

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041815

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.06

(21) Номер заявки
202092320

(22) Дата подачи заявки
2019.03.28

(51) Int. Cl. C07D 471/20 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОБИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ MAT2A И СПОСОБЫ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

(31) PCT/CN2018/081328

(32) 2018.03.30

(33) CN

(43) 2021.03.09

(86) PCT/US2019/024645

(87) WO 2019/191470 2019.10.03

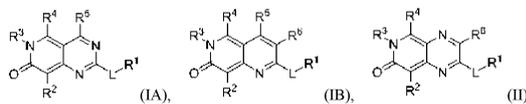
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

(72) Изобретатель:
Контитис Зинок Д., Ли Минцзун,
Лю Пэн, Медейрос Мэттью, Резник
Сэмьюэл К., Суй Чжихуа, Трэвинс
Джереми М., Поповичи-Мюллер
Джанета (US), Чжоу Шубао, Ма
Гуаннин (CN)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б. (RU)

(56) WO-A1-2016064960
WO-A1-2018045071
WO-A1-2018039972

(57) Изобретение относится к соединениям в соответствии с формулами (IA), (IB) или (II) и к их фармацевтически приемлемым солям. Также предложены способы применения этих соединений для лечения злокачественных опухолей, включая некоторые злокачественные опухоли, у которых делетирован ген, кодирующий метилтиоаденозин-фосфорилазу (MTAP).



B1

041815

041815 B1

Предпосылки создания изобретения

Метионаденозилтрансфераза (MAT), которая также известна как S-аденозилметионинсинтетаза, представляет собой клеточный фермент, который катализирует синтез S-аденозилметионина (SAM или AdoMet) из метионина и АТФ, причем катализ считается лимитирующей стадией цикла метионина. SAM является донором пропиламиногруппы при биосинтезе полиаминов, основным донором металльных групп для метилирования DNA, участвует в транскрипции генов и пролиферации клеток, а также в продуцировании вторичных метаболитов.

Два гена, обозначаемые как MAT1A и MAT2A, кодируют две различные каталитические изоформы MAT соответственно. Третий ген, MAT2B, кодирует регуляторную субъединицу MAT2A. MAT1A специфически экспрессируется в печени взрослых, тогда как MAT2A широко распространен. Поскольку изоформы MAT отличаются по кинетике катализа и регуляторным свойствам, клетки, экспрессирующие MAT1A, характеризуются значительно большим содержанием SAM, чем клетки, экспрессирующие MAT2A. Было обнаружено, что пониженный уровень метилирования промотора MAT2A и ацетилирование гистонов вызывают повышенную регуляцию экспрессии MAT2A.

При гепатоцеллюлярной карциноме (HCC) наблюдается отрицательная регуляция MAT1A и положительная регуляция MAT2A, что известно как переключение MAT1A:MAT2A. Переключение, сопровождаемое положительной регуляцией MAT2B, приводит к снижению содержания SAM, который обеспечивает лучший рост клеток гепатомы. Поскольку MAT2A играет ключевую роль в способствовании росту клеток гепатомы, он является мишенью для противоопухолевой терапии. Недавние исследования показали, что подавление экспрессии с использованием малой интерферирующей РНК существенно подавляет рост и вызывает апоптоз клеток гепатомы (см., например, T. Li et al., *J. Cancer* 7(10) (2016) 1317-1327).

Некоторые линии злокачественных опухолевых клеток, которые являются дефицитными по МТАР, особенно чувствительны к ингибированию MAT2A (Marjon et al. (*Cell Reports* 15(3) (2016) 574-587)). МТАР (метилтиоаденозинфосфориллаза) представляет собой широко экспрессируемый в нормальных тканях фермент, который катализирует преобразование метилтиоаденозина (МТА) в аденин и 5-метилтиорибозо-1-фосфат. Аденин используется для генерации аденозинмонофосфата, а 5-метилтиорибозо-1-фосфат преобразуется в метионин и формиаг. По причине этого пути использования, МТА может служить в качестве альтернативного источника пурина, когда синтез пурина de novo блокирован, например, антимаетаболитами, такими как L-аланозин.

MAT2A разрегулирован в других злокачественных опухолях, у которых делеция МТАР отсутствует, включая гепатоклеточную карциному и лейкоз (J. Cai et al., *Cancer Res.* 58 (1998) 1444-1450; T.S. Jani et al., *Cell. Res.* 19 (2009) 358-369)). Подавление экспрессии MAT2A посредством интерференции RNA приводит к антипролиферативным эффектам в различных моделях злокачественных опухолей (H. Chen et al., *Gastroenterology* 133 (2007) 207-218; Q. Liu et al. *Hepatology Res.* 37 (2007) 376-388).

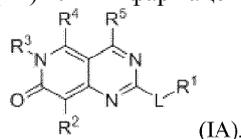
У многих злокачественных клеток человека и мыши утрачена активность МТАР. Дефицит МТАР обнаружен не только в клетках культуры тканей, но также присутствует при первичных лейкозах, глиомах, меланомах, злокачественных опухолях поджелудочной железы, немелкоклеточных видах рака легкого (NSCLC), злокачественных опухолях мочевого пузыря, астроцитомах, остеосаркомах, злокачественных опухолях головы и шеи, миксоидных хондросаркомах, злокачественных опухолях яичника, злокачественных опухолях эндометрия, злокачественных опухолях молочной железы, саркомах мягких тканей, неходжкинской лимфоме и мезотелиомах. Ген, кодирующий МТАР человека, экспрессируется в области 9p21 хромосомы 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.

Транскрипт p16INK4A может быть альтернативно сплайсирован в альтернативной рамке считывания (ARF) с получением транскрипта, кодирующего p14ARF. p14ARF связывается с MDM2 и предотвращает деградацию p53 (Pomerantz et al. (1998) *Cell* 92:713-723). Область 9p21 хромосомы представляет интерес, поскольку она часто гомозиготно делетирована при целом ряде злокачественных опухолей, включая лейкозы, NSCLC, злокачественные опухоли поджелудочной железы, глиомы, меланомы и мезотелиомы. Делеции часто инактивируют более одного гена. Например, в документе Cairns et al. ((1995) *Nat. Gen.* 11:210-212) сообщалось, что после изучения более 500 первичных опухолей, почти все делеции, идентифицированные в таких опухолях, включали в себя область размером 170 т.п.н., содержащую МТАР, p14ARF и p16INK4A. В документе Carson et al. (WO 99/67634) сообщалось, что существует корреляция между стадией развития опухоли и утратой гомозиготности гена, кодирующего МТАР, и гена, кодирующего p16. Например, сообщалось, что делеция гена МТАР, но не p16INK4A, свидетельствует о нахождении злокачественной опухоли на ранней стадии развития, тогда как делеция генов, кодирующих p16 и МТАР, свидетельствует о нахождении злокачественной опухоли на более поздней стадии развития опухоли. У некоторых пациентов с остеосаркомой ген МТАР присутствовал при постановке диагноза, но был делетирован в более поздний момент времени (Garcia-Castellano et al., *Clin. Cancer Res.* 8(3) 2002 782-787).

Краткое изложение сущности изобретения

Изобретение относится к соединениям, которые ингибируют МАТ2А. Соединения и их фармацевтические композиции применимы в способах лечения различных злокачественных опухолей, включая опухоли, невосприимчивые к стандартным способам лечения, таким как хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия и гормонотерапия.

Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с формулой (IA) или их фармацевтически приемлемым солям:



В формуле (IA) L представляет собой O, S, NR или связь; и R представляет собой H или C₁-C₆-алкил.

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-карбоциклила, где любой алкил в R¹ является неразветвленным или разветвленным, и R¹ необязательно замещен 1-6 галогенами.

В качестве альтернативы, если L представляет собой NR, то R и R¹ в сочетании с L представляют собой 3-6-членный гетероциклоалкил, где 1-4 атомов кольца независимо выбраны из N, O и S.

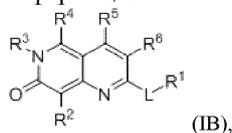
R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S, и 3-14-членного гетероциклоалкила, где 1-4 атомов гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S. R² и R³ независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, которые выбраны из группы, состоящей из R^A, OR^A и галогена.

R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₆-алкила.

R^A выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, -C₃-C₁₄-карбоциклила, 3-14-членного гетероциклоалкила, где 1-4 атомов гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S, и 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S.

Каждый алкильный или алкоксильный фрагмент в составе R^A необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена и S(O)_{0,2}-(C₁-C₆-алкил).

Согласно дополнительным вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с формулой (IB) или их фармацевтически приемлемым солям:



где L представляет собой O, S, NR или связь;

R представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-карбоциклила, где любой алкил в R¹ является неразветвленным или разветвленным, и

R¹ необязательно замещен 1-6 галогенами;

или если L представляет собой NR, то R и R¹ в сочетании с L представляют собой 3-6-членный гетероциклоалкил, где 1-4 атомов кольца независимо выбраны из N, O и S;

R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S, и 3-14-членного гетероциклоалкила, где 1-4 атомов гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S,

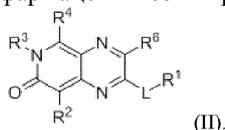
где R² и R³ независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, которые выбраны из группы, состоящей из R^A, OR^A, NR^AR^B и галогена;

R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₆-алкила;

R^A и R^B независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, -C₃-C₁₄-карбоциклила и 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S.

Каждый алкильный или алкоксильный фрагмент в составе R^A необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена и -S(O)_{0,2}-(C₁-C₆-алкил).

Согласно дополнительным вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с формулой II или их фармацевтически приемлемым солям:



В формуле (II) L представляет собой O, S, NR или связь; и R представляет собой H или C₁-C₆-алкил. R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-карбоциклила, где любой алкил в R¹ явля-

ется неразветвленным или разветвленным, и R^1 необязательно замещен 1-6 галогенами.

В качестве альтернативы, согласно некоторым вариантам осуществления, если L представляет собой NR, то R и R^1 в сочетании с L представляют собой 3-6-членный гетероциклоалкил, где 1-4 атомов кольца независимо выбраны из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими R^A .

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S, и 3-14-членного гетероциклоалкила, где 1-4 атомов гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S, где R^2 и R^3 независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, которые выбраны из группы, состоящей из R^A , OR^A , галогена.

Оба R^4 и R^6 представляют собой H.

R^A выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси.

Каждый алкильный и алкоксильный фрагмент в составе R^A необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена.

Соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), или их фармацевтически приемлемые соли, могут входить в состав фармацевтической композиции, содержащей также фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть использованы для ингибирования синтеза SAM в клетке, включающему приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть использованы для ингибирования синтеза SAM у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли.

Еще один вариант осуществления представляет собой способ лечения злокачественной опухоли у страдающего опухолью субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления, злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль с делецией MTPAR (метилтиоаденозинфосфорилаза).

Согласно некоторому варианту осуществления, также предложен способ лечения злокачественной опухоли у страдающего опухолью субъекта, где злокачественная опухоль характеризуется снижением или отсутствием экспрессии гена MTPAR, или ослабленной или отсутствующей функцией белка MTPAR, по сравнению со злокачественными опухолями, в которых ген или белок MTPAR присутствует и/или полностью функционирует, или по сравнению со злокачественными опухолями с геном MTPAR дикого типа, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления, необязательно в сочетании с любым другим описанным в настоящем документе вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (IA), (IB) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли, используемым для ингибирования синтеза SAM в клетке. В качестве альтернативы, согласно некоторым вариантам осуществления, необязательно в сочетании с любым другим описанным в настоящем документе вариантом осуществления, соединение применимо для ингибирования у субъекта синтеза SAM. Другой вариант осуществления, необязательно в сочетании с любым другим описанным в настоящем документе вариантом осуществления, относится к использованию соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли, при производстве лекарственного средства для ингибирования у субъекта синтеза SAM.

Еще один вариант осуществления, необязательно в сочетании с любым другим описанным в настоящем документе вариантом осуществления, относится к соединению формулы (IA), (IB) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли, используемым для лечения злокачественной опухоли у страдающего опухолью субъекта. Один вариант осуществления, необязательно в сочетании с любым другим описанным в настоящем документе вариантом осуществления, представляет собой использование соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли, при производстве лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли у страдающего опухолью субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления, злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль с делецией MTPAR, или характеризуется снижением или отсутствием экспрессии гена MTPAR, или ослабленной функцией белка MTPAR, по сравнению со злокачественными опухолями с экспрессией или функцией полностью функционального гена MTPAR или со злокачественными опухолями с функцией полностью функционального белка MTPAR.

Подробное описание изобретения

Соединения, описанные в настоящем документе, являются ингибиторами МАР2А. Поэтому, настоящее изобретение относится к таким соединениям, характеризующимся структурой в соответствии с формулой (IA), (IB) или формулой (II), а также к содержащим их фармацевтическим композициям. Соединения и композиции, раскрытые в настоящем документе, применимы для лечения злокачественных опухолей. Некоторые злокачественные опухоли включают в себя различные злокачественные опухоли с делецией МТАР, т.е. злокачественные опухоли, характеризующиеся отсутствием или делецией гена МТАР.

Определения.

"Алкил" относится к неразветвленным, разветвленным или циклическим углеводородным группам, например, "циклоалкилу", содержащим от 1 приблизительно до 20 атомов углерода. Например, алкил может содержать от 1 до 10 атомов углерода или 1-6 атомов углерода. Иллюстративный алкил включает в себя неразветвленные алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил, и т.п., а также включает в себя разветвленные изомеры неразветвленных алкильных групп, 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 в себя первичные алкильные группы, вторичные алкильные группы и третичные алкильные группы. Алкильная группа может быть незамещенной или может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, описанными ниже в настоящем документе.

Выражение "замещенный алкил" относится к алкилу, замещенному по одному или нескольким положениям, например, по 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6 положениям, чьи заместители присоединены к любому доступному атому с получением стабильного соединения путем замещения, описанного в настоящем документе. "Необязательно замещенный алкил" относится к алкилу или замещенному алкилу.

Каждый из терминов "галоген", "галогенид" или "галогено" относится к F, Cl, Br или I.

Термин "алкенил" относится к неразветвленным, разветвленным или циклическим углеводородным группам, например "циклоалкенилу", содержащим от 2 приблизительно до 20 атомов углерода и содержащим 1-3, 1-2 или по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Термин "циклоалкенил" более определенно относится к алкенилу, такому как C_3 - C_6 -циклоалкенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, описанными ниже в настоящем документе.

"Замещенный алкенил" относится к алкенилу, замещенному по 1 или нескольким, например по 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6, положениям, чьи заместители присоединены к любому доступному атому с получением стабильного соединения путем замещения, описанного в настоящем документе. "Необязательно замещенный алкенил" относится к алкенилу или замещенному алкенилу.

"Алкин" или "алкинил" относится к неразветвленному или разветвленному ненасыщенному углеводороду, содержащему указанное число атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Примеры (C_2 - C_8)алкинильной группы включают в себя 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 может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, описанными ниже в настоящем документе.

"Замещенный алкинил" относится к алкинилу, замещенному по 1 или нескольким, например по 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6, положениям, чьи заместители присоединены к любому доступному атому с получением стабильного соединения путем замещения, описанного в настоящем документе. "Необязательно замещенный алкенил" относится к алкинилу или замещенному алкинилу.

Термин "алкокси" относится к О-алкильной группе, содержащей указанное число атомов углерода. Например, (C_1 - C_6)алкоксигруппа включает в себя -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.

Термин "карбоцикл" относится к моноциклической, бициклической, трициклической или полициклической 3-14-членной кольцевой системе, которая либо является насыщенной, как "циклоалкил", либо ненасыщенной, как "циклоалкенил". Карбоцикл может быть присоединен по любому атому. Например, карбоцикл также предусматривает конденсированные кольца, в которых карбоцикл, например, конденсирован с арильным или гетероарильным кольцом, определенным в настоящем документе. Иллюстративные примеры карбоцикла включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, фенил, нафтил, антрацил, бензофуранил и бензотиофенил. Карбоциклильная группа может быть незамещенной или может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, описанными ниже в настоящем документе.

"Замещенный карбоцикл" относится к карбоциклилу, замещенному по 1 или нескольким, напри-

мер по 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6, положениям, чьи заместители присоединены к любому доступному атому с получением стабильного соединения путем замещения, описанного в настоящем документе. "Необязательно замещенный карбоцикллил" относится к карбоциклилу или замещенному карбоциклилу.

"Арил", используемый отдельно или как часть другого термина, означает карбоциклическую ароматическую группу, конденсированную или неконденсированную, содержащую указанное число атомов углерода, или до 14 атомов углерода в случае, когда число не указано, как в случае C₆-C₁₄-арила. Конкретные арильные группы представляют собой фенил, нафтил, бифенил, фенантренил, нафтаценил, и т.п. (см. например, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13th ed. Таблица 7-2 [1985]). Конкретный арил представляет собой фенил. "Арил" также включает в себя ароматические кольцевые системы, которые необязательно конденсированы с карбоциклическим кольцом, определенным в настоящем документе. Арильная группа может быть незамещенной или может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, описанными ниже в настоящем документе.

"Замещенный арил" представляет собой арил, который независимо замещен одним или несколькими заместителями, присоединенными к любому доступному атому с получением стабильного соединения, где заместители описаны в настоящем документе. "Необязательно замещенный арил" относится к арилу или замещенному арилу.

Термин "гетероатом" относится к N, O и S. Раскрытые соединения, которые содержат атомы N или S, могут быть необязательно окислены до соответствующих N-оксидов, сульфоксидов или сульфоновых соединений.

"Гетероарил", отдельно в сочетании с любым другим фрагментом, описанным в настоящем документе, относится к моноциклической ароматической кольцевой структуре, содержащей 5-10, например 5 или 6, кольцевых атомов, или бициклической ароматической группе, содержащей 8-10 атомов, содержащей один или несколько, например 1-4, 1-3 или 1-2, гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из O, S и N. Предполагается, что гетероарил также включает в себя окисленные формы S или N, такие как сульфинил, сульфонил и N-оксид третичного кольцевого атома азота. Атом углерода или гетероатом представляет собой место присоединения гетероарильной кольцевой структуры, в результате чего формируется устойчивое соединение. Примеры гетероарильных групп включают в себя без ограничения пиридинил, пиридазинил, пиазинил, хиноксалил, индолизинил, бензо[b]тиенил, хиназолинил, пуринил, индолил, хинолинил, пиримидинил, пирролил, пиазолил, оксазолил, тиазолил, тиенил, изоксазолил, оксатиадиазолил, изотиазолил, тетразолил, имидазолил, триазолил, фуранил, бензофурил и индолил. Гетероарильная группа может быть незамещенной или может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, описанными ниже в настоящем документе.

"Замещенный гетероарил" представляет собой гетероарил, который независимо замещен, если не указано иное, одним или несколькими, например, 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3, заместителями, также 1 заместителем, присоединенными к любому доступному атому с получением стабильного соединения, где заместители описаны в настоящем документе. "Необязательно замещенный арил" относится к гетероарилилу или замещенному гетероарилилу.

"Гетероциклоалкил" означает насыщенную или ненасыщенную неароматическую моноциклическую, бициклическую, трициклическую или полициклическую кольцевую систему, которая содержит от 3 до 14, например, 3-6, атомов, где от 1 до 3 атомов углерода в кольце, заменены гетероатомами O, S или N. Гетероциклоалкил необязательно конденсирован с арилом или гетероарилом с 5-6 кольцевыми атомами и включает в себя окисленные формы S или N, такие как сульфинил, сульфонил и N-оксид третичного кольцевого атома азота. Точка присоединения гетероциклоалкильного кольца находится на атоме углерода или гетероатоме, в результате чего формируется устойчивое кольцо. Примеры гетероциклоалкильных групп включают в себя без ограничения морфолино, тетрагидрофуранил, дигидропиридинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, дигидробензофурил и дигидроиндолил.

Гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной или может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, описанными ниже в настоящем документе.

"Необязательно замещенный гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкил, который замещен 1-3 заместителями, например, 1, 2 или 3 заместителями, присоединенными к любому доступному атому с получением стабильного соединения, где заместители описаны в настоящем документе.

Термин "нитрил" или "циано" могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к группе -CN, которая связана с атомом углерода гетероарильного кольца, арильного кольца и гетероциклоалкильного кольца.

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.

"Гидроксил" или "гидроксн" относится к группе -OH.

Заместитель -CO₂H может быть заменен биоизостерными заменами, такими как

включает в себя фармацевтически приемлемую соль соединения. По аналогии, соединение формулы I или формулы II включает в себя фармацевтически приемлемую соль таутомера соединения.

В настоящем описании, "фармацевтически приемлемая соль" представляет собой фармацевтически приемлемую соль добавления органической или неорганической кислоты или основания к соединению согласно настоящему раскрытию. Иллюстративные фармацевтически приемлемые соли включают в себя, например, соли щелочных металлов, соли щелочно-земельных металлов, соли аммония, растворимые в воде и нерастворимые в воде соли, такие как ацетатные, амсонатные (4,4-диаминотилбен-2,2-дисульфатные), бензолсульфонатные, бензоатные, бикарбонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, бутиратные, кальциевые, кальцийэдетатные, камзилатные, карбонатные, хлоридные, цитратные, клавиариатные, дигидрохлоридные, эдетатные, эдизилатные, эстолатные, эзилатные, фьюнарнатные, глюцепатные, глюконатные, глутаматные, гликоллиларсанилатные, гексафторфосфатные, гексилрезорцинатные, гидрабаминные, гидробромидные, гидрохлоридные, гидроксинафтоатные, йодидные, изотионатные, лактатные, лактобионатные, лауратные, малатные, малеатные, манделатные, мезилатные, метилбромидные, метилнитратные, метилсульфатные, мукатные, напсилатные, нитратные соли, N-метилглюкаминаммониевая соль, 3-гидрокси-2-нафтоатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоатные, эйнбонатные), пантотенатные, фосфатные/дифосфатные, пикратные, полигалактуронатные, пропионатные, пара-толуолсульфонатные, салицилатные, стеаратные, субацетатные, сукцинатные, сульфатные, сульфосалицилатные, сураматные, таннатные, тартратные, теоклатные, тозилатные, триэтиодидные и валератные соли. Фармацевтически приемлемая соль может содержать более одного заряженного атома в своей структуре. В этой связи, фармацевтически приемлемая соль может содержать множественные противоионы. Поэтому, фармацевтически приемлемая соль может содержать один или несколько заряженных атомов и/или и один или несколько противоионов.

Термины "лечить", "проведение лечения" и "лечение" относятся к ослаблению тяжести или устранению заболевания или симптомов, ассоциированных с заболеванием. Согласно определенным вариантам осуществления, такие термины относятся к минимизации распространения или ухудшения заболевания в результате введения одного или нескольких профилактических или терапевтических средств пациенту или субъекту с таким заболеванием.

Термины "предупредить", "проведение профилактики" и "профилактика" относятся к предупреждению начала, рецидива или распространения заболевания у пациента или субъекта в результате введения профилактического или терапевтического средства.

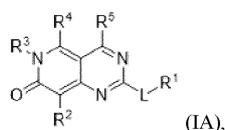
Термин "эффективное количество" относится к количеству соединения согласно настоящему раскрытию или другого активного ингредиента, достаточному для обеспечения терапевтического или профилактического эффекта при лечении или профилактике заболевания или для отсрочки или минимизации симптомов, ассоциированных с заболеванием. Кроме того, применительно к соединению согласно настоящему раскрытию терапевтически эффективное количество означает количество терапевтического агента в отдельности или в сочетании с другими видами лечения, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении или профилактике заболевания. Используемый применительно к соединению согласно настоящему раскрытию термин может охватывать количество, которое улучшает лечение целиком, ослабляет или предупреждает симптомы или причины заболевания, или усиливает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства или действует синергично с ним.

"Пациент" или "субъект" включает в себя животное, такое как человек, корова, лошадь, овца, ягненок, свинья, цыпленок, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка. Согласно некоторым вариантам осуществления, животное представляет собой млекопитающее, такое как не относящееся к приматам животное или примат (например, обезьяна или человек). В настоящем раскрытии, термины "пациент" и "субъект" используются взаимозаменяемо. Согласно одному варианту осуществления пациент или субъект представляет собой человека, и согласно другим вариантам осуществления пациент или субъект представляет собой младенца, ребенка, подростка или взрослого человека.

"Ингибитор" означает соединение, которое предупреждает или сокращает количество синтезируемого SAM. Согласно некоторому варианту осуществления, ингибитор связывается с MAT2A.

Соединения

Как в общем описано выше, настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с формулой (IA)



где L представляет собой O, S, NR или связь;

R представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-карбоциклила, где любой алкил в R¹ является неразветвленным или разветвленным, и

R¹ необязательно замещен 1-6 галогенами;

или если L представляет собой NR, то R и R¹ в сочетании с L представляют собой 3-6-членный гетероциклоалкил, где 1-4 атомов кольца независимо выбраны из N, O и S;

R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S, и 3-14-членного гетероциклоалкила, где 1-4 атомов гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S,

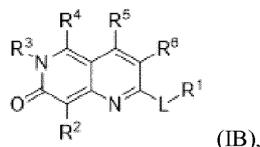
где R² и R³ независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, которые выбраны из группы, состоящей из R^A, OR^A и галогена;

R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₆-алкила;

R^A выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, -C₃-C₁₄-карбоциклила, 3-14-членного гетероциклоалкила, где 1-4 атомов гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S, и 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

где каждый алкильный или алкоксильный фрагмент в составе R^A необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена и -S(O)_{0,2}-(C₁-C₆-алкил).

В качестве альтернативы, настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с формулой (IB)



где L представляет собой O, S, NR или связь;

R представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-карбоциклила, где любой алкил в R¹ является неразветвленным или разветвленным, и

R¹ необязательно замещен 1-6 галогенами;

или если L представляет собой NR, то R и R¹ в сочетании с L представляют собой 3-6-членный гетероциклоалкил, где 1-4 атомов кольца независимо выбраны из N, O и S;

R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S, и 3-14-членного гетероциклоалкила, где 1-4 атомов гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S,

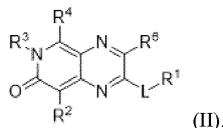
где R² и R³ независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, которые выбраны из группы, состоящей из R^A, OR^A, NR^AR^B и галогена;

R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₆-алкила;

R^A и R^B независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, -C₃-C₁₄-карбоциклила и 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

где каждый алкильный или алкоксильный фрагмент в составе R^A необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена и -S(O)_{0,2}-(C₁-C₆-алкил).

Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (II) и их фармацевтически приемлемым солям:



В формуле II, L представляет собой O, S, NR или связь; и R представляет собой H или C₁-C₆-алкил.

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-карбоциклила, где любой алкил в R¹ является неразветвленным или разветвленным, и R¹ необязательно замещен 1-6 галогенами.

В качестве альтернативы, согласно некоторым вариантам осуществления, если L представляет собой NR, то R и R¹ в сочетании с L представляют собой 3-6-членный гетероциклоалкил, где 1-4 атомов кольца независимо выбраны из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими R^A.

R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S, и 3-14-членного гетероциклоалкила, где 1-4 атомов гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S, где R² и R³ независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, которые выбраны из группы, состоящей из R^A, OR^A, галогена.

Оба R⁴ и R⁶ представляют собой H.

R^A и R^B независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси.

Каждый алкильный и алкоксильный фрагмент в составе R^A необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена.

В соединениях формулы (IA), (IB) или формулы (II), необязательно в сочетании с другим вариантом осуществления, каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ (при наличии) может представлять собой H. В качестве аль-

тернативы, согласно различным вариантам осуществления, один из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой Н. Например, R^4 представляет собой Н. Другим вариантом осуществления предусмотрено, что R^5 представляет собой Н. Согласно еще одному другому варианту осуществления, R^6 представляет собой Н. Согласно дополнительным вариантам осуществления, любые два из R^4 , R^5 и R^6 представляют собой Н. Например, R^4 и R^5 представляют собой Н; R^4 и R^6 представляют собой Н; или R^5 и R^6 представляют собой Н.

Согласно другим вариантам осуществления, в некоторых соединениях R^2 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил. Например, R^2 представляет собой C_6 - C_{10} -арил, такой как фенил.

Согласно другому варианту осуществления, в других соединениях R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, который содержит N в качестве единственного гетероатома в кольце. Так, например, R^2 представляет собой пиридил.

Согласно различным вариантам осуществления, R^3 представляет собой 3-14-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил. Примеры включают в себя соединения, в которых R^3 представляет собой C_3 - C_{10} -гетероарил, содержащий только 2 атома кольца в виде гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Таким образом, иллюстративные гетероарильные группы включают в себя бензотриазолил, бензоизотриазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиридинонил, бензимидазолил, бензотриазолил, индазолил, хиноксалинил, хинолинил, хиназолинил, имидазопиридинил, пиразолопиридинил, циннолинил, изоксазолил, пиразолил, бензофуранил, дигидробензофуранил и тетрагидробензодиоксилил.

Другие варианты осуществления, необязательно в сочетании с любым другим описанным в настоящем документе вариантом осуществления, относятся к соединению, в котором L представляет собой O или NR. В указанных вариантах осуществления, R^1 может представлять собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -карбоцикл. Например, R^1 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, который необязательно замещен 1-3 F.

Согласно различным вариантам осуществления, необязательно в сочетании с любым другим вариантом осуществления, R^3 представляет собой C_6 - C_{10} -арил.

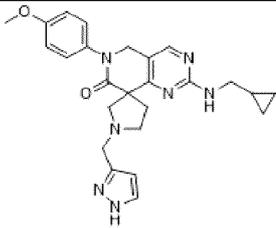
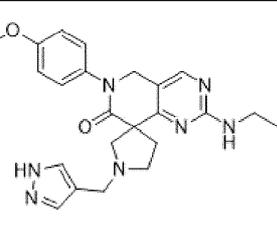
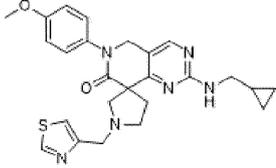
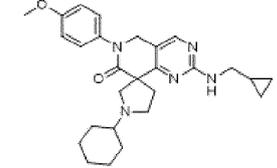
Дополнительные варианты осуществления относятся к соединению формулы (IA), (IB) или формулы (II), в котором L представляет собой O или NR. Необязательно в сочетании с указанным вариантом осуществления, предусмотрены варианты осуществления, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -карбоцикл. Согласно другим вариантам осуществления, R^1 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, который необязательно замещен 1-3 F.

Согласно различным вариантам осуществления, другими соединениями являются соединения, в которых L представляет собой O или NR, и R представляет собой Н; R^1 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, который необязательно замещен 1-3 F; R^2 представляет собой 3-14-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где 1 атом кольца представляет собой N, или C_6 - C_{10} -арил; R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, в котором 1-3 атомов кольца независимо выбраны из N, O и S; и каждый из R^4 , R^5 и R^6 (при наличии) представляет собой Н.

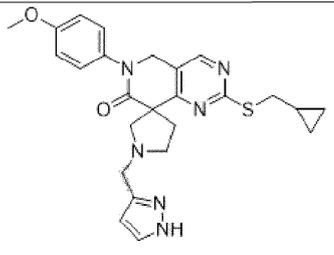
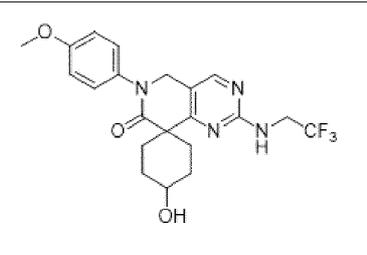
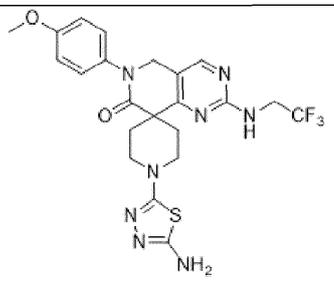
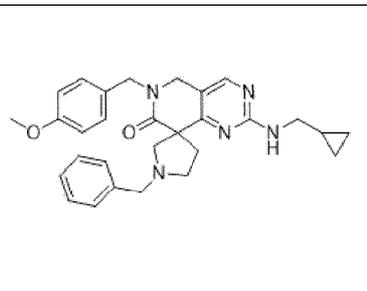
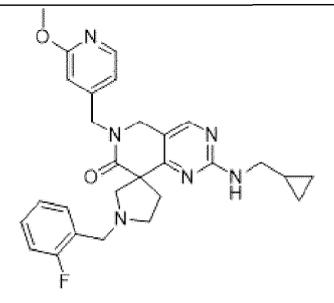
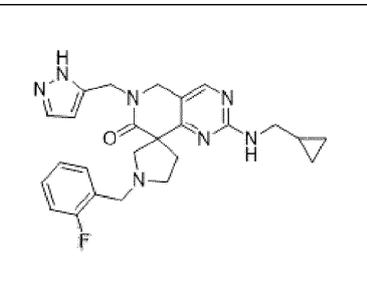
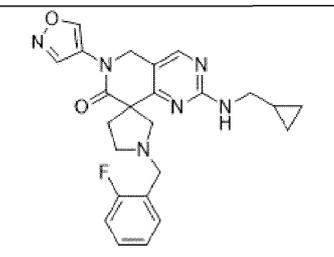
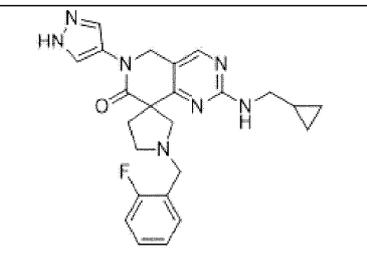
Согласно различным вариантам осуществления, необязательно в сочетании с любым другим вариантом осуществления, L представляет собой NR. Например, согласно некоторым вариантам осуществления, L представляет собой NH.

Согласно различным вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к конкретным иллюстративным примерам спироконденсированных соединений, представленным ниже в табл. 1.

Таблица 1

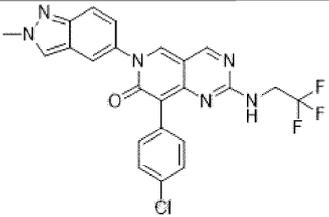
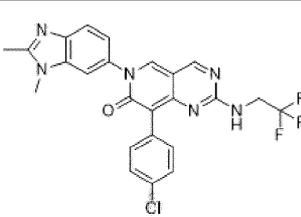
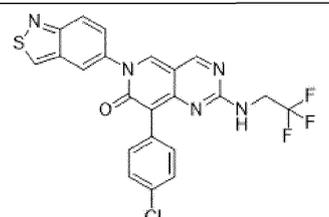
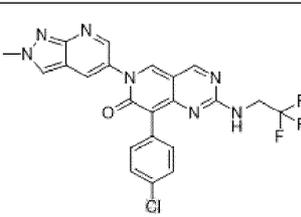
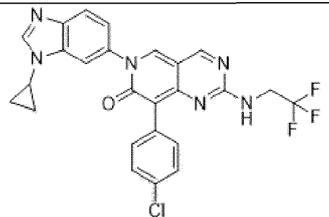
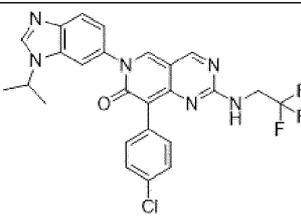
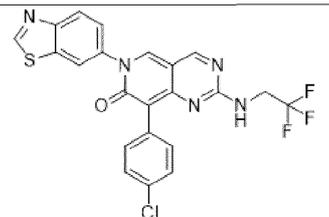
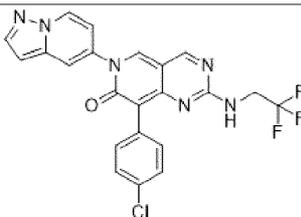
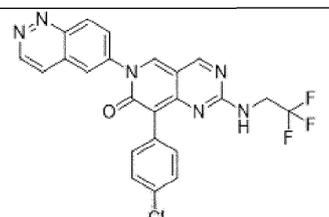
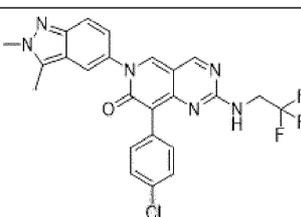
101		102	
103		104	

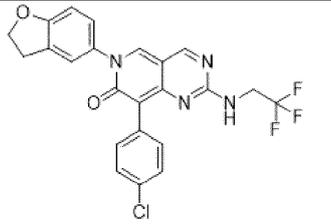
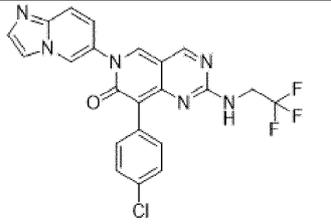
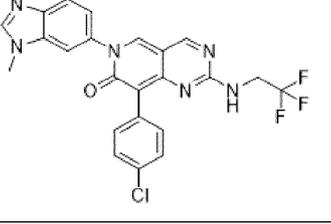
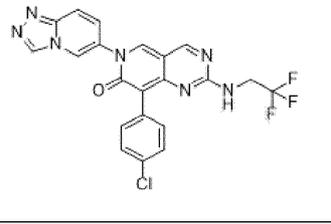
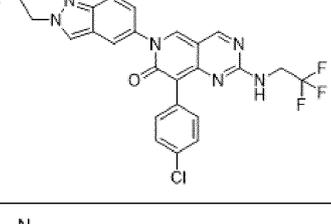
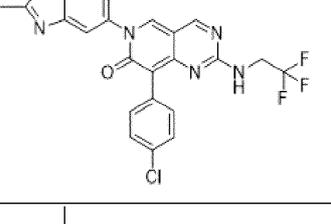
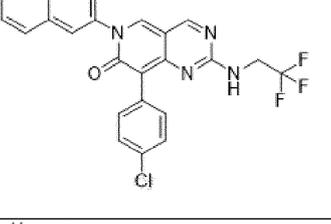
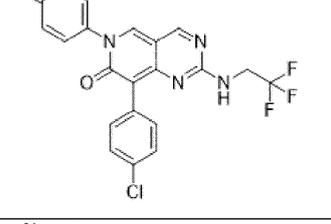
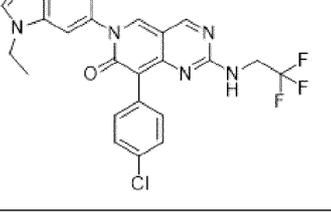
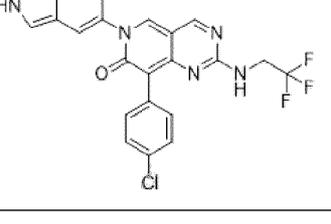
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

115		116	
117		118	
119		120	
121		122	

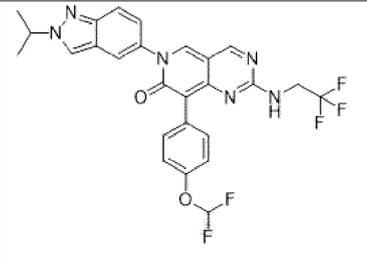
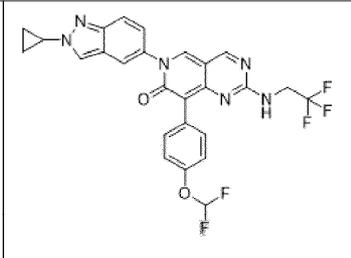
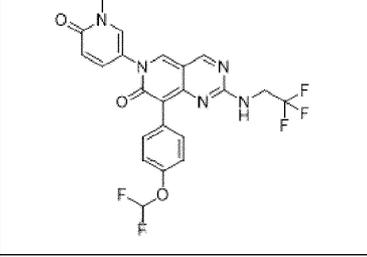
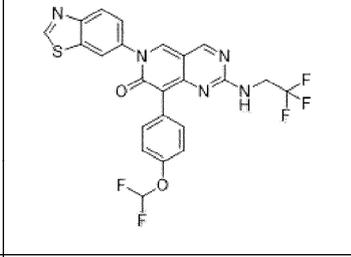
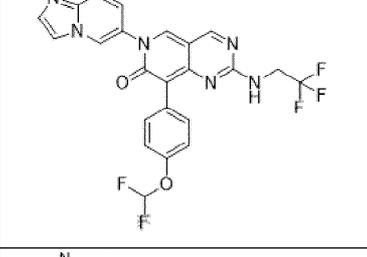
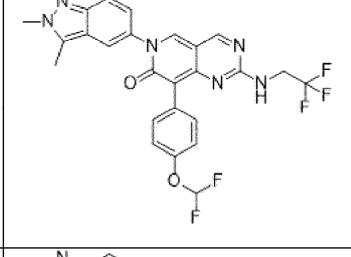
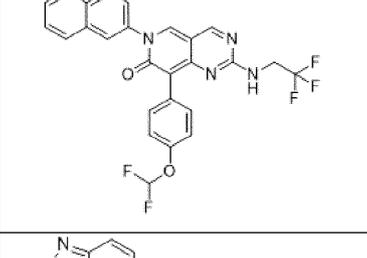
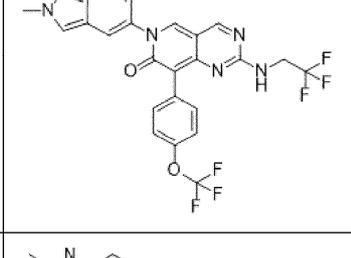
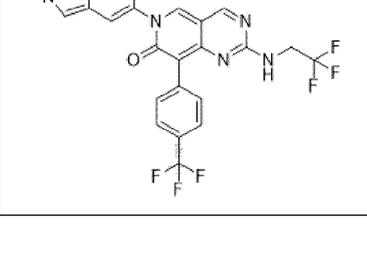
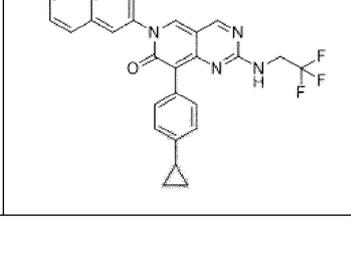
Настоящее изобретение относится к дополнительным конкретным иллюстративным примерам соединений формулы (IA) или (IB), представленным ниже в табл. 2.

