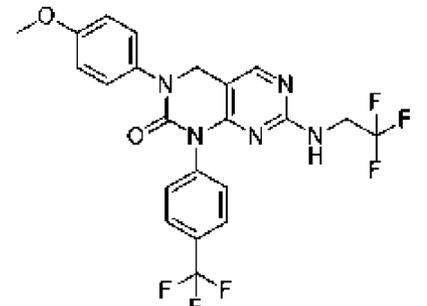
124		217	
125		218	
126		219	
127		220	
128		221	

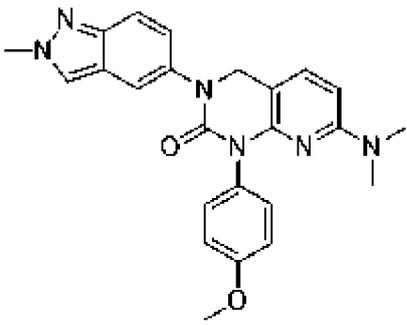
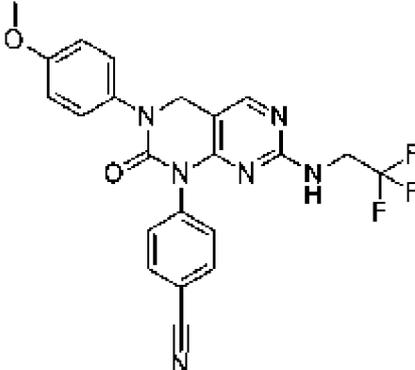
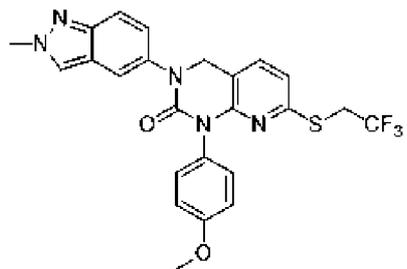
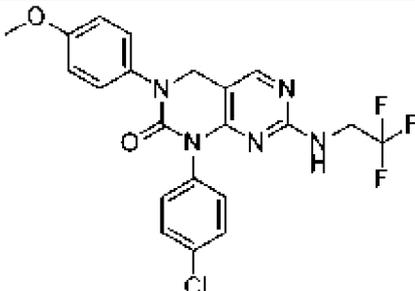
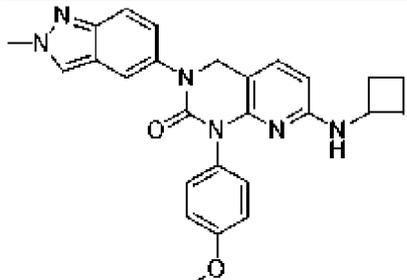
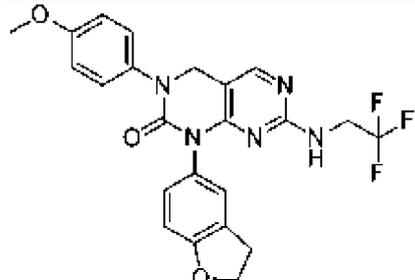
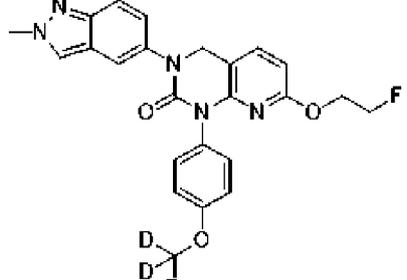
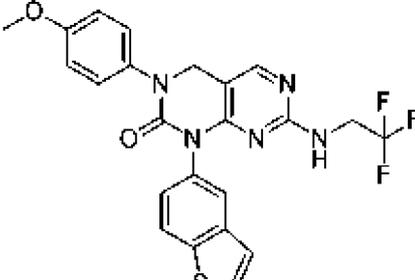
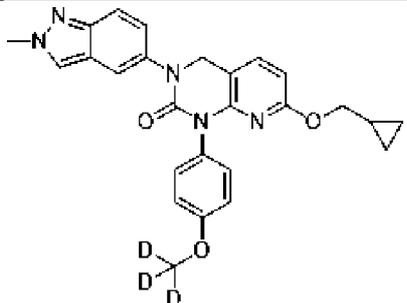
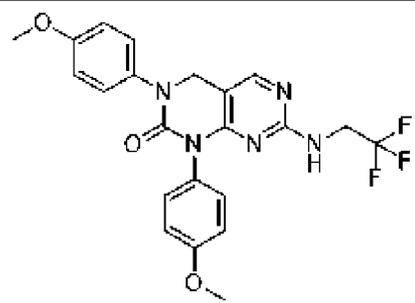
129		222	
130		223	
131		224	
132		225	
133		226	
135		227	