Таблица 2

123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

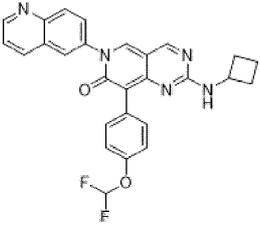
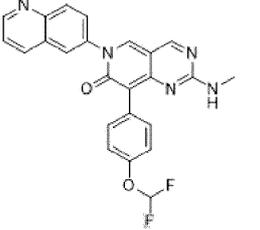
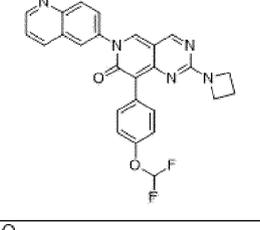
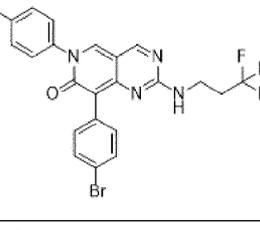
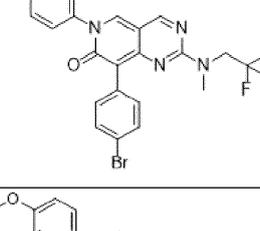
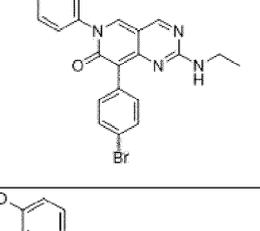
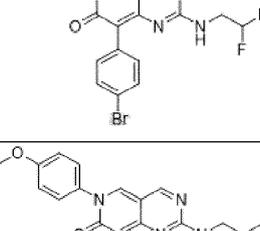
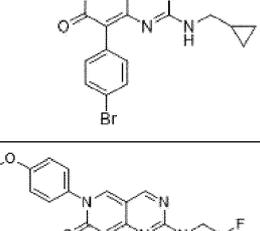
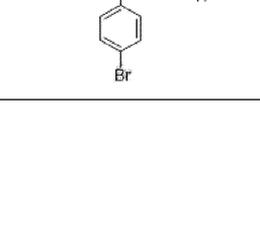
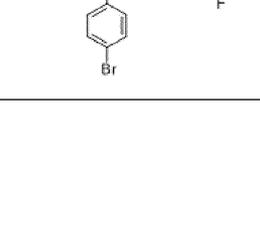
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	

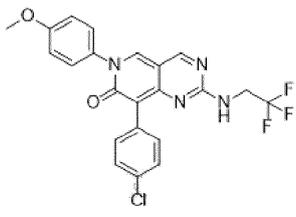
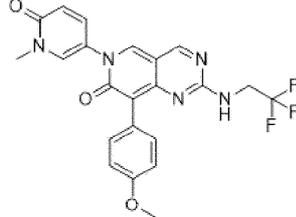
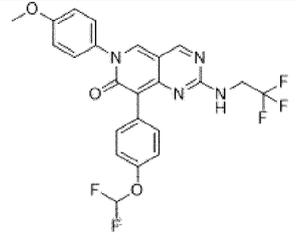
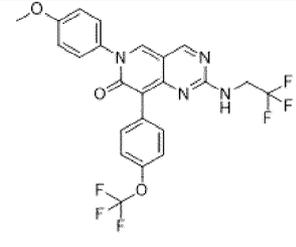
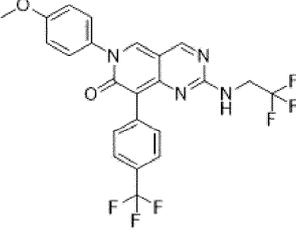
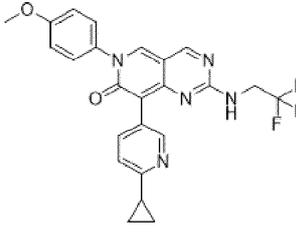
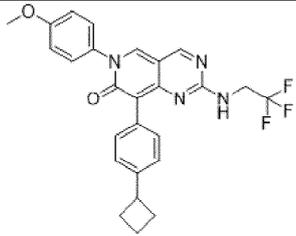
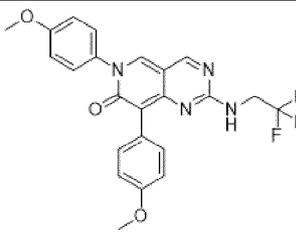
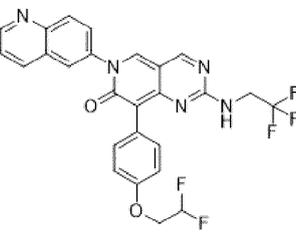
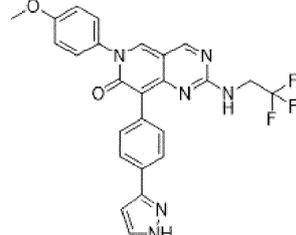
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

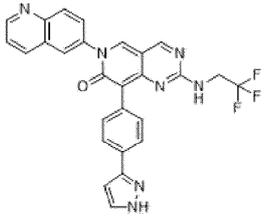
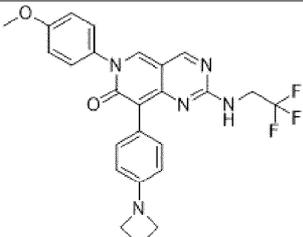
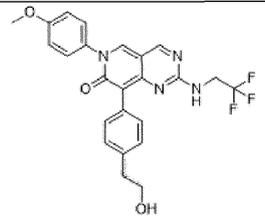
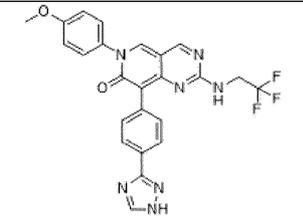
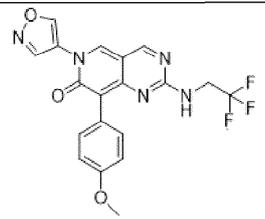
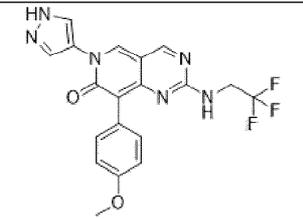
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

173	<chem>C1CN2C(=O)N(C1)c3cc(Cl)ccc3N2C4CC4</chem>	174	<chem>C1CN2C(=O)N(C1)c3ccc(OC(F)F)cc3N2C4CC4</chem>
175	<chem>CC1CN2C(=O)N(C1)c3ccc(OC(F)F)cc3N2NCC(F)(F)F</chem>	176	<chem>CC1CN2C(=O)N(C1)c3ccc(OC)cc3N2NCC(F)(F)F</chem>
177	<chem>CC1CN2C(=O)N(C1)c3ccc(OC)cc3N2NCC(F)(F)F</chem>	178	<chem>CC1CN2C(=O)N(C1)c3ccc(OC(F)F)cc3N2NCC(F)(F)F</chem>
179	<chem>C1CN2C(=O)N(C1)c3ccc(OC(F)F)cc3N2C4CC4</chem>	180	<chem>CC1CN2C(=O)N(C1)c3ccc(Br)cc3N2NCC(F)(F)F</chem>
181	<chem>CC1CN2C(=O)N(C1)c3ccc(OC)cc3N2NCC(F)(F)F</chem>	182	<chem>CC(C)N1C2=CN(C2)C(=O)N(C1)c3ccc(OC(F)F)cc3</chem>

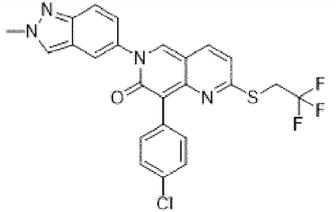
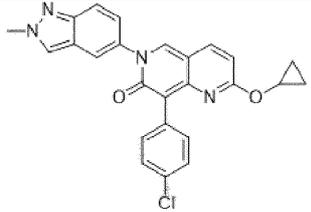
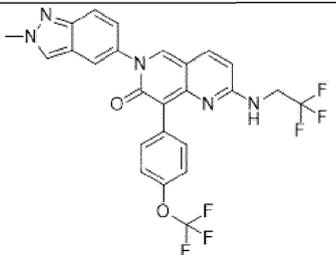
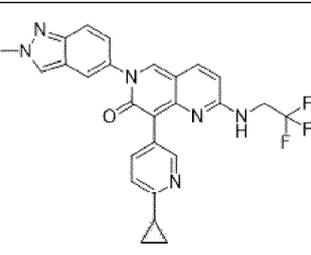
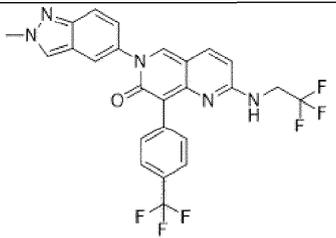
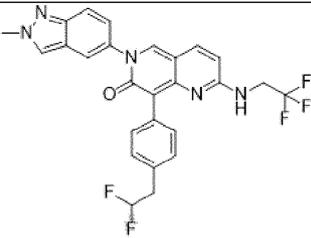
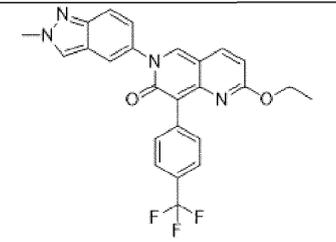
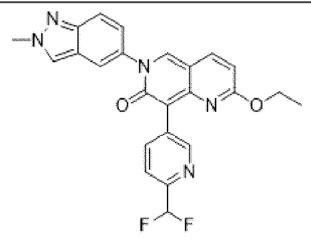
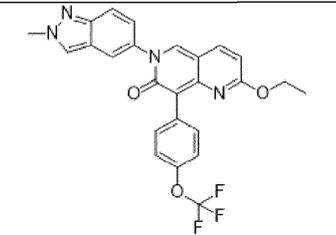
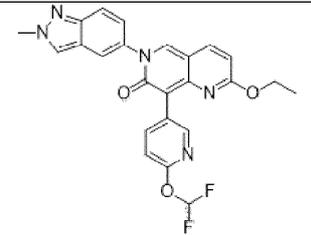
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

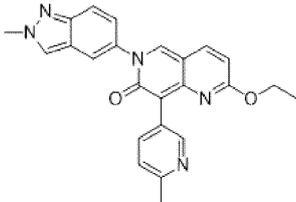
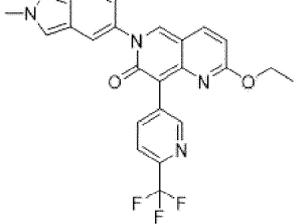
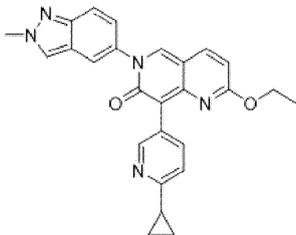
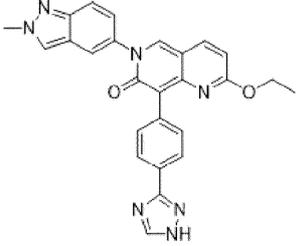
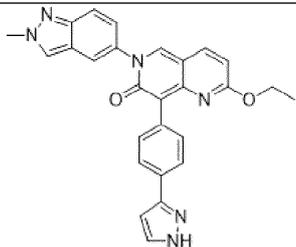
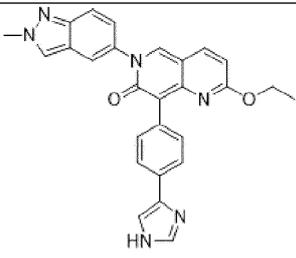
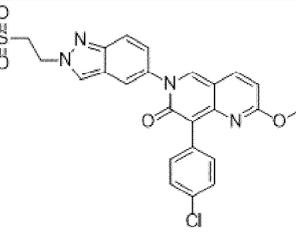
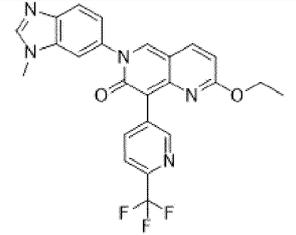
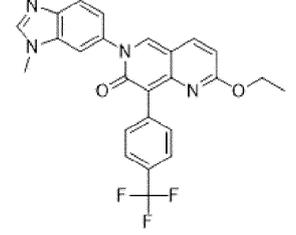
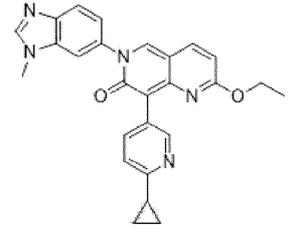
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

203		204	
205		206	
207		208	

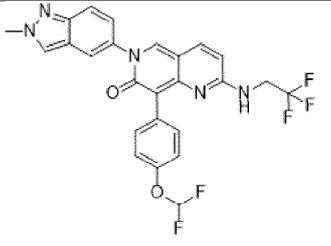
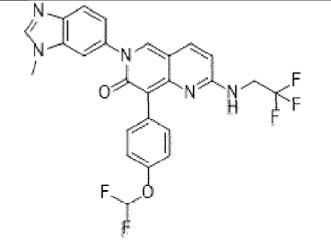
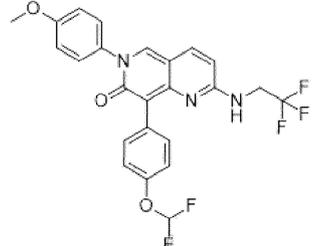
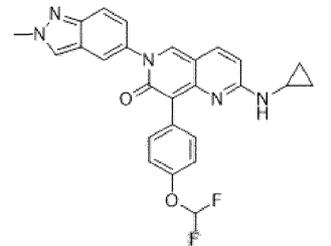
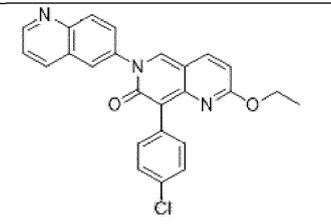
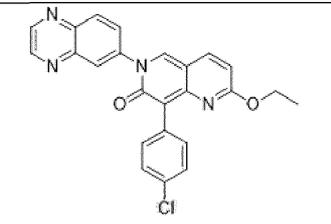
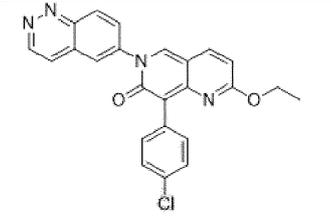
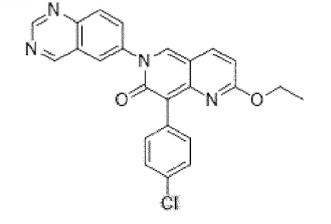
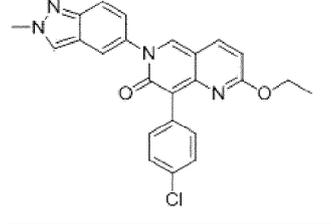
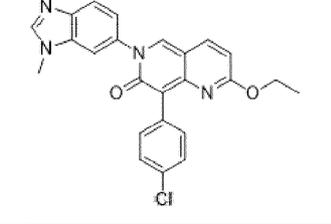
Согласно дополнительным вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к следующим конкретным иллюстративным соединениям, представленным в табл. 3.

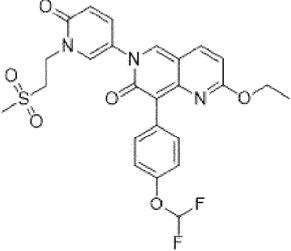
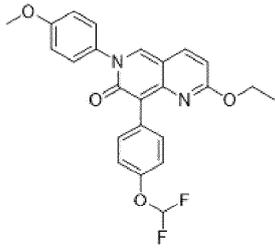
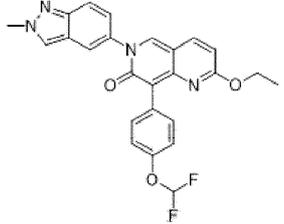
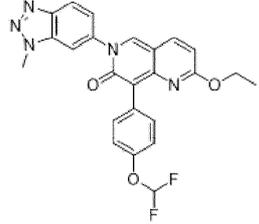
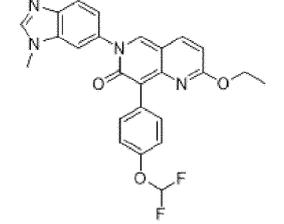
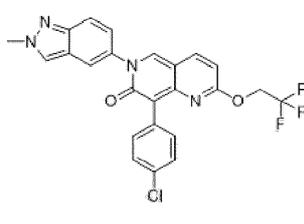
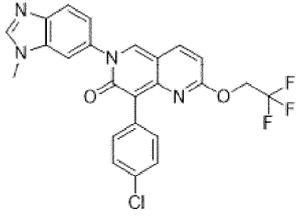
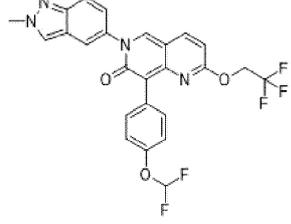
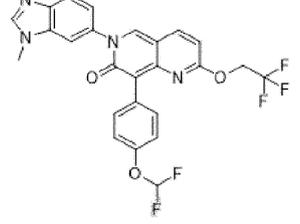
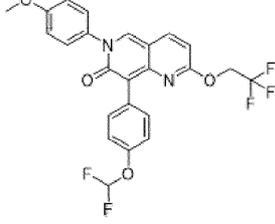
Таблица 3

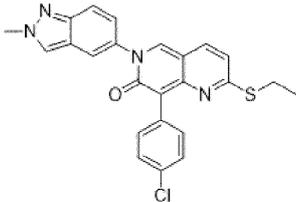
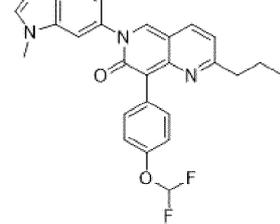
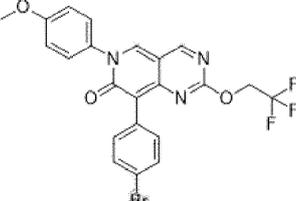
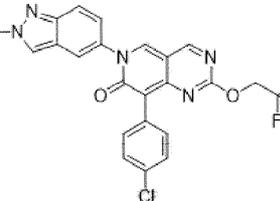
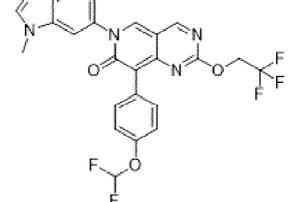
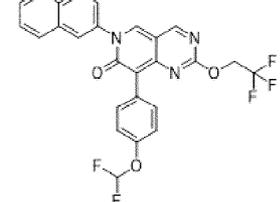
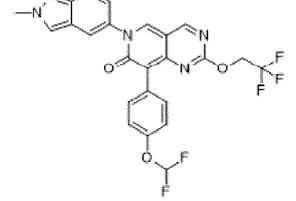
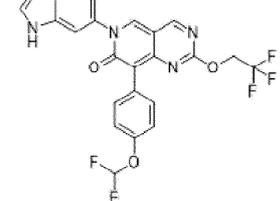
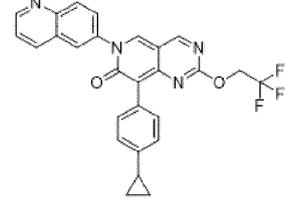
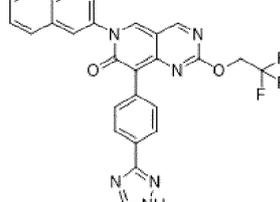
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	

219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	

239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	

249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	

259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	

269		270	
271		272	
273		274	

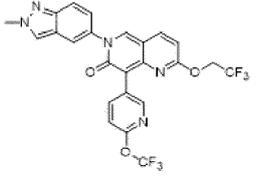
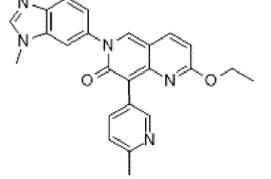
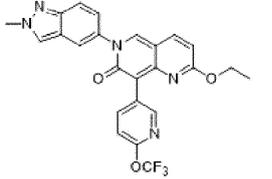
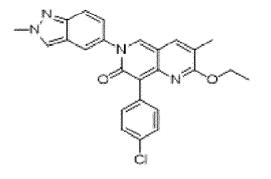
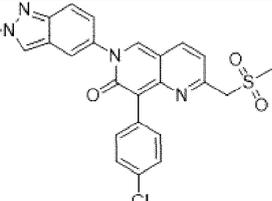
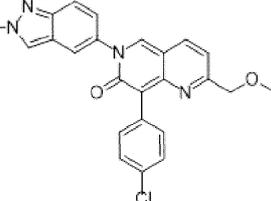
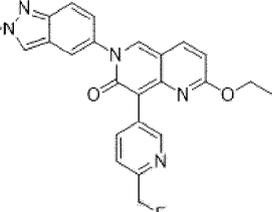
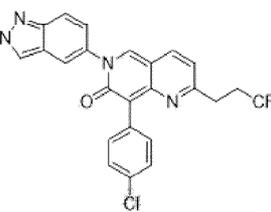
Согласно дополнительным вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к следующим конкретным иллюстративным соединениям формулы I, представленным ниже в табл. 1-А.

Таблица 1-А

101-А		102-А	
103-А		104-А	

105-A		106-A	
107-A		108-A	
109-A		110-A	
111-A		112-A	
113-A		114-A	
115-A		116-A	
117-A		118-A	

119-A		120-A	
121-A		122-A	
123-A		124-A	
125-A		126-A	
127-A		128-A	
129-A		130-A	

131-A		132-A	
133-A		134-A	
135-A		136-A	
137-A		138-A	

Согласно различным вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к конкретным иллюстративным примерам соединений формулы II, представленным ниже в табл. 2-А.

Таблица 2-А

139-A		140-A	
141-A		142-A	
143-A		144-A	
145-A		146-A	
147-A		148-A	
149-A		150-A	

Фармацевтические композиции

Также можно рассматривать фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений в соответствии с формулой (IA), (IB) или формулой (II), или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер, в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. В соответствии с общепринятой практикой приготовления фармацевтических препаратов композиция дополнительно содержит одно или несколько дополнительных терапевтических средств, фармацевтически приемлемых наполнителей, разбавителей, адъювантов, стабилизаторов, эмульгаторов, консервантов, красителей, буферов, придающих вкус средств.

Такая фармацевтическая композиция может содержать соединение, выбранное из соединений, представленных в табл. 1-3, 1-A и 2-A, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическую композицию готовят, дозируют и вводят способом, соответствующим общепринятой медицинской практике. Определяющие в данном контексте факторы включают в себя конкретное подлежащее лечению нарушение, конкретное подлежащее лечению субъекта, клиническое состояние субъекта, причину нарушения, область доставки средства, способ введения, схему введения и другие факторы, известные лечащим врачам.

Вводимое "терапевтически эффективное количество" соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) определяется указанными факторами и представляет собой минимальное количество, необходимое для проявления цитотоксического эффекта в отношении опухоли или для ингибирования активности MAF2A, или и того и другого эффектов. Такое количество может быть меньше количества, которое токсично для нормальных клеток, или для субъекта в целом. Как правило, согласно некоторым вариантам осуществления, вводимое терапевтически эффективное количество соединения (его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему раскрытию находится в диапазоне приблизительно от 0,01 приблизительно до 200 мг/кг или прибли-

тельно от 0,1 приблизительно до 20 мг/кг массы тела пациента в сутки, причем обычный диапазон составляет приблизительно от 0,3 приблизительно до 15 мг/кг в сутки. Пероральные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, могут содержать приблизительно от 0,1 мг приблизительно до 1000 мг соединения (его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему раскрытию. Согласно другому варианту осуществления, такие лекарственные формы содержат приблизительно от 50 мг приблизительно до 500 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему раскрытию. Согласно еще одному варианту осуществления, такие лекарственные формы содержат приблизительно от 25 мг приблизительно до 200 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему раскрытию. Согласно еще одному другому варианту осуществления, такие лекарственные формы содержат приблизительно от 10 мг приблизительно до 100 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему раскрытию. Согласно дополнительному варианту осуществления, такие лекарственные формы содержат приблизительно от 5 мг приблизительно до 50 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему раскрытию. Согласно еще другим вариантам осуществления, такие лекарственные формы содержат приблизительно от 0,1 мг приблизительно до 10 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему раскрытию. Согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления, лекарственную форму может вводиться однократно в сутки или два раза в сутки.

Композиции могут вводиться перорально, местно, парентерально, посредством ингаляции или спрея или ректально в виде стандартной лекарственной формы. Термин "парентеральный" включает в себя методики подкожных инъекций, внутривенной, внутримышечной, интрастеральной инъекции или инфузии.

Подходящие пероральные композиции включают в себя без ограничения таблетки, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры.

Также можно рассматривать фармацевтические композиции, подходящие для однократной стандартной лекарственной формы, которая содержит соединение согласно настоящему раскрытию или его фармацевтически приемлемый стереоизомер, соль или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

Композиции, подходящие для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым способом, известным в области техники производства фармацевтических композиций. Например, жидкие составы соединений согласно настоящему раскрытию содержат одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, вкусоароматизаторов, красителей и консервантов.

Применительно к таблетированным композициям, для производства таблеток используют соединения согласно настоящему раскрытию в смеси с нетоксичными фармацевтическими наполнителями. Примеры таких наполнителей включают в себя без ограничения инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактозу, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие средства и разрыхлители, например, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие вещества, например, крахмал, желатин или акацию, и смазки, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут не содержать покрытия, или они могут иметь покрытие, нанесенное посредством общеизвестных методик нанесения покрытия, для замедления разрыхления и всасывания в желудочно-кишечном тракте, обеспечивая тем самым замедленное терапевтическое действие в течение требуемого периода времени. Например, может быть использовано вещество, обеспечивающее задержку во времени, такое как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина.

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

Для водных суспензий соединение согласно настоящему раскрытию смешивают с наполнителями, подходящими для поддержания стабильной суспензии. Примеры таких наполнителей включают в себя без ограничения карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидропропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь.

Пероральные суспензии также могут содержать средства, способствующие диспергированию, или увлажнители, такие как встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксиданол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитана моноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, например, этил- или н-пропилпарагидроксибензоат, один или несколько красителей, один или несколько вкусоароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования соединения согласно настоящему раскрытию в растительном масле, например, в 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.

Для обеспечения пероральных препаратов приятным вкусом могут быть добавлены подсластители, такие как упомянутые выше подсластители, и вкусоароматизаторы. Такие композиции могут быть консервированы путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, могут быть приготовлены путем получения смеси соединения согласно настоящему раскрытию и средства, способствующего диспергированию, или увлажнителя, средства, способствующего суспендированию, и одного или нескольких консервантов. Подходящие средства, способствующие диспергированию, или увлажнители, и средства, способствующие суспендированию, иллюстрируются средствами, уже были упомянутыми выше. Также могут присутствовать дополнительные наполнители, например, подсластители, вкусоароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции также могут быть в форме эмульсий типа "масло-в-воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин или их смеси. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой встречающиеся в природе камеди, например, аравийскую камедь или трагакантовую камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, например, сою, лецитин, и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например, моноолеат сорбитана, и продукты конденсации упомянутых неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксидиленсорбитана моноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластитель и вкусоароматизаторы.

Сиропы и эликсиры могут быть включены в состав с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы могут также содержать успокоительное средство, консервант, вкусоароматизаторы и красители. Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильной инъекционной водной суспензии или масляной суспензии. Такая суспензия может быть приготовлена в соответствии с методиками, известными в данной области техники, с использованием одного или нескольких подходящих средств, способствующих диспергированию, или увлажнителей и средств, способствующих суспендированию, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых основ и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или среды для суспендирования традиционно используют жирные масла. С этой целью может быть использовано любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в приготовлении инъекционных составов находят свое применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Соединения общей формулы (IA), (IB) или формулы (II) также можно вводить в форме суппозитория для ректального введения лекарства. Такие композиции могут быть приготовлены путем смешивания лекарства с подходящим нераздражающим наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре, а потому будет размягчаться в прямой кишке с высвобождением лекарства. Такими веществами являются масло какао и полиэтиленгликоли.

Композиции для парентерального введения вводят в стерильной среде. В зависимости от используемой основы и концентрации лекарства в составе, парентеральный состав может представлять собой как суспензию, так и раствор, содержащие растворенное лекарство. В парентеральные композиции также могут быть добавлены адьюванты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные средства.

Способы применения

Фермент MAT2A катализирует в клетках синтез S-аденозилметионина (SAM) из метионина и АТФ. Соответственно, согласно другому варианту осуществления настоящего раскрытия, предложен способ ингибирования синтеза в клетке SAM из метионина и АТФ, включающий введение в клетку эффективного количества соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II) используют для идентификации других соединений, которые являются ингибиторами MAT2A, например, при проведении конкурентного анализа связывания с MAT2A или ингибирования продукции SAM. Связывание с MAT2A или ингибирование продукции SAM тестируемым соединением, содержащим детектируемую метку, может быть измерено в присутствии и в отсутствие немеченого соединения согласно настоящему раскрытию.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения злокачественной опухоли у страдающего опухолью субъекта, включающему в себя введение субъекту эффективного количества соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления, необязательно в сочетании с любым другим раскрытым в настоящем документе вариантом осуществления, субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения злокачественной опухоли у

страдающего опухолью субъекта, включающему в себя введение субъекту эффективного количества ингибитора МАР2А. Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибитор МАР2А представляет собой соединение формулы (IA), (IB) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторому варианту осуществления, необязательно в сочетании с любым другим раскрытым в настоящем документе вариантом осуществления, субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек.

Согласно некоторому варианту осуществления, злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль с делецией МТАР. В качестве альтернативы или в сочетании, другие варианты осуществления относятся к злокачественной опухоли, выбранной из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, карциномы кишечника, такой как карцинома прямой кишки, карцинома толстой кишки, семейную аденоматозную полипозную карциному и наследственный неполипозный колоректальный рак, карциномы пищевода, карциномы губы, карциномы гортани, карциномы гипотаринкса, карциномы языка, карциномы слюнной железы, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, почечной карциномы, карциномы паренхимы почки, карциномы яичника, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, хориокарциномы, карциномы поджелудочной железы, карциномы предстательной железы, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы молочной железы, карциномы мочевых путей, меланомы, опухолей головного мозга, злокачественной опухоли головы и шеи, лимфомы, острого лимфолейкоза (ALL), хронического лимфолейкоза (CLL), острого миелолейкоза (AML), хронического миелолейкоза (CML), гепатоклеточной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого (SCLC), немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), множественной миеломы (MM), базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы сосудистой оболочки, саркомы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, липосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмцитомы.

Согласно другим вариантам осуществления, злокачественная опухоль выбрана из злокачественной опухоли легкого, немелкоклеточного рака легкого, злокачественной опухоли бронхоальвеолярных клеток легкого, злокачественной опухоли кости, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли кожи, злокачественной опухоли головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, злокачественной опухоли матки, злокачественной опухоли яичника, злокачественной опухоли прямой кишки, злокачественной опухоли анальной области, злокачественной опухоли желудка, злокачественной опухоли желудка, злокачественной опухоли толстой кишки, злокачественной опухоли груди, злокачественной опухоли матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, болезни Ходжкина, злокачественной опухоли пищевода, злокачественной опухоли тонкой кишки, злокачественной опухоли эндокринной системы, злокачественной опухоли щитовидной железы, злокачественной опухоли паращитовидной железы, злокачественной опухоли надпочечника, саркомы мягких тканей, злокачественной опухоли уретры, злокачественной опухоли полового члена, злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли мочевого пузыря, злокачественной опухоли почки или мочеточника, почечноклеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, мезотелиомы, гепатоклеточной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли желчных путей, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, неоплазий центральной нервной системы (ЦНС), опухолей спинного мозга, глиомы ствола головного мозга, мультиформной глиобластомы, астроцитомы, шванном, эпендимом, медуллобластом, менингиом, плоскоклеточных карцином, аденом гипофиза, включая резистентные и/или рефрактерные формы любой из указанных выше злокачественных опухолей, или комбинацию одной или нескольких из указанных выше злокачественных опухолей.

Согласно некоторым вариантам осуществления, злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из острого В-лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, злокачественной опухоли легкого, злокачественной опухоли желудка, злокачественной опухоли пищевода, карциномы мочевого пузыря, злокачественной опухоли головного мозга, злокачественной опухоли головы и шеи, меланомы и злокачественной опухоли молочной железы.

Согласно другим вариантам осуществления, злокачественная опухоль легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному легкого.

Согласно другим вариантам осуществления, злокачественная опухоль молочной железы представляет собой злокачественную опухоль молочной железы с тройным негативным фенотипом (TNBC).

Согласно другим вариантам осуществления, злокачественная опухоль головного мозга представляет собой злокачественную опухоль головного мозга, выбранную из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы.

Согласно другим вариантам осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из мантийноклеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) и Т-

клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATLL). Используемое в настоящем документе выражение "Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых" относится к редкой и обычно агрессивной Т-клеточной лимфоме, которая может обнаруживаться в крови (лейкоз), лимфатических узлах (лимфома), коже или во многих местах организма.

Как было в общем описано выше, метилтиоаденозин-фосфорилаза (МТАР) представляет собой обнаруживаемый во всех нормальных тканях фермент, который катализирует преобразование метилтиоаденозина (МТА) в аденин и 5-метилтиорибозо-1-фосфат. Аденин используется для генерации аденозинмонофосфата, а 5-метилтиорибозо-1-фосфат преобразуется в метионин и формиат. По причине этого пути использования, МТА может служить в качестве альтернативного источника пурина, когда синтез пурина *de novo* блокирован, например, антиметаболитами, такими как L-аланозин. У многих злокачественных клеток человека и мыши утрачена активность МТАР. Дефицит МТАР обнаружен не только в клетках культуры тканей, но также присутствует при первичных лейкозах, глиомах, меланомах, злокачественных опухолях поджелудочной железы, немелкоклеточных видах рака легкого (NSCLC), злокачественных опухолях мочевого пузыря, астроцитоммах, остеосаркомах, злокачественных опухолях головы и шеи, миксоидных хондросаркомах, злокачественных опухолях яичника, злокачественных опухолях эндометрия, злокачественных опухолях молочной железы, саркомах мягких тканей, неходжкинской лимфоме и мезотелиомах. Например, пролиферация клеток злокачественной опухоли, не экспрессирующей МТАР, т.е. с делецией МТАР, ингибируется путем подавления экспрессии МТАР образующими шпильки малыми РНК (shRNA), что было подтверждено с применением низкомолекулярных ингибиторов МТАР (документ К. Mañon et al., Cell Reports 15 (2016) 574-587, включен в настоящий документ посредством ссылки). Не экспрессирующая МТАР злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль, у которой ген МТАР был делетирован или утрачен, или иным образом инактивирован, или злокачественную опухоль, у которой белок МТАР характеризуется сниженной или нарушенной функцией.

Соответственно, согласно варианту осуществления настоящего раскрытия, предложен способ лечения у субъекта злокачественной опухоли, где злокачественная опухоль характеризуется снижением или отсутствием экспрессии гена МТАР, или сниженной функцией белка МТАР, по сравнению со злокачественными опухолями, в которых ген или белок МТАР присутствует и/или полностью функционирует, или по сравнению со злокачественными опухолями с геном МТАР дикого типа. Данный способ включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления, предложен способ лечения у субъекта злокачественной опухоли с делецией МТАР, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторому варианту осуществления, злокачественная опухоль с делецией МТАР выбрана из лейкоза, глиомы, меланомы, злокачественной опухоли поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), злокачественной опухоли мочевого пузыря, астроцитомы, остеосаркомы, злокачественной опухоли головы и шеи, миксоидной хондросаркомы, злокачественной опухоли яичника, злокачественной опухоли эндометрия, злокачественной опухоли молочной железы, саркомы мягких тканей, лимфомы и мезотелиомы.

Согласно некоторому варианту осуществления, злокачественная опухоль с делецией МТАР представляет собой злокачественную опухоль поджелудочной железы. Согласно другому варианту осуществления, злокачественная опухоль с делецией МТАР выбрана из злокачественной опухоли мочевого пузыря, меланомы, злокачественной опухоли головного мозга, злокачественной опухоли легкого, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли молочной железы, злокачественной опухоли печени, злокачественной опухоли пищевода, злокачественной опухоли желудка, злокачественной опухоли толстой кишки, злокачественной опухоли головы и шеи, злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли толстой кишки, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), острого лимфобластного лейкоза (ALL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), мультиформной глиобластомы (GBM) и немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

Геномный анализ не экспрессирующих МТАР линий клеток показал, что клеточные линии, которые содержат мутацию KRAS или мутацию p53, были чувствительны к ингибированию МТАР. Соответственно, вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу лечения у субъекта злокачественной опухоли, где злокачественная опухоль характеризуется снижением или отсутствием экспрессии МТАР, или отсутствием гена МТАР, или сниженной функцией белка МТАР, причем указанный способ включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), где упомянутая злокачественная опухоль дополнительно характеризуется наличием мутантного KRAS или мутантного p53. Согласно некоторому варианту осуществления, предложен способ лечения у субъекта не экспрессирующей МТАР злокачественной опухоли с мутантным KRAS или мутантным p53, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (IA), (IB) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли. Например, злокачественная опухоль представляет собой не экспрессирующую МТАР злокачественную опухоль с мутантным KRAS, не экспрессирующую МТАР злокачественную опухоль с мутантным p53 или не экспрессирующую МТАР

злокачественную опухоль с мутантным KRAS и мутантным p53.