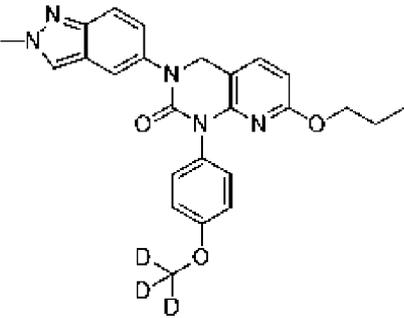
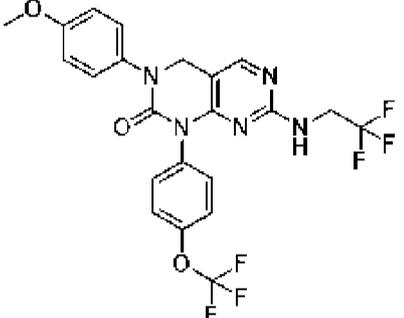
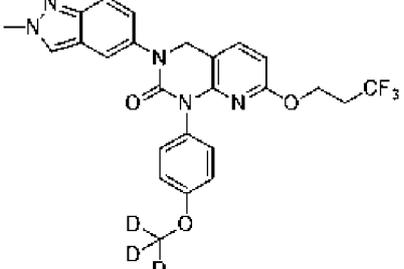
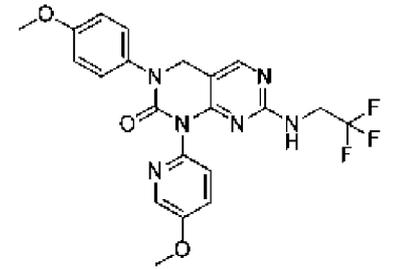
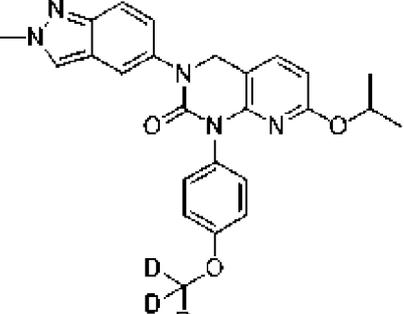
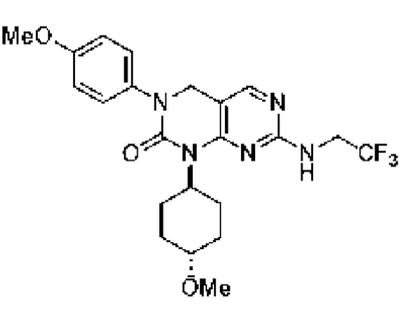
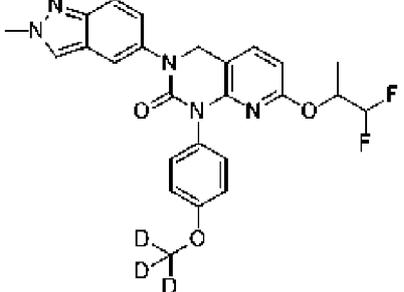
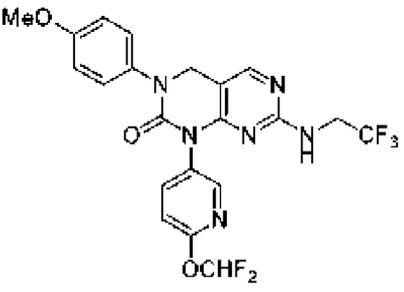
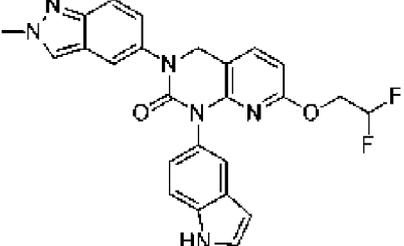
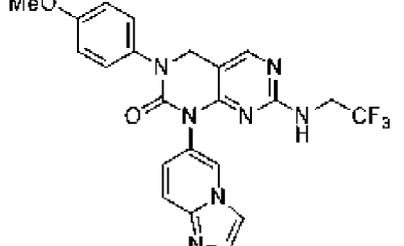
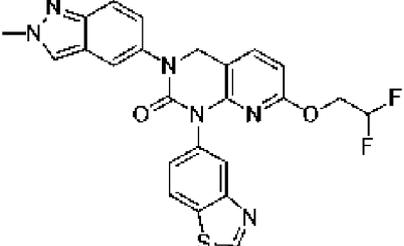
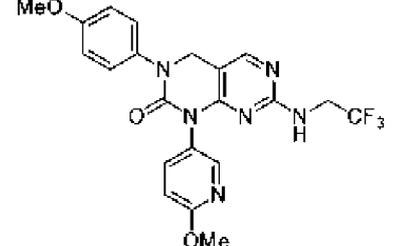
136		228	
137		229	
138		230	
139		231	
140		232	
141		233	