Термин "мутантный KRAS" или "мутация KRAS" относится к белку KRAS, содержащему активирующую мутацию, которая изменяет его нормальную функцию, и кодирующему такой белок гену. Например, мутантный белок KRAS может содержать одну аминокислотную замену в положении 12 или 13. Согласно конкретному варианту осуществления, мутантный KRAS содержит замену G12X или G13X, при этом X представляет собой любую аминокислотную замену в указанном положении. Согласно конкретному варианту осуществления, замена представляет собой G12V, G12R, G12C или G13D. Согласно другому варианту осуществления, замена представляет собой G13D. Под "мутантным p53" или "мутацией p53" подразумевают белок p53 (или кодирующий указанный белок ген), содержащий мутацию, которая ингибирует или подавляет его функцию супрессии опухоли. Согласно некоторому варианту осуществления, упомянутая мутация p53 представляет собой Y126_splice, K132Q, M133K, R174fs, R175H, R196*, C238S, C242Y, G245S, R248W, R248Q, I255T, D259V, S261_splice, R267P, R273C, R282W, A159V или R280K. Согласно некоторому варианту осуществления, вышеуказанная злокачественная опухоль представляет собой мелкоклеточный рак легкого (NSCLC), злокачественную опухоль поджелудочной железы, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль желудка, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль толстой кишки или злокачественную опухоль яичника.

Согласно другому варианту осуществления, раскрытые в настоящем документе соединения применимы для деградации ассоциированных с болезнью белков. Примером такого подхода являются PROTACs (PROteolysis TArgeting Chimeras - химеры для направленного действия на протеолиз). PROTACs представляют собой бифункциональные молекулы, которые содержат и фрагмент лиганда, выбранный из одного из раскрытых в настоящем документе соединений и способны связываться с белком-мишенью, и пептидную часть (называемую дегроном), которая распознается и полиубиквитинируется лигазой E3. Таким образом, PROTAC нековалентно связывается с белком-мишенью и рекрутирует лигазу E3 посредством белка-дегрона, что приводит к полиубиквитинации и деградации связанной мишени. В целом ряде публикаций описано доклиническое применение PROTACs в целом ряде терапевтических областей, включая онкологию (см., например, Lu et al. Chemistry & Biology 22 (2015) 755-763).

Примеры

Настоящее изобретение станет более понятным с учетом последующих примеров. Примеры, представленные в настоящем документе, являются иллюстративными и вместе с тем не должны истолковываться как ограничивающие объем настоящего раскрытия.

Перечень сокращений и терминов:

безводн.	безводный
водн.	водный
мин	минута(ы)
мл	миллилитр
ммоль	миллимоль(и)
моль	моль(и)
МС	масс-спектрометрия
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ТСХ	тонкослойная хроматография
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
к.т.	комнатная температура

Спектры:

Гц	Герц
δ	химический сдвиг
J	константа связывания
с	синглет
д	дублет
т	триплет
кв	квартет
м	мультиплет
ушир.	уширенный
к.вд	квартет дублетов
д.квинт	дублет квинтетов
дд	дублет дублетов
дт	дублет триплетов

Растворители и реагенты:

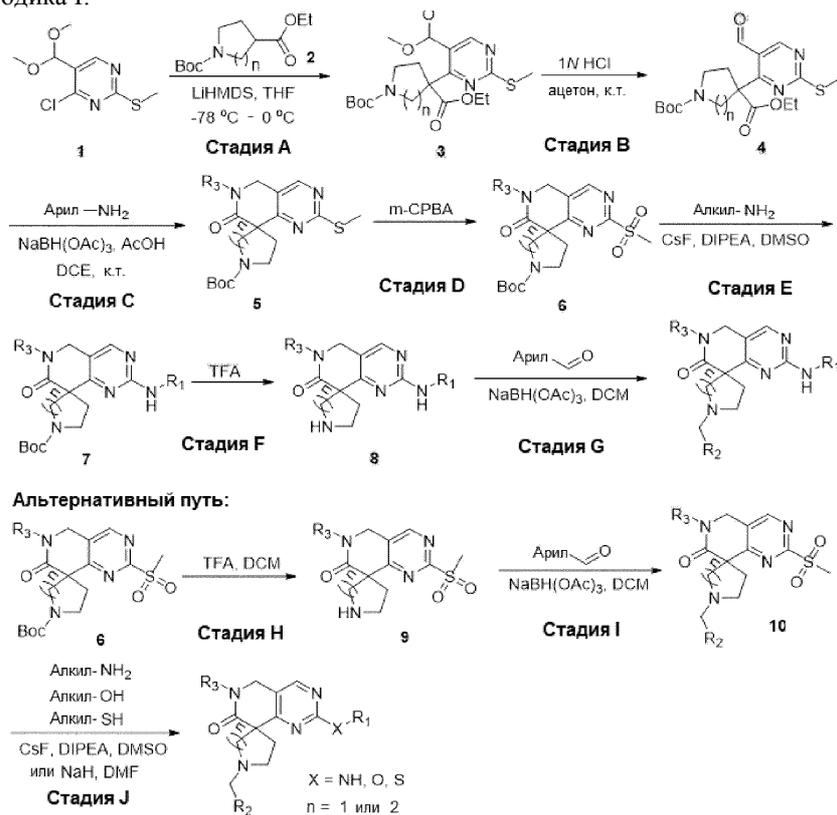
CHCl ₃	хлороформ
DCM	дихлорметан
DMF	диметилформамид
E ₂ O	диэтиловый эфир

EtOH	этиловый спирт
EtOAc	этилацетат
EA	этилацетат
MeOH	метиловый спирт
MeCN	ацетонитрил
PE	петролейный эфир
THF	тетрагидрофуран
AcOH	уксусная кислота
HCl	соляная кислота
H ₂ SO ₄	серная кислота
NH ₄ Cl	хлорид аммония
KOH	гидроксид калия
NaOH	гидроксид натрия
K ₂ CO ₃	карбонат калия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
TFA	трифторуксусная кислота
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NaBH ₄	боргидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
LiHMDS	гексаметилдисилиламид лития
NaHMDS	гексаметилдисилиламид натрия
LAN	алюмогидрид лития
NaBH ₄	боргидрид натрия
LDA	диизопропиламид лития
Et ₃ N	триэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
NH ₄ OH	гидроксид аммония
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
HOBT	1-гидроксибензотриазол
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий
Xphos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-бинафтил

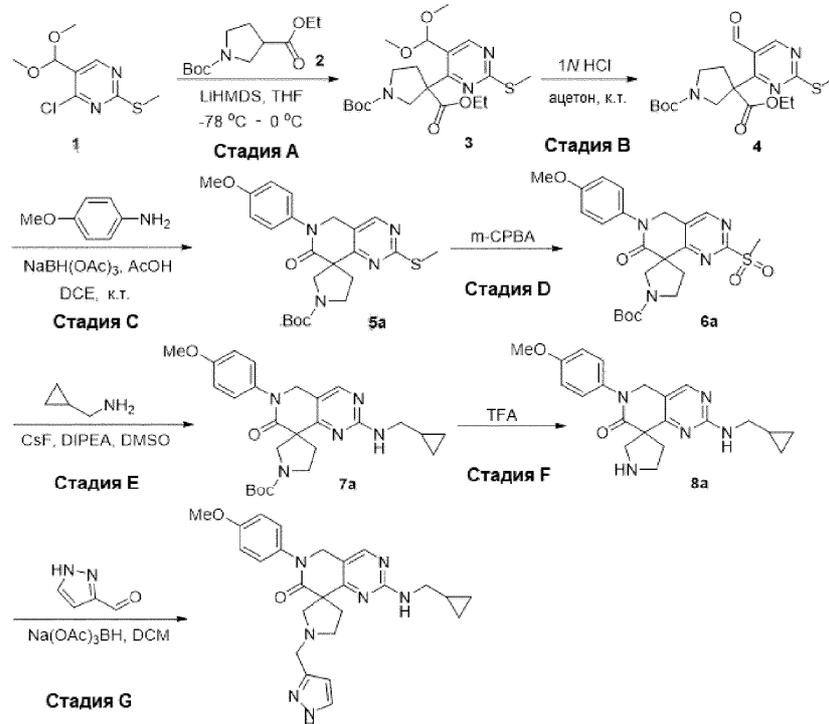
Общая экспериментальная часть

В последующих примерах, реагенты и растворители приобретали из коммерческих поставщиков (таких как Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI и Shanghai Chemical Reagent Company), и использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. Флэш-хроматографию проводили на Ez Purifier III с использованием колонки с силикагелем с размером частиц 200-300 меш. Для аналитической и препаративной тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовали пластины HSGF 254 (толщина 0,15-0,2 мм, Shanghai Anbang Company, China). Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на ЯМР-спектрометре Bruker AMX-400 (Bruker, Switzerland). Химические сдвиги приводили в миллионных долях (м.д., δ) со сдвигом в сторону слабого поля относительно тетраметилсилана. Масс-спектры получали с ионизацией электрораспылением (ESI) на масс-спектрометре Waters LCT TOF (Waters, USA). ВЭЖХ-хроматограммы регистрировали на ВЭЖХ-системе Agilent 1200 (Agilent, USA, колонка: Ultimate 4,6×50 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил). Реакции с микроволновой обработкой проводили на микроволновом синтезаторе Initiator 2.5 (Biotage, Sweden).

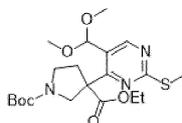
Общая методика I:



Получение примера 101 посредством общей методики I:



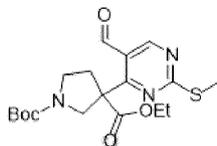
Стадия А: 1-трет-бутил-3-этил-3-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)пирролидин-1,3-дикарбоксилат



К раствору 1-трет-бутил-3-этилпирролидин-1,3-дикарбоксилата (4,8 г, 19,8 ммоль, 1,5 экв.) в THF (30 мл) при -78°C в течение 1 ч через капельную воронку добавляли LiHMDS (1 М в THF, 26,4 мл, 26,4 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 4 ч. Затем, добавляли раствор 4-хлор-5-

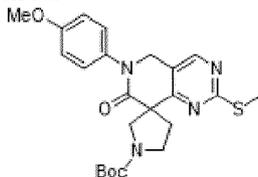
(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидина (3,1 г, 13,2 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 3 ч. Затем, реакционную смесь гасили добавлением NH_4Cl (нас. водн.) (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, и очищали полученный остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=20/1-4/1) с получением 1-трет-бутил-3-этил-3-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (3,2 г, выход 55%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: 1-трет-бутил-3-этил-3-(5-формил-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)пирролидин-1,3-дикарбоксилат



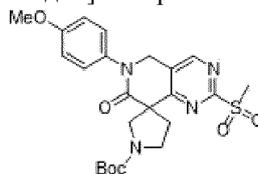
К раствору 1-трет-бутил-3-этил-3-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (3,1 г, 7,0 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (30 мл) добавляли разбавленный раствор HCl (1н., водн.) (56,0 мл, 56,0 ммоль, 8,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, и напрямую использовали неочищенный остаток без дополнительной очистки (2,8 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: трет-бутил-6-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат



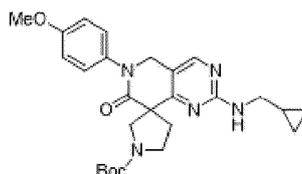
К раствору 1-трет-бутил-3-этил-3-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (2,8 г, 7,0 ммоль, 1,0 экв.) и 4-метоксианилина (1,9 г, 15,4 ммоль, 2,2 экв.) в DCE (18,0 мл) добавляли AcOH (1,4 мл, 24,5 ммоль, 3,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В этот момент времени порциями в течение 0,5 ч добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (3,7 г, 17,5 ммоль, 2,5 экв.), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Все органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=10/1-1/1) с получением трет-бутил-6-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (2,5 г, выход 79%) в виде светлокоричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: трет-бутил-6-(4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат



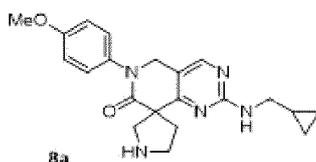
К раствору трет-бутил-6-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (500 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10,0 мл) добавляли m-CPBA (565 мг, 3,3 ммоль, 3,0 экв.) малыми порциями в течение 0,5 ч. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 2 ч, после чего гасили добавлением воды со льдом (20,0 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=2/1-1/1) с получением трет-бутил-6-(4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (500 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия E: трет-бутил-2-((циклопропилметил)амино)-6-(4-метоксифенил)-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат



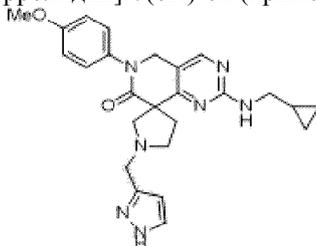
К раствору трет-бутил-6-(4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)-7-оксо-6,7-дигидро-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (1,2 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (15,0 мл) при комнатной температуре добавляли CsF (380 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (967 мг, 7,5 ммоль, 3,0 экв.) и циклопропилметанамин (532 мг, 7,5 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, а затем добавляли воду (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали DCM (20 мл × 3), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-2-((циклопропилметил)амино)-6-(4-метоксифенил)-7-оксо-6,7-дигидро-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (850 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 480 [M+H]⁺.

Стадия F: 2-((циклопропилметил)амино)-6-(4-метоксифенил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он



К раствору трет-бутил-2-((циклопропилметил)амино)-6-(4-метоксифенил)-7-оксо-6,7-дигидро-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (850 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем реакционную смесь гасили добавлением NaHCO₃ (нас. водн. 20 мл). Полученную смесь экстрагировали DCM (20 мл × 3), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный 2-((циклопропилметил)амино)-6-(4-метоксифенил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он (500 мг, неочищенный) использовали без дополнительной очистки в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 380 [M+H]⁺.

Стадия G: 1'-((1H-пиразол-3-ил)метил)-2-((циклопропилметил)амино)-6-(4-метоксифенил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он (пример 101)

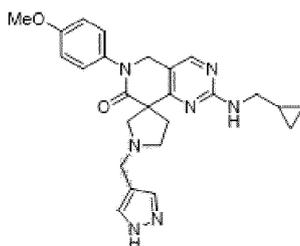


К раствору 6-(4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-она (56,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (3 мл) при комнатной температуре добавляли 1H-пиразол-3-карбальдегид (28,0 мг, 0,29 ммоль, 2,0 экв.) и AcOH (60,0 мкл, каталитическое количество). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего добавляли NaBH₃CN (10,0 мг, 0,158 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 0,5 ч, после чего гасили добавлением воды со льдом (2,0 мл) и экстрагировали DCM (5 мл × 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением

1'-((1H-пиразол-3-ил)метил)-2-((циклопропилметил)амино)-6-(4-метоксифенил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-она (пример 101).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,47 (ушир. с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,34 (с, 1H), 4,79 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,52 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,38 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,31 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,11 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,67 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,65-3,47 (м, 1H), 3,35-3,28 (м, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 2,61-2,51 (м, 1H), 2,48-2,37 (м, 1H), 1,15-1,04 (м, 1H), 0,60-0,50 (м, 2H), 0,32-0,23 (м, 2H) [один NH не наблюдали из-за наложения CDCl₃]. ЖХ-МС: m/z 460 [M+H]⁺.

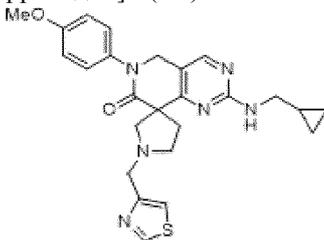
Пример 102: 1'-((1H-пиразол-4-ил)метил)-2-((циклопропилметил)амино)-6-(4-метоксифенил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 8а и 1H-пиразол-4-карбальдегида посредством общей методики I: (NaBH₃CN, HOAc, DCE).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) (соль HCO₂H) δ: 8,61 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,81 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,51 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,44-4,30 (м, 2H), 4,22 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,68 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,38-3,18 (м, 5H), 2,60-2,37 (м, 2H), 1,17-1,04 (м, 1H), 0,57-0,48 (м, 2H), 0,29-0,22 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 460 [M+H]⁺.

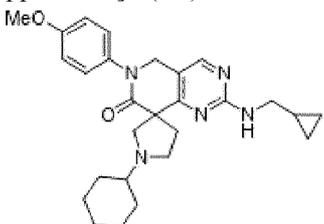
Пример 103: 2-((циклопропилметил)амино)-6-(4-метоксифенил)-1'-((тиазол-4-илметил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 8а и тиазол-4-карбальдегида посредством общей методики I: (NaBH₃CN, HOAc, DCE).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,53 (ушир. с, 1H), 4,65 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,57 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,06 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,01 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,51 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,43 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,29 (м, 2H), 3,13-3,05 (м, 1H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,55-2,49 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 1,17-1,07 (м, 1H), 0,59-0,49 (м, 2H), 0,30-0,23 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 477 [M+H]⁺.

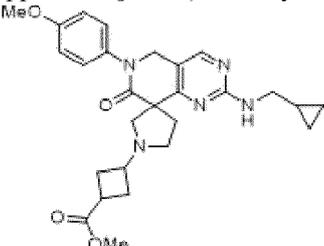
Пример 104: 1'-циклогексил-2-((циклопропилметил)амино)-6-(4-метоксифенил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 8а и циклогексана посредством общей методики I: (NaBH₃CN, HOAc, DCE).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,09 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,54 (ушир. с, 1H), 4,70 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,55 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,47 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,36-3,29 (м, 3H), 2,98-2,92 (м, 1H), 2,58-2,38 (м, 4H), 1,77 (м, 2H), 1,63-1,56 (м, 1H), 1,47-1,34 (м, 2H), 1,30-1,04 (м, 6H), 0,60-0,50 (м, 2H), 0,30-0,24 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 462 [M+H]⁺.

Пример 105: метил-3-(2-((циклопропилметил)амино)-6-(4-метоксифенил)-7-оксо-6,7-дигидро-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-1'-ил)циклобутанкарбоксилат

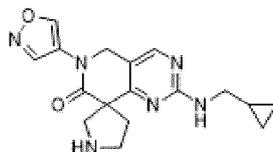


Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 8а и метил-3-оксоциклобутанкарбоксилата посредством общей методики I: (NaBH₃CN, HOAc, DCE).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,08 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,45 (ушир. с, 1H), 4,65 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,59 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,41 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,34-3,28 (м, 2H), 3,26-3,15 (м, 2H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,85-2,72 (м, 2H), 2,57-2,48 (м, 1H), 2,47-2,39 (м, 1H),

2,37-2,26 (м, 4H), 1,16-1,04 (м, 1H), 0,58-0,50 (м, 2H), 0,32-0,24 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 492 $[M+H]^+$.

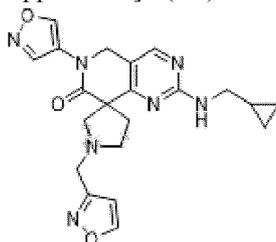
Получение 2-((циклопропилметил)амино)-6-(изоксазол-4-ил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-она (8b)



8b

2-((Циклопропилметил)амино)-6-(изоксазол-4-ил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он 8b синтезировали из изоксазол-4-амина посредством общей методики I (стадии С-Ф). ЖХ-МС: m/z 341 $[M+H]^+$.

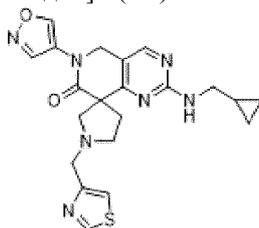
Пример 106: получение 2-((циклопропилметил)амино)-1'-(изоксазол-3-илметил)-6-(изоксазол-4-ил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 8b и изоксазол-3-карбальдегида посредством общей методики I: (NaBH_3CN , HOAc , DCE).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9,29 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,37 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,17-3,05 (м, 4H), 2,87-2,74 (м, 2H), 2,53-2,35 (м, 2H), 1,13-1,01 (м, 1H), 0,43-0,33 (м, 2H), 0,25-0,16 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 422 $[M+H]^+$.

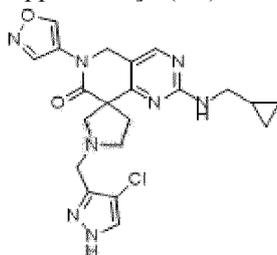
Пример 107: 2-((циклопропилметил)амино)-6-(изоксазол-4-ил)-1'-(тиазол-4-илметил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 8b и тиазол-4-карбальдегида посредством общей методики I: (NaBH_3CN , HOAc , DCE).

^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ : 9,14 (с, 1H), 8,95 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,53 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,80 (д, $J=1,6$ Гц, 2H), 4,59 (ушир. с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,45 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,41 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,27 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,26 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,03 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,60-2,43 (м, 2H), 1,18-1,05 (м, 1H), 0,54-0,45 (м, 2H), 0,29-0,22 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 438 $[M+H]^+$.

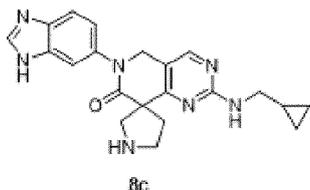
Пример 108: 1'-((4-хлор-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-((циклопропилметил)амино)-6-(изоксазол-4-ил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 8b и 4-хлор-1H-пиразол-3-карбальдегида посредством общей методики I: (NaBH_3CN , HOAc , DCE).

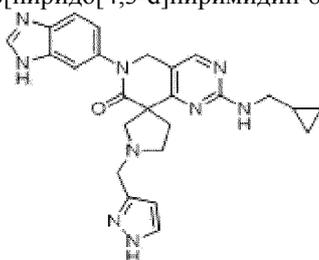
^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ : 9,19 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,76 (ушир. с, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,44-4,16 (м, 2H), 4,05-3,75 (м, 2H), 3,52-3,30 (м, 2H), 3,28 (дд, $J=6,8$ Гц, 2,4 Гц, 2H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,51-2,41 (м, 1H), 1,19-1,07 (м, 1H), 0,56-0,50 (м, 2H), 0,30-0,25 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 455 $[M+H]^+$.

Получение 6-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-((циклопропилметил)амино)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-она (8c)



6-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-((циклопропилметил)амино)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он (8с) синтезировали из 1H-бензо[d]имидазол-6-амина посредством общей методики I (стадии С-Ф). ЖХ-МС: m/z 390 $[M+H]^+$.

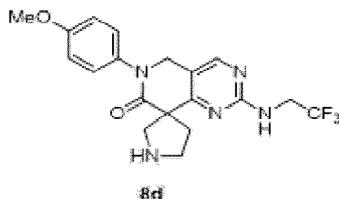
Пример 109: получение 1'-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-((циклопропилметил)амино)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 8с и 1H-пиразол-3-карбальдегида посредством общей методики I: (NaBH_3CN , HOAc , DCE).

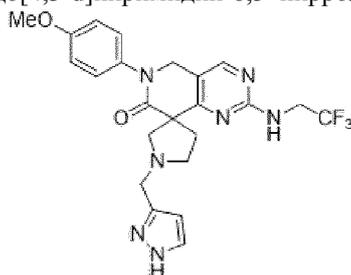
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,55 (ушир. с, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,69-7,42 (м, 3H), 7,31 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,77 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,69 (д, $J=15,2$ Гц, 1H), 3,85-3,67 (м, 2H), 3,29-3,09 (м, 4H), 2,69-2,71 (м, 2H), 2,61-2,53 (м, 2H), 1,17-1,03 (м, 1H), 0,46-0,36 (м, 2H), 0,27-0,17 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 470 $[M+H]^+$.

Получение 6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-она (8d)



6-(4-Метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он (8d) синтезировали из 2,2,2-трифторэтанаминa посредством общей методики I (стадии E, F). ЖХ-МС: m/z 408 $[M+H]^+$.

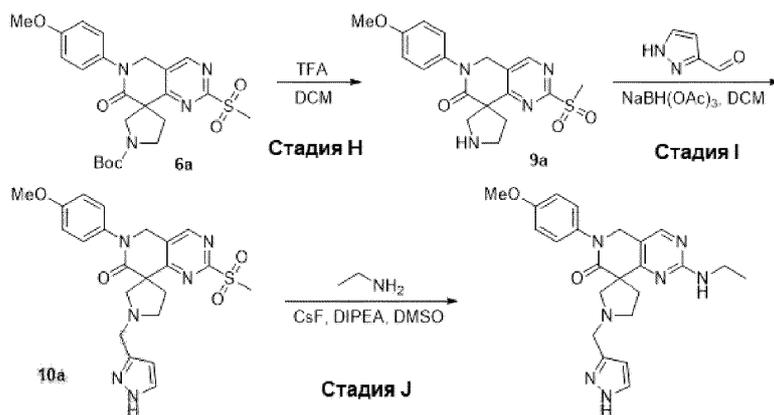
Пример 110: получение 1'-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-она



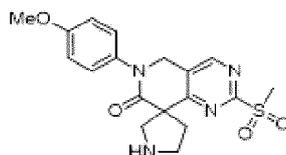
Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 8d и 1H-пиразол-3-карбальдегида посредством общей методики I: (NaBH_3CN , HOAc , DCE).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,17 (с, 1H), 7,52 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,19 (с, 1H), 4,73 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,58 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,31-4,13 (м, 2H), 3,99 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,89 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,53-3,34 (м, 2H), 3,16-3,05 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,68-2,55 (м, 1H), 2,48-2,35 (м, 1H) 2 NH протона не видны. ЖХ-МС: m/z 488 $[M+H]^+$.

Получение примера 111:

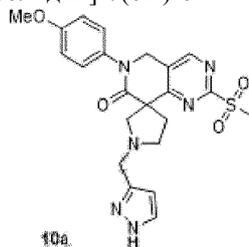


Стадия Н: 6-(4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)-5Н-спиро[пиридо[4,3-д]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6Н)-он



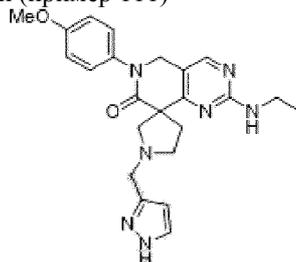
К раствору трет-бутил-6-(4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-спиро[пиридо[4,3-д]пиримидин-8,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (500 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем реакционную смесь гасили добавлением холодного NaHCO₃ (50 мл, нас. водн.) и экстрагировали DCM (50 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (PE/EA=3/1-1/1) с получением 6-(4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)-5Н-спиро[пиридо[4,3-д]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6Н)-она (340 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 389 [M+H]⁺.

Стадия I: 1'-((1Н-пирозол-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)-5Н-спиро[пиридо[4,3-д]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6Н)-он



К раствору 6-(4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)-5Н-спиро[пиридо[4,3-д]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6Н)-она (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1Н-пирозол-3-карбальдегид (50 мг, 0,52 ммоль, 2,0 экв.) и АсОН (60,0 мкл, каталитическое количество). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем добавляли NaBH₃CN (16,0 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.). Спустя 0,5 ч, реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом (10 мл) и экстрагировали DCM (10 мл × 3). Все органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 1'-((1Н-пирозол-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)-5Н-спиро[пиридо[4,3-д]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6Н)-она (60,0 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 469 [M+H]⁺.

Стадия J: 1'-((1Н-пирозол-3-ил)метил)-2-(этиламино)-6-(4-метоксифенил)-5Н-спиро[пиридо[4,3-д]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6Н)-он (пример 111)

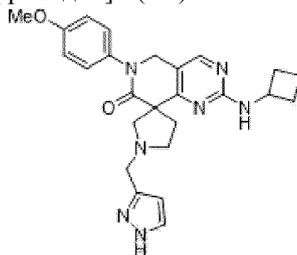


К раствору 1'-((1Н-пирозол-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)-5Н-

спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-она (60,0 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (1 мл) при комнатной температуре добавляли CsF (20,0 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (50,0 мг, 0,39 ммоль, 3,0 экв.) и этанамина гидрохлорид (30,0 мг, 0,37 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем, реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом (10 мл) и экстрагировали DCM (10 мл × 3). Все органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 1'-((1H-пиразол-3-ил)метил)-N-этил-6-(4-метоксифенил)-6,7-дигидро-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-2-амин (пример 111).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) (соль HCOOH) δ: 8,26 (ушир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,51 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,18 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,14 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,68 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,58 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,36-3,16 (м, 2H), 3,13-3,10 (м, 2H), 2,86-2,65 (м, 3H), 2,52-2,41 (м, 2H), 1,13 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 434 [M+H]⁺.

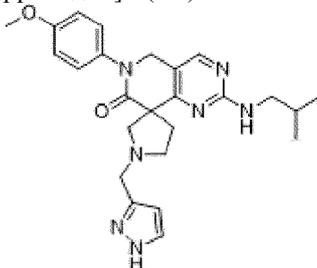
Пример 112: 1'-((1H-пиразол-3-ил)метил)-2-(циклобутиламино)-6-(4-метоксифенил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10a и циклобутиламина посредством общей методики I: (CsF, DIPEA, DMSO).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,11 (с, 1H), 7,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,22 (с, 1H), 4,70 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,53 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,09-4,04 (м, 1H), 3,96 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,57-3,48 (м, 1H), 3,43 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,23-3,12 (м, 1H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,62-2,52 (м, 1H), 2,48-2,36 (м, 3H), 2,06-1,93 (м, 2H), 1,86-1,70 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 460 [M+H]⁺.

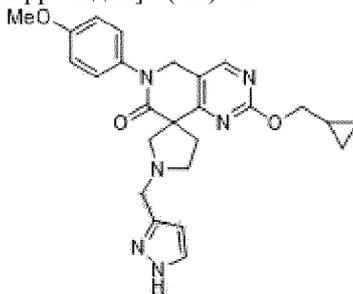
Пример 113: 1'-((1H-пиразол-3-ил)метил)-2-(изобутиламино)-6-(4-метоксифенил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10a и 2-метилпропан-1-амин посредством общей методики I: (CsF, DIPEA, DMSO).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,79-12,41 (ушир. с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,69-7,35 (м, 1H), 7,29 (ушир. с, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,12 (с, 1H), 4,68 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,58 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 3,21-3,03 (м, 4H), 2,85-2,65 (м, 2H), 2,49-2,40 (м, 2H), 1,99-1,81 (м, 1H), 0,88 (дд, J=6,8 Гц, 1,2 Гц, 6H). ЖХ-МС: m/z 462 [M+H]⁺.

Пример 114: 1'-((1H-пиразол-3-ил)метил)-2-(циклопропилметокси)-6-(4-метоксифенил)-5H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6H)-он



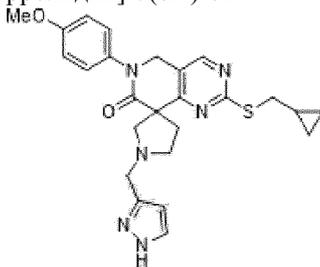
Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10a и циклопропилметанола посредством общей методики I: (стадия J: альтернативные условия: NaNH, DMF).

К раствору циклопропилметанола (50 мг, 0,7 ммоль, 4,0 экв.) в безводном DMF (2 мл) при 0°C добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 57 мг, 1,4 ммоль, 8,0 экв.). Полученную смесь перемешивали

при 0°C в течение 1 ч. Затем, добавляли раствор 10а (82 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем, реакцию смесь гасили добавлением ледяного NH₄Cl (нас. водн., 10 мл) и экстрагировали DCM (10 мл × 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 1'-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-2-(циклопропилметокси)-6-(4-метоксифенил)-5Н-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6Н)-она.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,82-12,41 (м, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 7,68-7,31 (м, 1Н), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,13 (с, 1Н), 4,84 (д, J=15,6 Гц, 1Н), 4,74 (д, J=15,6 Гц, 1Н), 4,24-4,11 (м, 2Н), 3,77 (с, 3Н), 3,65 (с, 2Н), 3,20-3,05 (м, 2Н), 2,90-2,81 (м, 1Н), 2,76-2,66 (м, 1Н), 2,98-2,53 (м, 2Н), 1,37-1,24 (м, 1Н), 0,61-0,52 (м, 2Н), 0,39-0,33 (м, 2Н). ЖХ-МС: m/z 461 [M+H]⁺.

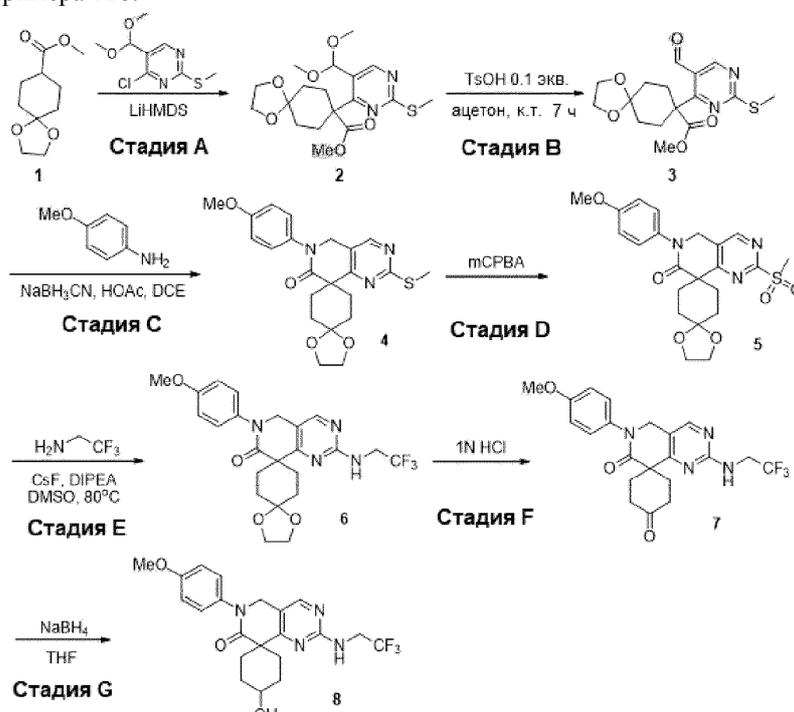
Пример 115: 1'-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-2-((циклопропилметилтио)-6-(4-метоксифенил)-5Н-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7(6Н)-он



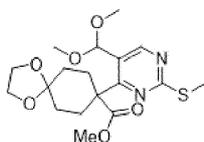
Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10а и циклопропилметантиола посредством общей методики I: (стадия J: альтернативный способ, NaH, DMF, как получали в примере 114).

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,56 (ушир. с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 7,53 (ушир. с, 1Н), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,12 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 4,86 (д, J=16,4 Гц, 1Н), 4,76 (д, J=16,4 Гц, 1Н), 3,78 (с, 3Н), 3,65 (с, 2Н), 3,20-3,12 (м, 3Н), 3,03 (дд, J=13,6 Гц, 7,2 Гц, 1Н), 2,94-2,84 (м, 1Н), 2,79-2,68 (м, 1Н), 2,59-2,43 (м, 2Н), 1,27-1,17 (м, 1Н), 0,58-0,46 (м, 2Н), 0,35-0,26 (м, 2Н). ЖХ-МС: m/z 477 [M+H]⁺.

Получение примера 116:



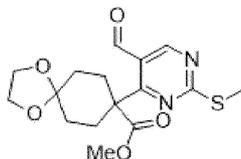
Стадия А: метил-8-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



К раствору метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (3,9 г, 19,8 ммоль, 1,5 экв.) в THF (30 мл) при -78°C в течение 1 ч через капельную воронку добавляли LiHMDS (1 М в THF, 26,4 мл, 26,4

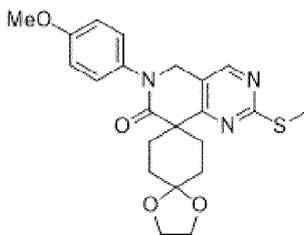
ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 4 ч. Затем, добавляли раствор 4-хлор-5-(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин (3,1 г, 13,2 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 3 ч. Затем, реакционную смесь гасили добавлением NH_4Cl (нас. водн., 50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, и очищали полученный остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=20/1-4/1) с получением метил-8-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (2,9 г, выход 55%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: метил-8-(5-формил-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



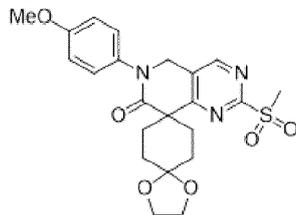
К раствору метил-8-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,6 г, 4,1 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (80 мл) добавляли р-TSA (68 мг, 0,4 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, и напрямую использовали неочищенный остаток без дополнительной очистки (1,5 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: 6-(4-метоксифенил)-8-(1',4'-диоксаспиро[4.5]декан)-2-(метилтио)-5,6-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7(8H)-он



К раствору метил-8-(5-формил-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,5 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.) и 4-метоксианилина (1,2 г, 9,5 ммоль, 2,2 экв.) в DCE (18 мл) добавляли AcOH (0,9 мл, 15,1 ммоль, 3,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего несколькими порциями в течение 0,5 ч добавляли NaBH_3CN (0,7 г, 10,8 ммоль, 2,5 экв.), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Все органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=10/1-1/1) с получением 6-(4-метоксифенил)-8-(1',4'-диоксаспиро[4.5]декан)-2-(метилтио)-5,6-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7(8H)-она (1,4 г, выход 79%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

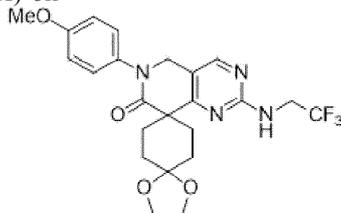
Стадия D: 6-(4-метоксифенил)-8-(1',4'-диоксаспиро[4.5]декан)-2-(метилсульфонил)-5,6-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7(8H)-он



К раствору 6-(4-метоксифенил)-8-(1',4'-диоксаспиро[4.5]декан)-2-(метилтио)-5,6-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7(8H)-она (470 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) несколькими порциями в течение 0,5 ч добавляли mCPBA (565 мг, 3,3 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 2 ч, после чего гасили добавлением воды со льдом (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=2/1-1/1) с получением 6-(4-метоксифенил)-8-(1',4'-диоксаспиро[4.5]декан)-2-(метилсульфонил)-5,6-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7(8H)-она (475 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

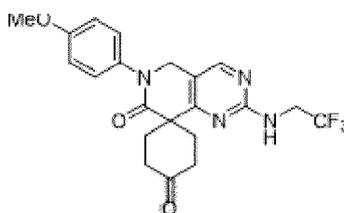
Стадия E: 8-(1',4'-диоксаспиро[4.5]декан)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5,6-

дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7(8H)-он



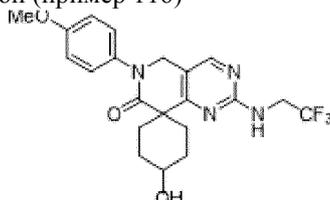
К раствору 6-(4-метоксифенил)-8-(1',4'-диоксаспиро[4.5]декан)-2-(метилсульфонил)-5,6-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7(8H)-она (1,1 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (15 мл) при комнатной температуре добавляли CsF (380 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (967 мг, 7,5 ммоль, 3,0 экв.) и 2,2,2-трифторэтанамин (740 мг, 7,5 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, а затем добавляли воду (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали DCM (20 мл × 3), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 8-(1',4'-диоксаспиро[4.5]декан)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5,6-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7(8H)-она (850 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 479 [M+H]⁺.