142		234	
143		235	
144		236	
145		237	
146		238	
147		239	

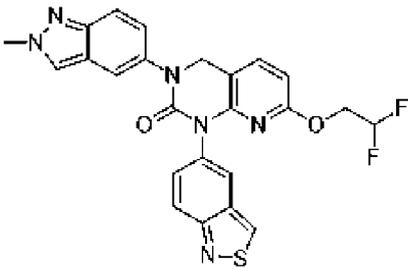
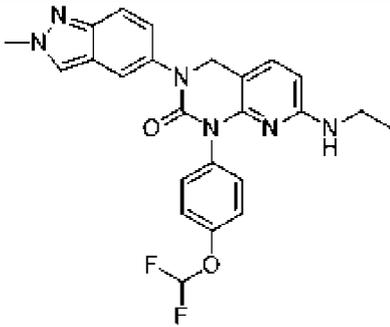
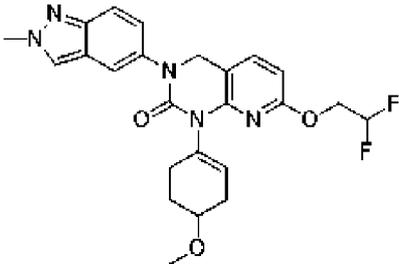
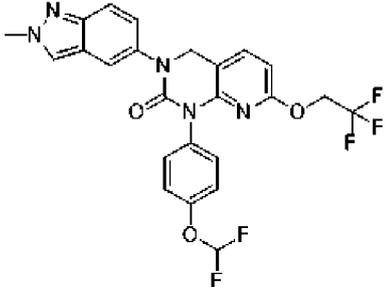
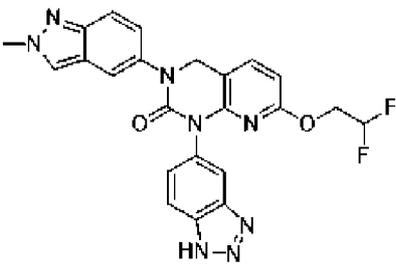
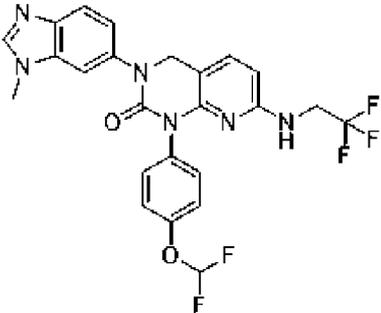
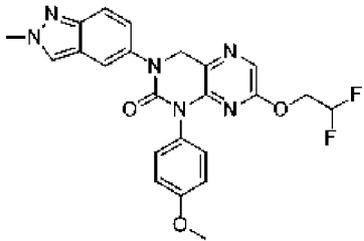
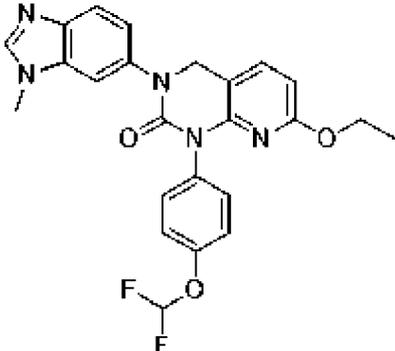
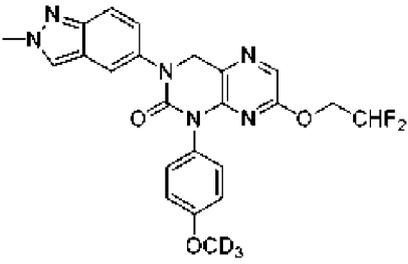
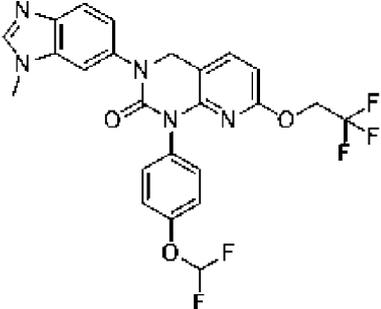
148		240	
149		241	
150		242	
151		243	
152		244	
153		245	