Стадия F: 6'-(4-метоксифенил)-2'-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5'H-спиро[циклогексан-1,8'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-4,7'(6'H)-дион



К раствору 8-(1',4'-диоксаспиро[4.5]декан)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5,6-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7(8H)-она (50,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (2,0 мл) добавляли 1н. HCl (водн.) (0,5 мл, 0,5 ммоль, 5,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем, реакционную смесь концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (14 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 435 [M+H]⁺.

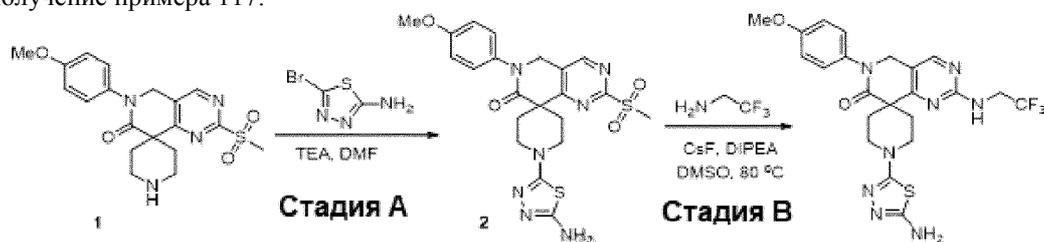
Стадия G: 4-гидрокси-6'-(4-метоксифенил)-2'-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5'H-спиро[циклогексан-1,8'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-7'(6'H)-он (пример 116)



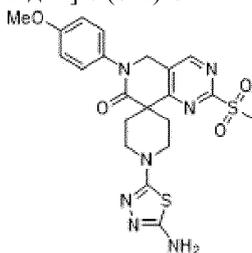
К раствору 6'-(4-метоксифенил)-2'-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5'H-спиро[циклогексан-1,8'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-4,7'(6'H)-диона (10 мг, 0,023 ммоль, 1,0 экв.) в THF (4 мл) при -20°C добавляли NaBH₄ (3,8 мг, 0,10 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч. Затем, реакционную смесь гасили добавлением NH₄Cl (нас. водн., 5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 4-гидрокси-6'-(4-метоксифенил)-2'-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5'H-спиро[циклогексан-1,8'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-7'(6'H)-он (пример 116).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,14 (с, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,50-5,34 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,28-4,13 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,31-1,77 (м, 8H). ЖХ-МС: m/z 437 [M+H]⁺.

Получение примера 117:

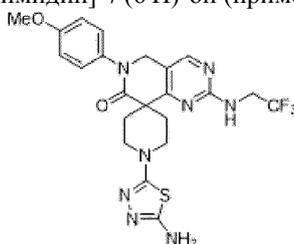


Стадия А: 1-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6'-(4-метоксифенил)-2'-(метилсульфонил)-5'H-спиро[пиперидин-4,8'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-7'(6'H)-он



Смесь 6'-(4-метоксифенил)-2'-(метилсульфонил)-5'H-спиро[пиперидин-4,8'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-7'(6'H)-она (полученного согласно общей методике I, стадии А-D и Н, (n=2) из 1-трет-бутил-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата. ЖХ-МС: m/z 403 [M+H]⁺) (150,0 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.), 5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-амина (80,0 мг, 0,45 ммоль, 1,2 экв.), ТЕА (75,0 мг, 0,74 ммоль, 2,0 экв.) и 3,0 мл DMF перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, а затем очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 1-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6'-(4-метоксифенил)-2'-(метилсульфонил)-5'H-спиро[пиперидин-4,8'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-7'(6'H)-она (100,0 мг, выход 54%). ЖХ-МС: m/z 502 [M+H]⁺.

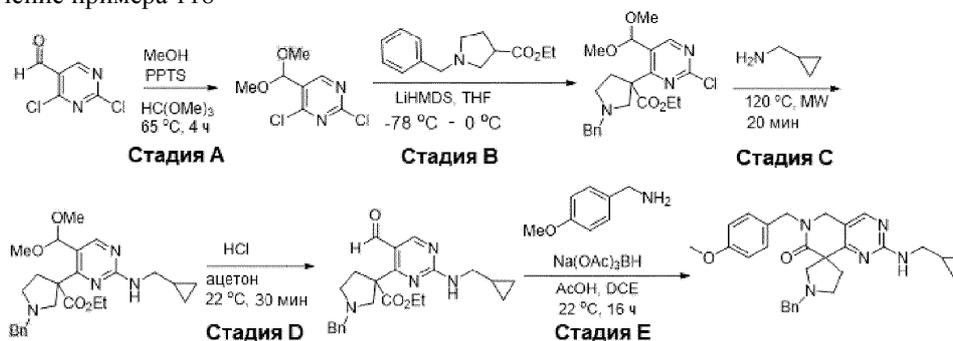
Стадия В: 1-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6'-(4-метоксифенил)-2'-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5'H-спиро[пиперидин-4,8'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-7'(6'H)-он (пример 117)



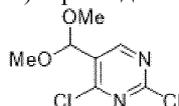
Смесь 1-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6'-(4-метоксифенил)-2'-(метилсульфонил)-5'H-спиро[пиперидин-4,8'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-7'(6'H)-она (100,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), CsF (30,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (78,0 мг, 0,6 ммоль, 3,0 экв.) и 2,2,2-трифторэтанамина (60,0 мг, 0,6 ммоль, 3,0 экв.) в 2,0 мл DMSO перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Затем, добавляли воду (10,0 мл), и экстрагировали полученную смесь DCM (20 мл × 3). Все органические слои объединяли, промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 1-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6'-(4-метоксифенил)-2'-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5'H-спиро[пиперидин-4,8'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-7'(6'H)-она (пример 117).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,18 (с, 1H), 7,17 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,95 (д, J=9,2 Гц, 2H), 5,45 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,71-4,68 (ушир. с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,23-4,10 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,81-3,71 (м, 4H), 2,35-2,29 (м, 2H), 2,25-2,17 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 5.

Получение примера 118

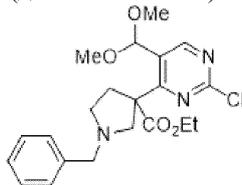


Стадия А: 2,4-дихлор-5-(диметоксиметил)пиримидин



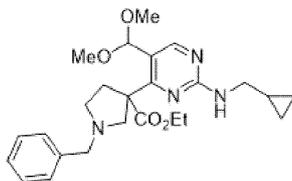
В колбу с MeOH (24,0 мл) добавляли 2,4-дихлорпиримидин-5-карбальдегид (1,5159 г, 1,0 экв.), PPTS (215,0 мг, 0,1 экв.) и триметилортоформиат (6,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 14 ч, охлаждали до к.т. и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (1,4361 г, выход 75%). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,73 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,38 (с, 7H). ЖХ-МС: m/z 223, 225 [M+H]⁺.

Стадия В: этил-1-бензил-3-(2-хлор-5-(диметоксиметил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-карбоксилат



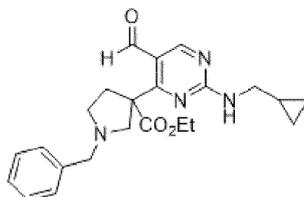
В колбу добавляли этил-1-бензилпирролидин-3-карбоксилат (314,0 мг, 1,5 экв.) и THF (10,0 мл). Смесь охлаждали до -78°C , а затем добавляли LiHMDS (1,0 М в THF, 1,35 мл, 1,5 экв.), и перемешивали при -78°C в течение 30 мин. К этой смеси при -78°C добавляли 2,4-дихлор-5-(диметоксиметил)пиримидин (200,0 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч, после чего гасили ее добавлением силикагеля. Полученную смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (269,7 мг, выход 72%). ЖХ-МС: m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Стадия С: этил-1-бензил-3-(2-((циклопропилметил)амино)-5-(диметоксиметил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-карбоксилат



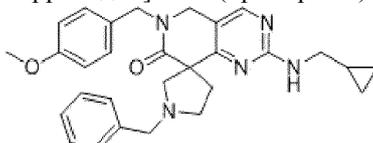
В пробирку для микроволновой обработки добавляли этил-1-бензил-3-(2-хлор-5-(диметоксиметил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-карбоксилат (269,7 мг, 1,0 экв.) и циклопропилметанамин (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 20 мин с использованием микроволнового реактора Biotage и охлаждали до к.т. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (201,8 мг, выход 69%). ЖХ-МС: m/z 455 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Стадия D: этил-1-бензил-3-(2-((циклопропилметил)-амино)-5-формилпиримидин-4-ил)пирролидин-3-карбоксилат



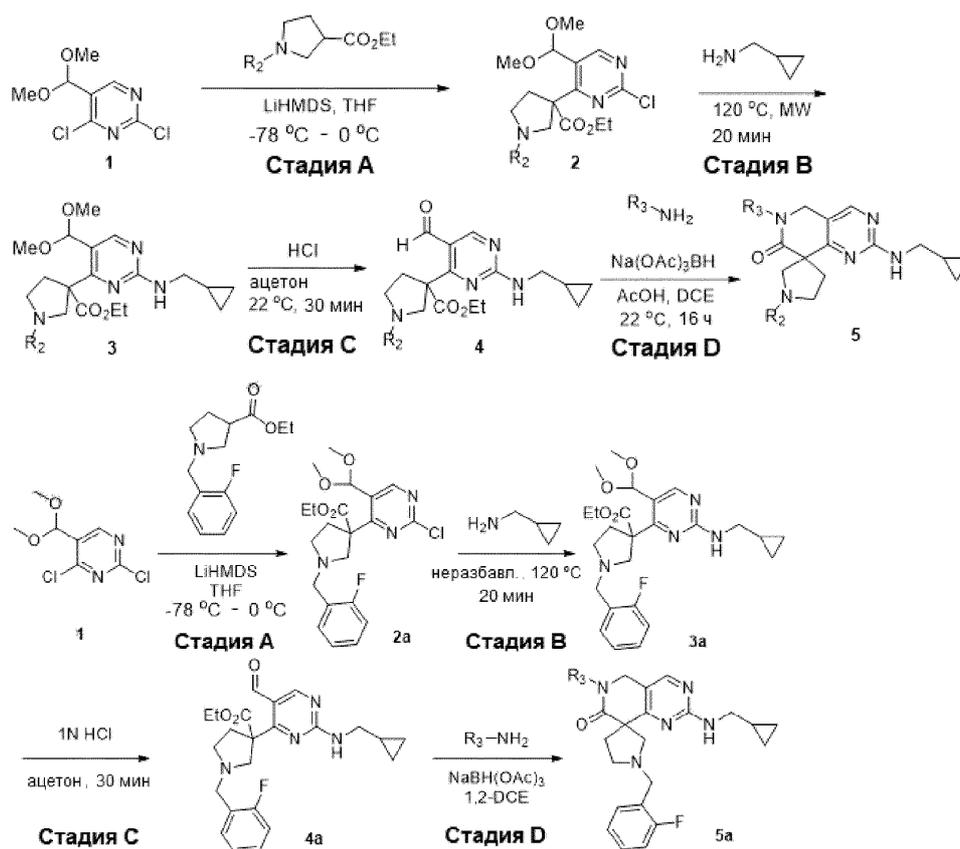
В колбу с ацетоном добавляли 1н. HCl (0,4 мл) и этил-1-бензил-3-(2-((циклопропилметил)амино)-5-(диметоксиметил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-карбоксилат (201,8 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 30 мин и гасили добавлением водн. NaHCO_3 . Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (165,7 мг, выход 91%). ЖХ-МС: m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Стадия E: 1'-бензил-2-((циклопропилметил)амино)-6-(4-метоксибензил)-5,6-дигидро-7Н-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7-он (пример 118)

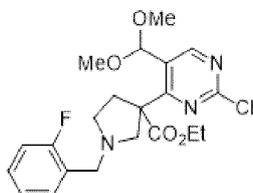


В колбу добавляли этил-1-бензил-3-(2-((циклопропилметил)амино)-5-формилпиримидин-4-ил)пирролидин-3-карбоксилат (36,6 мг, 1,0 экв.), (4-метоксифенил)метанамин (26 мкл, 2,2 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (28,5 мг, 1,5 экв.), дихлорэтан (DCE, 2,0 мл) и уксусную кислоту (15 мкл, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 16 ч, после чего гасили добавлением водн. NaHCO_3 . Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (пример 118). ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,93 (с, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,27 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 2H), 6,87-6,79 (м, 2H), 4,75-4,59 (м, 2H), 4,19-4,05 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,47 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,34 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,27 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,20 (с, 1H), 3,05 (дт, $J=9,3, 7,1$ Гц, 1H), 2,57-2,38 (м, 2H), 1,13-1,03 (м, 1H), 0,58-0,47 (м, 2H), 0,26 (дт, $J=6,0, 4,5$ Гц, 2H). m/z 484 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Получение примера 119, 120, 121 и 122 посредством общей методики II:

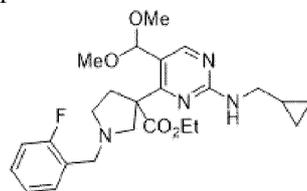


Стадия А: этил-3-(2-хлор-5-(диметоксиметил)пиримидин-4-ил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-3-карбоксилат



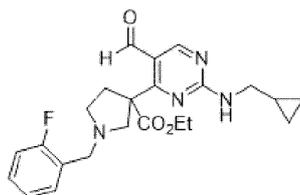
В колбу добавляли этил-1-(2-фторбензил)пирролидин-3-карбоксилат (2,02 г, 1,5 экв., полученный, как в примере 118) и THF (15,0 мл). Смесь охлаждали до -78°C , а затем добавляли LiHMDS (1,0 м в THF, 8,1 мл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 40 мин, и при -78°C по каплям добавляли 2,4-дихлор-5-(диметоксиметил)пиримидин (1,1965 г, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, нагревали до 0°C и перемешивали в течение 45 мин, после чего гасили ее добавлением силикагеля. Полученную смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г, выход 55%). ЖХ-МС: m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: этил-3-(2-((циклопропилметил)амино)-5-(диметоксиметил)пиримидин-4-ил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-3-карбоксилат



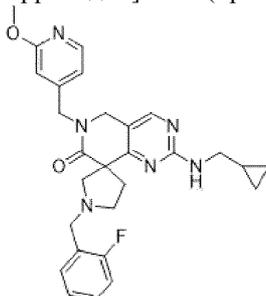
В пробирку для микроволновой обработки добавляли этил-3-(2-хлор-5-(диметоксиметил)пиримидин-4-ил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-3-карбоксилат (398,8 мг, 1,0 экв.) и циклопропилметанамин (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 20 мин с использованием микроволнового реактора Biotage и охлаждали до к.т. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (312,3 мг, выход 73%). ЖХ-МС: m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: этил-3-(2-((циклопропилметил)амино)-5-формилпиримидин-4-ил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-3-карбоксилат



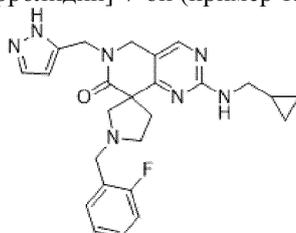
В колбу с ацетоном добавляли этил-3-(2-((циклопропилметил)амино)-5-(диметоксиметил)пиримидин-4-ил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-3-карбоксилат (312,3 мг, 1,0 экв.) и 1н. HCl (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 15 мин и гасили добавлением водн. NaHCO₃. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (230,0 мг, выход 82%). ЖХ-МС: m/z 427 [M+H]⁺.

2-((Циклопропилметил)амино)-1'-(2-фторбензил)-6-((2-метоксипиримидин-4-ил)метил)-5,6-дигидро-7Н-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7-он (пример 119)



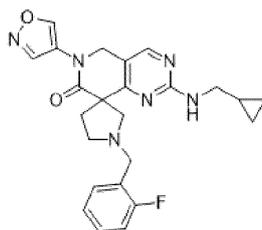
Общая методика II (стадия D): В колбу добавляли этил-3-(2-((циклопропилметил)амино)-5-формилпиримидин-4-ил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-3-карбоксилат (30,0 мг, 1,0 экв.), (6-метоксипиримидин-3-ил)метанамин (21,4 мг, 2,2 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (22,4 мг, 1,5 экв.), дихлорэтан (DCE, 2,0 мл) и уксусную кислоту (14 мкл, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 16 ч, после чего гасили добавлением водн. NaHCO₃. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (пример 119). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,52 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,11 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,01 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,73-4,58 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,92 (д, J=0,8 Гц, 3H), 3,89 (с, 2H), 3,34-3,14 (м, 4H), 3,02 (с, 2H), 2,47 (ддт, J=25,8, 12,6, 6,4 Гц, 2H), 1,13-1,03 (м, 1H), 0,62-0,44 (м, 2H), 0,25 (д, J=5,0 Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 503 [M+H]⁺.

6-((1Н-пирозол-5-ил)метил)-2-((циклопропилметил)амино)-1'-(2-фторбензил)-5,6-дигидро-7Н-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7-он (пример 120)



Общая методика II (стадия D): В колбу добавляли этил-3-(2-((циклопропилметил)амино)-5-формилпиримидин-4-ил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-3-карбоксилат (30,0 мг, 1,0 экв.), (6-метоксипиримидин-3-ил)метанамин (15,0 мг, 2,2 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (22,4 мг, 1,5 экв.), дихлорэтан (DCE, 2,0 мл) и уксусную кислоту (14 мкл, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 16 ч, после чего гасили добавлением водн. NaHCO₃. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (пример 120). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,99 (с, 1H), 7,50 (т, J=5,0 Гц, 2H), 7,21 (ддд, J=7,4, 5,5, 1,9 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=9,7, 8,1, 1,3 Гц, 1H), 6,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,38-3,13 (м, 4H), 3,02 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,51 (дт, J=12,7, 6,5 Гц, 1H), 2,40 (дт, J=12,6, 6,6 Гц, 1H), 1,13-1,01 (м, 1H), 0,59-0,47 (м, 2H), 0,25 (дт, J=6,1, 4,5 Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 462 [M+H]⁺.

Пример 121: 2-((циклопропилметил)амино)-1'-(2-фторбензил)-6-(изоксазол-4-ил)-5,6-дигидро-7Н-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7-он



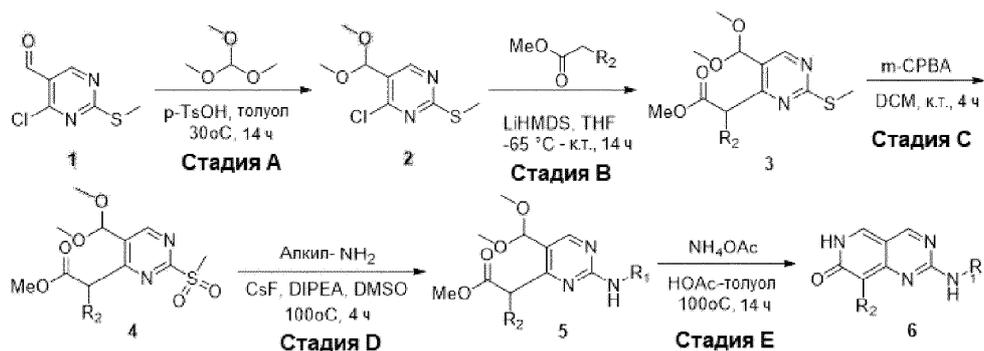
Общая методика II (стадия D): К раствору этил-3-((2-циклопропилметиламино)-5-формилпиримидин-4-ил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-3-карбоксилата (60 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтано (0,7 мл) добавляли изоксазол-4-амин гидрохлорид (25,4 мг, 0,21 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 60°C, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (60 мг, 0,28 ммоль, 2 экв.), и перемешивали дополнительно в течение 3 ч. Неочищенную реакцию смесь очищали методом колоночной хроматографии (CombiFlash, дихлорометан/метанол=100/0-80/20) с получением указанного в заголовке соединения (пример 121). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,01 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,21 (т, J=6,6 Гц, 1H), 7,10 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,01 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,28 (тд, J=7,2, 6,4, 3,0 Гц, 3H), 3,20 (д, J=9,4 Гц, 1H), 2,99 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,56 (д, J=10,0 Гц, 2H), 1,09 (с, 1H), 0,60-0,51 (м, 2H), 0,27 (д, J=5,0 Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 449 [M+H]⁺.