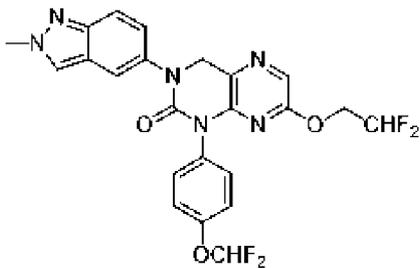
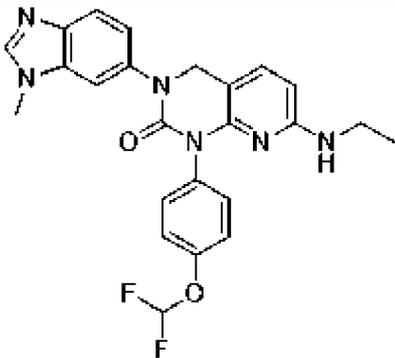
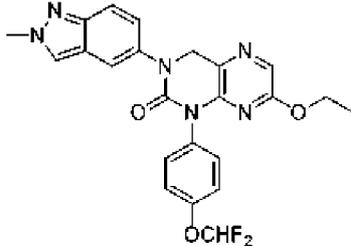
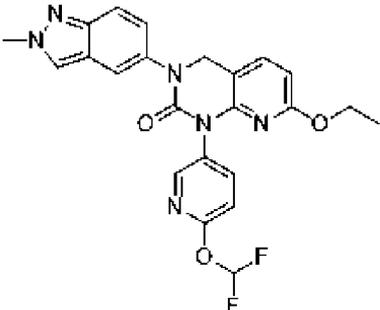
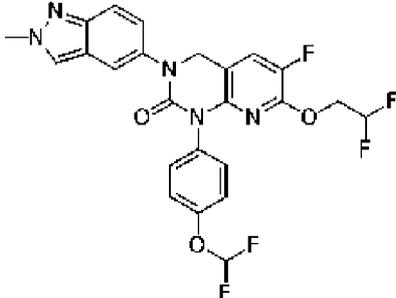
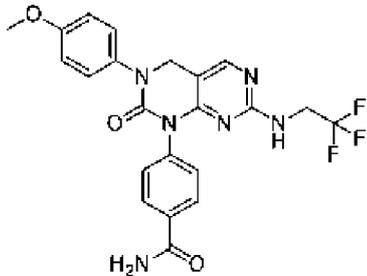
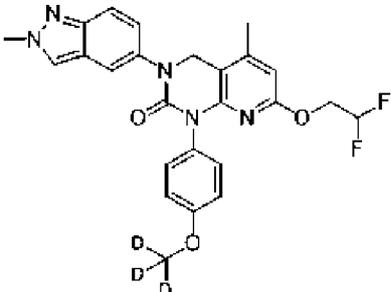
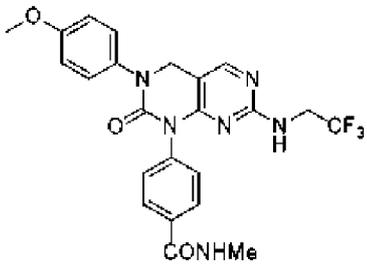
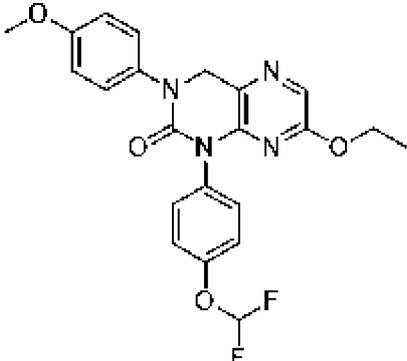
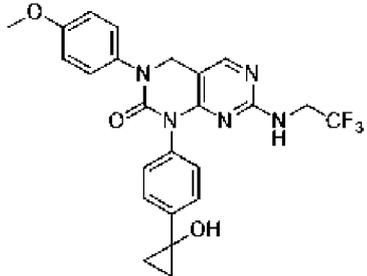
154		246	
155		247	
157		248	
158		249	
159		250	