Пример 122: 2-((циклопропилметил)амино)-1'-(2-фторбензил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5,6-дигидро-7H-спиро[пиридо[4,3-d]пиримидин-8,3'-пирролидин]-7-он

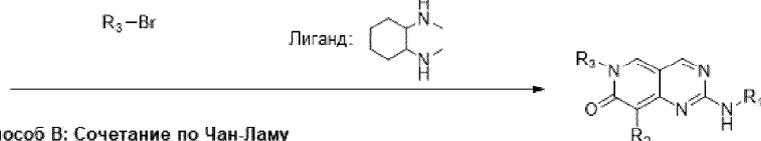


Общая методика II (стадия D): К смеси этил-3-((2-циклопропилметиламино)-5-формилпиримидин-4-ил)-1-(2-фторбензил)-пирролидин-3-карбоксилата (60 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) и уксусной кислоты (0,025 мл, 0,42 ммоль, 3 экв.) в 1,2-дихлорэтано (0,7 мл) добавляли изоксазол-4-амин гидрохлорид (25,4 мг, 0,21 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (60 мг, 0,28 ммоль, 2 экв.), и перемешивали смесь в течение 48 ч при комнатной температуре. Неочищенную реакцию смесь очищали методом колоночной хроматографии (CombiFlash, дихлорометан/метанол=100/0-80/20). Соответствующие фракции объединяли и концентрировали, остаток промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорометаном (2×5 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (пример 122). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,46 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,98 (дд, J=9,9, 8,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,84 (д, J=2,5 Гц, 2H), 3,32-3,18 (м, 4H), 2,97 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,54 (д, J=19,0 Гц, 3H), 1,07 (ддт, J=10,4, 7,4, 3,7 Гц, 1H), 0,55-0,49 (м, 2H), 0,25 (кв, J=5,1 Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 448 [M+H]⁺.

Общая методика III:



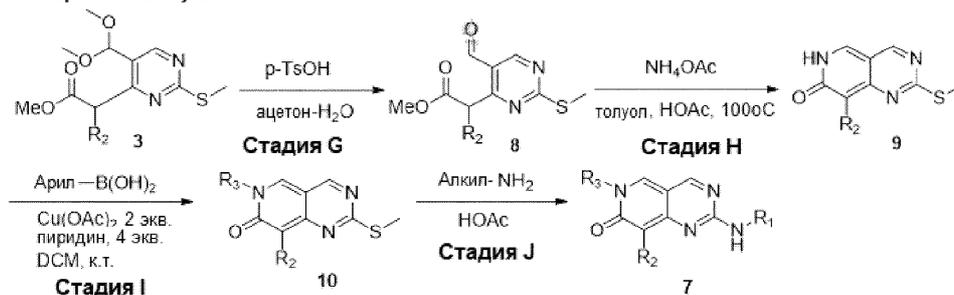
Способ А: Сочетание по Ульману $\text{CuI/лиганд, Cs}_2\text{CO}_3$ или CsF , диоксан или ацетонитрил, 100°C



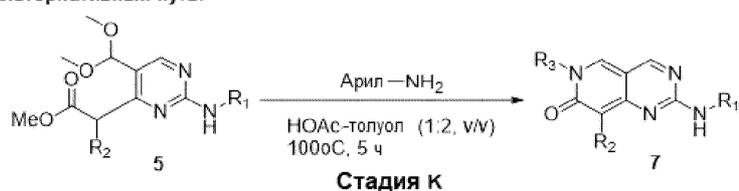
Способ В: Сочетание по Чан-Ламу Cu(OAc)_2 , пиридин, DCM, O_2 (1 атм), 40°C



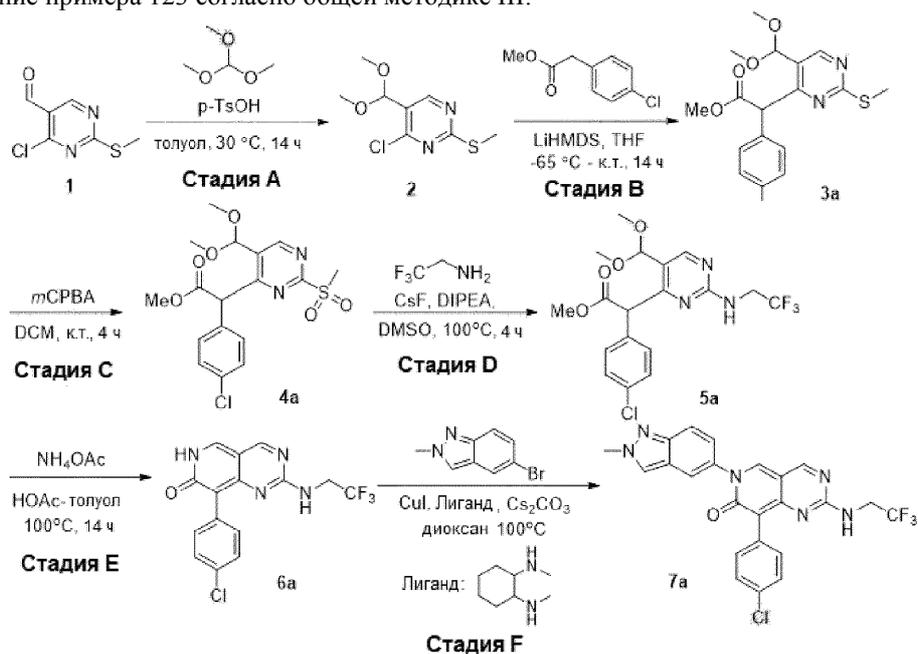
Альтернативный путь:



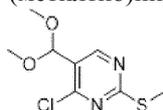
Альтернативный путь:



Получение примера 123 согласно общей методике III:

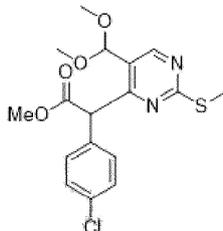


Стадия А: 4-хлор-5-(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин



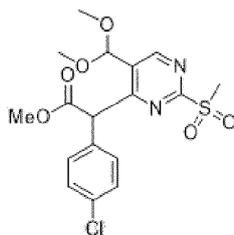
4-Хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид (15,0 г, 79,8 ммоль, 1,0 экв.) и *p*-TsOH·H₂O (90,0 мг, 0,473 ммоль, 0,006 экв.) растворяли в толуоле (75,0 мл). К раствору при 0°C добавляли триэтилортоформат (42,3 г, 399,0 ммоль, 5,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при 30°C дополнительно в течение 14 ч. Затем, смесь сразу концентрировали. Остаток повторно растворяли в DCM (50,0 мл) и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя (PE/EA=10/1) с получением целевого продукта (18 г, выход 96%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 235 [M+H]⁺.

Стадия В: метил-2-(4-хлорфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)ацетат



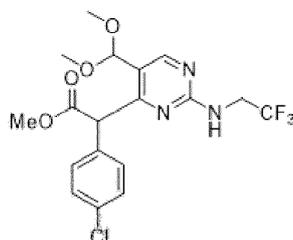
Метил-2-(4-хлорфенил)ацетат (31,6 г, 170,9 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в безводном THF (200 мл), охлаждали до -65°C в атмосфере N₂. К раствору при -65°C по каплям добавляли LiHMDS (1N, в THF, 256 мл, 256,0 ммоль, 3,0 экв.). После добавления, полученную смесь перемешивали при -65°C в течение 2 ч, а затем в реакционную смесь через капельную воронку по каплям добавляли раствор 4-хлор-5-(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин (20 г, 85,4 ммоль, 1,0 экв.) в безводном THF (80 мл). После добавления, реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. В этот момент времени смесь гасили добавлением NH₄Cl (нас. водн., 500 мл) и экстрагировали EA (500 мл × 3). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя (PE/EA=10:1-5:1) с получением целевого продукта (30 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 383 [M+H]⁺.

Стадия С: метил-2-(4-хлорфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)ацетат



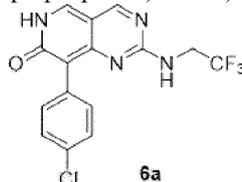
К раствору метил-2-(4-хлорфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)ацетата (30 г, 78,3 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (500 мл) в течение 1 ч порциями добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (40,4 г, 235,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (1 л), промывали NaHCO_3 (нас. водн., 1 л \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя (PE/EA=10:1-2:1) с получением целевого продукта (27 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: метил-2-(4-хлорфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-4-ил)ацетат



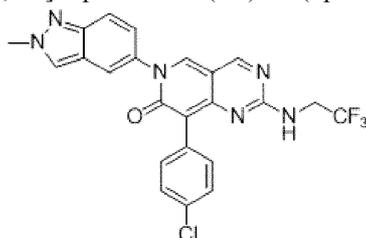
Смесь метил-2-(4-хлорфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-4-ил)ацетата (15 г, 36,1 ммоль, 1,0 экв.), CsF (5,5 г, 36,1 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (23,3 г, 180,5 ммоль, 5,0 экв.) и 2,2,2-трифторэтанамина (35,8 г, 361,5 ммоль, 10 экв.) в DMSO (150 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи в герметизированной пробирке. Затем, реакционную смесь концентрировали для удаления избытка 2,2,2-трифторэтанамина. Полученный остаток вливали в воду со льдом (500 мл) и экстрагировали EA (500 мл \times 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя (PE/EA=5:1-3:1) с получением целевого продукта (10 г, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия E: 8-(4-хлорфенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Смесь метил-2-(4-хлорфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-4-ил)ацетата (30 г, 69,1 ммоль, 1,0 экв.), NH_4OAc (180 г, 779 ммоль, 11,3 экв.), AcOH (75 мл) и толуола (150 мл) перемешивали при 100°C дополнительно в течение 14 ч. Затем, смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и вливали остаток в воду со льдом (500 мл). Эту смесь фильтровали, и собранный осадок промывали NaHCO_3 (нас. водн., 500 мл), а затем водой (1 л). Полученное твердое вещество сушили в условиях вакуума с получением целевого продукта (21 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: (способ A: сочетание по Ульманну). 8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (пример 123)

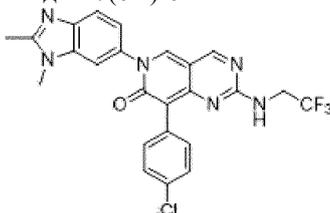


Смесь 8-(4-хлорфенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (100 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), 5-бром-2-метил-2H-индазола (119 мг, 0,56 ммоль, 2,0 экв.), CuI (5,4 мг, 0,028 ммоль, 0,1 экв.), N^1, N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамина (8,1 мг, 0,056 ммоль, 0,2 экв.), Cs_2CO_3 (276 мг, 0,847 ммоль, 3,0 экв.) и диоксана (2 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Неочищен-

ную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-она (пример 123).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 3H), 7,38-7,28 (м, 3H), 4,22 (с, 3H), 4,12-4,03 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 485 [M+H]⁺.

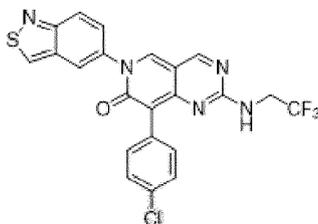
Пример 124: 8-(4-хлорфенил)-6-(1,2-диметил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 6-бром-1,2-диметил-1Н-бензо[d]имидазола посредством общей методики III, способа А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,26 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,15-4,01 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,57 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 499 [M+H]⁺.

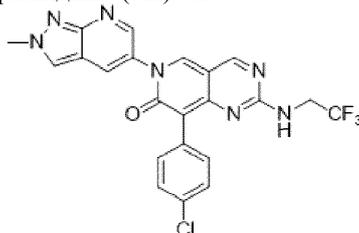
Пример 125: 6-(бензо[с]изотиазол-5-ил)-8-(4-хлорфенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 5-бромбензо[с]изотиазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,94 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,65 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,63 (дд, J=9,2, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,16-4,03 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 488 [M+H]⁺.

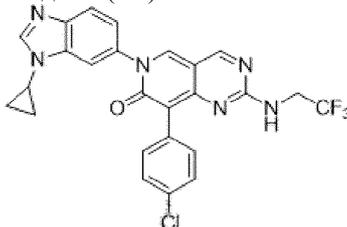
Пример 126: 8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 5-бром-2-метил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридина посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,65 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,26 (с, 3H), 4,15-4,03 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 486 [M+H]⁺.

Пример 127: 8-(4-хлорфенил)-6-(1-циклопропил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-он

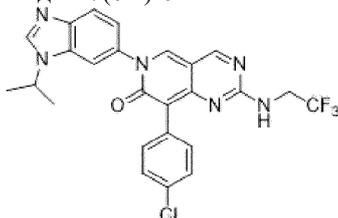


Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 6-бром-1-

циклопропил-1Н-бензо[d]имидазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,60 (т, J=6,8 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,16-4,02 (м, 2H), 3,57-3,48 (м, 1H), 1,13-1,04 (м, 4H). ЖХ-МС: m/z 511 [M+H]⁺.

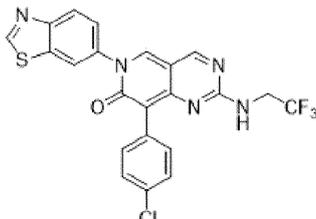
Пример 128: 8-(4-хлорфенил)-6-(1-изопропил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 6-бром-1-изопропил-1Н-бензо[d]имидазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

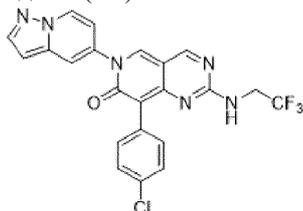
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,62 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,93 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 4,84-4,74 (м, 1H), 4,16-4,03 (м, 2H), 1,55 (д, J=6,8 Гц, 6H). ЖХ-МС: m/z 513 [M+H]⁺.

Пример 129: 6-(бензо[d]тиазол-6-ил)-8-(4-хлорфенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 6-бромбензо[d]тиазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C). ЖХ-МС: m/z 488 [M+H]⁺.

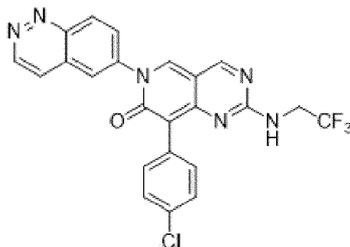
Пример 130: 8-(4-хлорфенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 5-бромпиразоло[1,5-a]пиридина посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,98 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,67 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (дд, J=7,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,19-4,01 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 471 [M+H]⁺.

Пример 131: 8-(4-хлорфенил)-6-(циннолин-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он

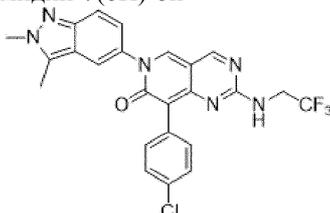


Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 6-бромциннолина посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,51 (д, J=6,0 Гц, 1H), 9,05 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,73 (д, J=6,4 Гц,

¹H), 8,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,18-4,03 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 483 [M+H]⁺.

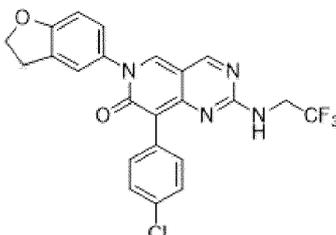
Пример 132: 8-(4-хлорфенил)-6-(2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 5-бром-2,3-диметил-2H-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,29 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,15-4,02 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 2,64 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 499 [M+H]⁺.

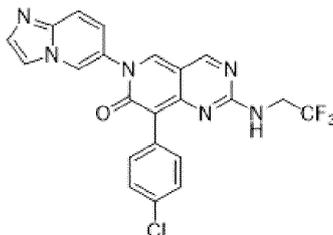
Пример 133: 8-(4-хлорфенил)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 5-бром-2,3-дигидробензофурана посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,96 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,58 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,04 (с, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,63 (д, J=8,8 Гц, 2H), 2,82 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,15-4,03 (м, 2H), 3,26 (т, J=8,8 Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 473 [M+H]⁺.

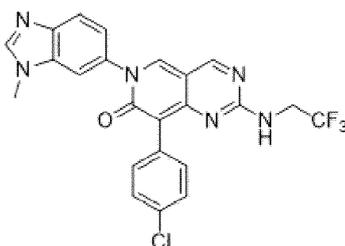
Пример 134: 8-(4-хлорфенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 6-бромимидазо[1,2-a]пиридина посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,69 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,17 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,77-7,63 (м, 3H), 7,43 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 471 [M+H]⁺.

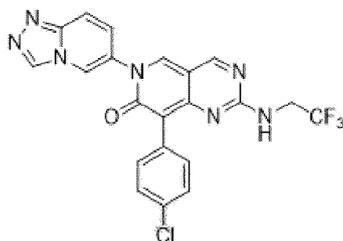
Пример 135: 8-(4-хлорфенил)-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]имидазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,99 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,61 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (дд, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,15-4,02 (м, 2H), 3,87 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 485 [M+H]⁺.

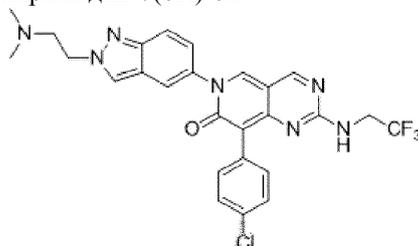
Пример 136: 6-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-8-(4-хлорфенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 6-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,41 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,72 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,58 (дд, J=9,6 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 472 [M+H]⁺.

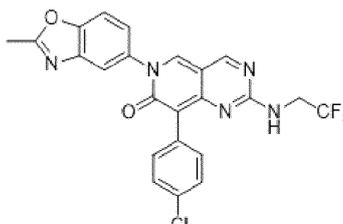
Пример 137: 8-(4-хлорфенил)-6-(2-(2-(диметиламино)этил)-2H-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 2-(5-бром-2H-индазол-2-ил)-N,N-диметиламина посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,0H, 1H), 4,56 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,14-4,03 (м, 2H), 2,81 (т, J=6,4 Гц, 1H), 2,18 (с, 6H). ЖХ-МС: m/z 542 [M+H]⁺.

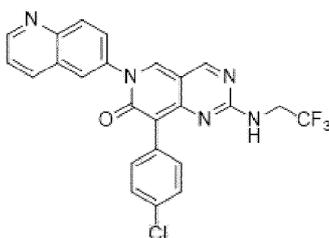
Пример 138: 8-(4-хлорфенил)-6-(2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 5-бром-2-метилбензо[d]оксазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,61 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,91(с, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,16-4,01 (м, 2H), 2,67 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 486 [M+H]⁺.

Пример 139: 8-(4-хлорфенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он

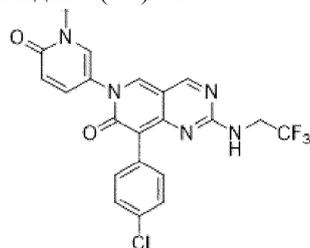


Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 6-

бромхинолина посредством общей методики III, способ А (CuI, N,N-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (д, J=4,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,67 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,66 (дд, J=8,4 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 482 [M+H]⁺.

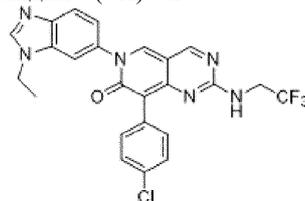
Пример 140: 8-(4-хлорфенил)-6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 5-бром-1-метилпиримидин-2(1H)-она посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,65 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,63 (дд, J=9,6 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,48 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,14-4,00 (м, 2H), 3,48 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 462 [M+H]⁺.