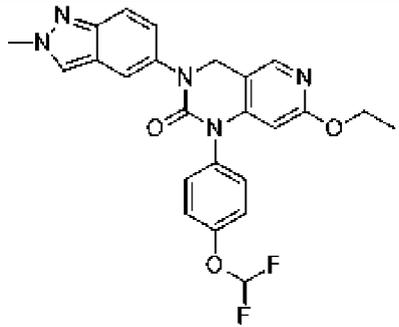
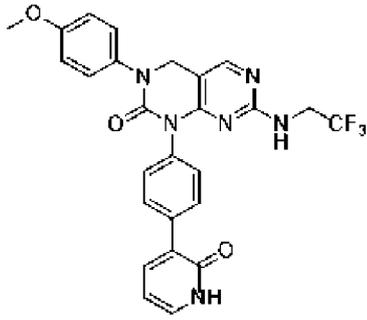
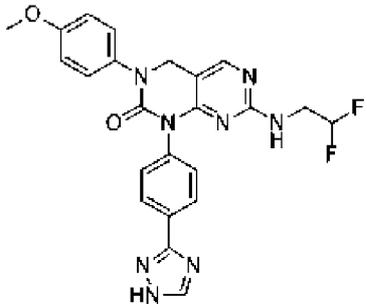
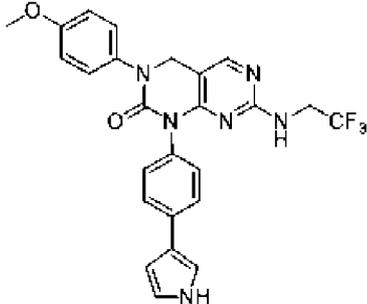
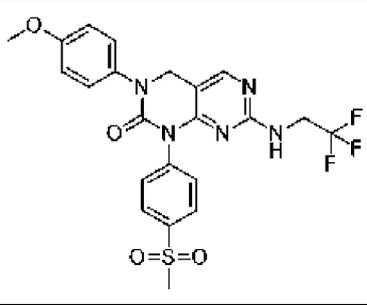
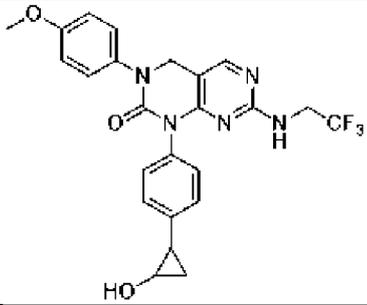
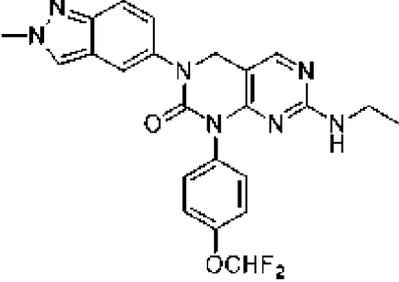
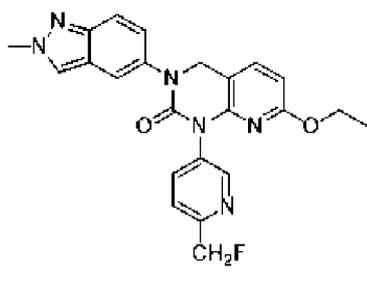
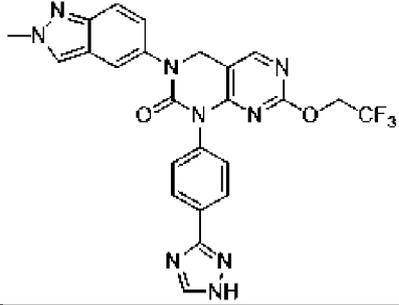
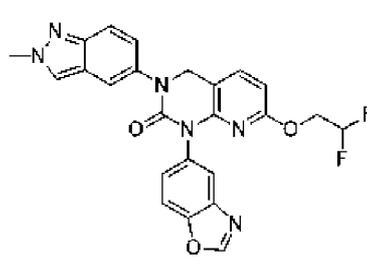
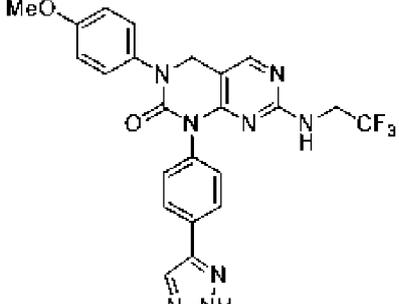
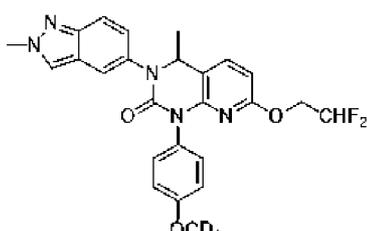
160		251	
161		252	
162		253	
163		254	
164		255	

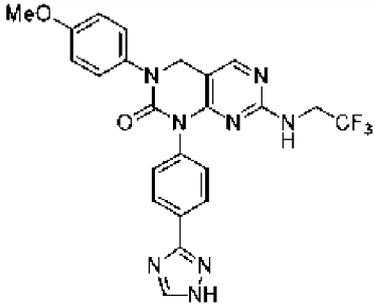
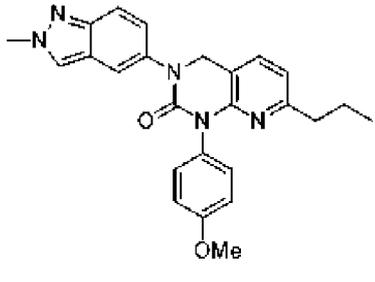
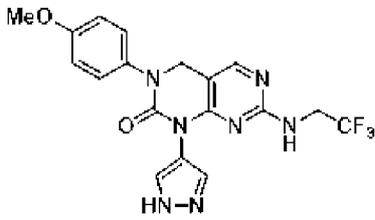
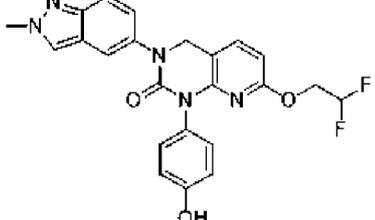
165		256	
166		257	
167		258	
168		259	
169		260	
170		261	

171		262	
172		263	
173		264	
174		265	
175		266	
176		267	

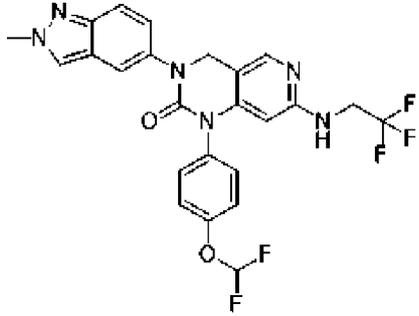
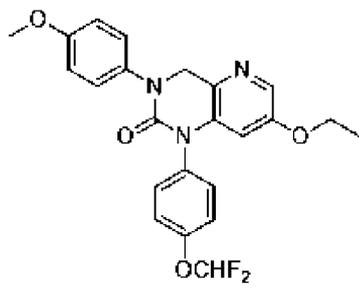
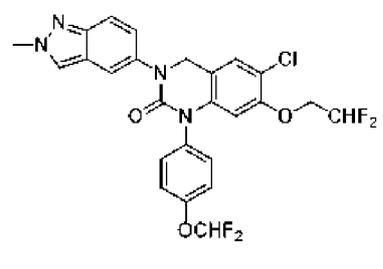
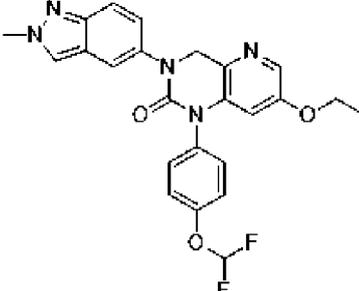
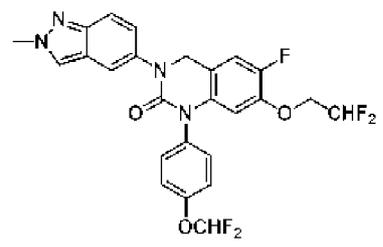
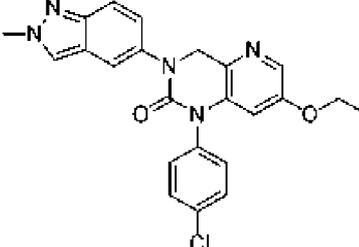
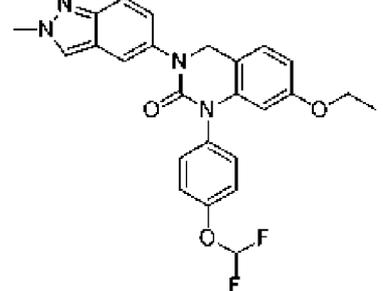
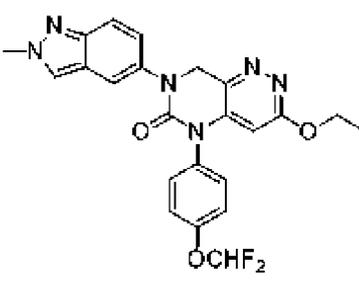
177		269	
178		270	
179		271	
180		272	
181		273	

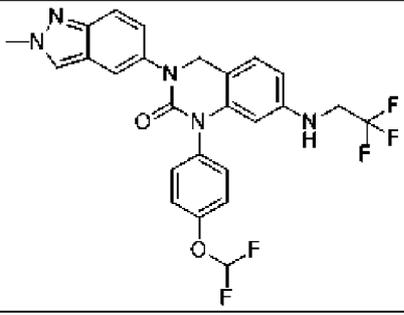
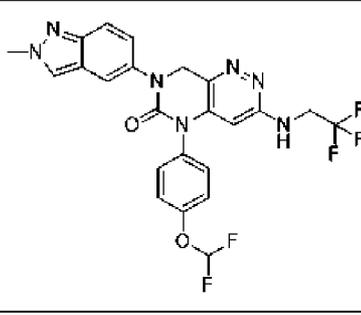
182		274	
183		275	
184		276	
185		277	
186		278	

187		279	
188		280	
189		281	
190		282	
191		283	
192		286	

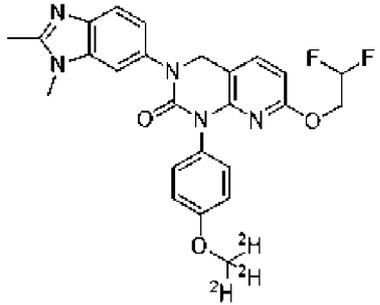
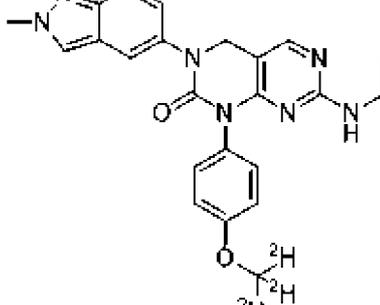
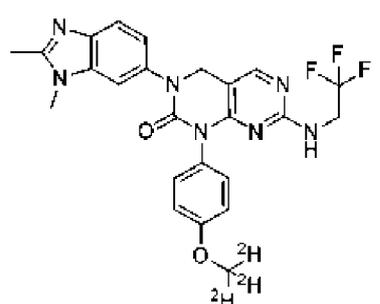
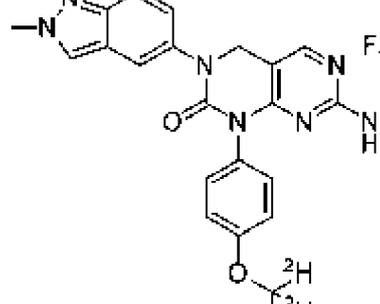
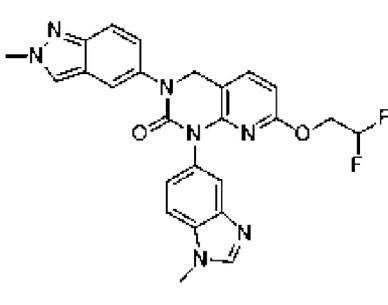
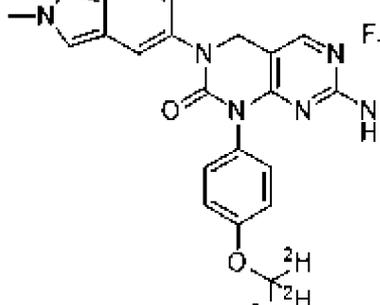
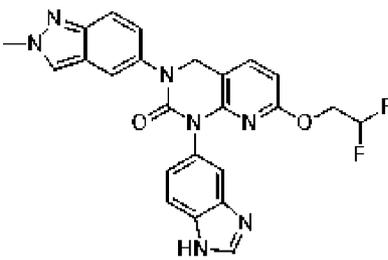
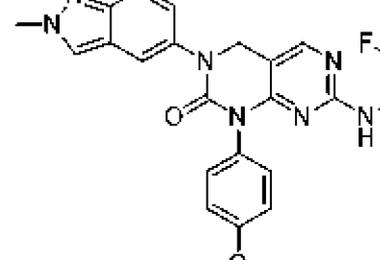
193		294	
194		295	

36. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбирают из приведенной ниже таблицы:

268		289	
284		290	
285		291	
287		292	

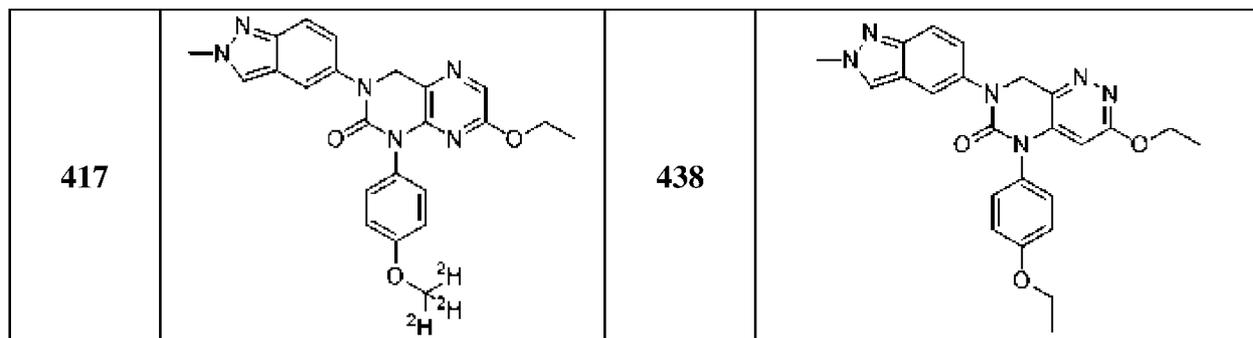
288		293	
-----	---	-----	--

36. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбирают из приведенной ниже таблицы:

Пример	Структура	Пример	Структура
401		419	
402		420	
403		421	
404		422	

405		423	
406		424	
407		425	
408		427	
409		429	

410		430	
411		431	
413		432	
414		433	
415		434	
416		435	



37. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбирают из приведенной ниже таблицы:

Пример	Структура	Пример	Структура
408		436	
428		437	

38. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-37, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

39. Способ лечения рака у страдающего им субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения-ингибитора MAT2A или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-37.

40. Способ по п.39, где рак представляет собой рак с удаленным МТАР.

41. Способ по п.39 или п.40, где рак выбирают из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, карциномы прямой кишки, карциномы толстой кишки, семейной аденоматозной полипозной карциномы и наследственного неполипозного колоректального рака, карциномы пищевода, карциномы губ, карциномы гортани, карциномы гипофаринкса, карциномы языка, карциномы слюнной железы, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, карциномы почки, карциномы паренхимы почки, карциномы яичников, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, хориокарциномы, карциномы поджелудочной железы, карциномы

предстательной железы, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы молочной железы, карциномы мочевыводящих путей, меланомы, опухолей головного мозга, лимфомы, рака головы и шеи, острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфобластного лейкоза (CLL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, множественной миеломы, базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы хориоидеи, семиномы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмоцитомы.

42. Способ по п.39 или п.40, где рак выбирают из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, рака легкого, желудочного рака, рака пищевода, карциномы мочевого пузыря, рака мозга, рака головы и шеи, меланомы и рака молочной железы.

43. Способ по п.42, где рак представляет собой рак легкого, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого.

44. Способ по п.42, где рак представляет собой опухоль головного мозга, выбранную из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы.

45. Способ по п.42, где рак представляет собой тройной негативный рак молочной железы (TNBC).

46. Способ по п.42, где рак представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из лимфомы из мантийных клеток, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых.

47. Способ лечения рака у страдающего им субъекта, где рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии гена метилтгидроадеозинфосфорилазы (MTAR), отсутствием гена MTAR или сниженной функцией белка MTAR по сравнению с раком, при котором ген или белок MTAR присутствует и/или полностью функционирует, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-37.

48. Соединение по любому из пп.1-37 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака у страдающего им субъекта.

49. Соединение по п.48 или его фармацевтически приемлемая соль, где рак представляет собой рак с удаленным MTAR.

50. Соединение по п.48 или п.49 или его фармацевтически приемлемая соль, где рак выбирают из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, карциномы прямой кишки, карциномы толстой кишки, семейной аденоматозной полипозной карциномы и

наследственного неполипозного колоректального рака, карциномы пищевода, карциномы губ, карциномы гортани, карциномы гипофаринкса, карциномы языка, карциномы слюнной железы, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, карциномы почки, карциномы паренхимы почки, карциномы яичников, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, хориокарциномы, карциномы поджелудочной железы, карциномы предстательной железы, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы молочной железы, карциномы мочевыводящих путей, меланомы, опухолей головного мозга, лимфомы, рака головы и шеи, острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфобластного лейкоза (CLL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, множественной миеломы, базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы хориоидеи, семиномы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмоцитомы.

51. Соединение по п.48 или п.49 или его фармацевтически приемлемая соль, где рак выбирают из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, рака легкого, желудочного рака, рака пищевода, карциномы мочевого пузыря, рака мозга, рака головы и шеи, меланомы и рака молочной железы.

52. Соединение по п.51 или его фармацевтически приемлемая соль, где рак представляет собой рак легкого, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого.

53. Соединение по п.51 или его фармацевтически приемлемая соль, где рак представляет собой тройной негативный рак молочной железы (TNBC).

54. Соединение по п.51 или его фармацевтически приемлемая соль, где рак представляет собой опухоль головного мозга, выбранную из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы.

55. Соединение по п.51 или его фармацевтически приемлемая соль, где рак представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из лимфомы из мантийных клеток, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых.

56. Применение соединения по любому из пп.1-37 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения рака.

57. Применение по п.56 или его фармацевтически приемлемой соли, где рак представляет собой рак с удаленным МТАР.

58. Применение по п.56 или п.57 или его фармацевтически приемлемой соли, где рак выбирают из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, карциномы прямой кишки, карциномы толстой кишки, семейной аденоматозной полипозной карциномы и наследственного неполипозного колоректального рака, карциномы пищевода, карциномы губ, карциномы гортани, карциномы гипофаринкса, карциномы языка, карциномы слюнной железы, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, карциномы почки, карциномы паренхимы почки, карциномы яичников, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, хориокарциномы, карциномы поджелудочной железы, карциномы предстательной железы, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы молочной железы, карциномы мочевыводящих путей, меланомы, опухолей головного мозга, лимфомы, рака головы и шеи, острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфобластного лейкоза (CLL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, множественной миеломы, базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы хориоидеи, семиномы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмоцитомы.

59. Применение по п.56 или п.57 или его фармацевтически приемлемой соли, где рак выбирают из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, рака легкого, желудочного рака, рака пищевода, карциномы мочевого пузыря, рака мозга, рака головы и шеи, меланомы и рака молочной железы.

60. Применение по п.59 или его фармацевтически приемлемой соли, где рак представляет собой рак легкого, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого.

61. Применение по п.59 или его фармацевтически приемлемой соли, где рак представляет собой тройной негативный рак молочной железы (TNBC).

62. Применение по п.59 или его фармацевтически приемлемой соли, где рак представляет собой опухоль головного мозга, выбранную из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы.

63. Применение по п.59 или его фармацевтически приемлемой соли, где рак представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из лимфомы из мантийных клеток, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых.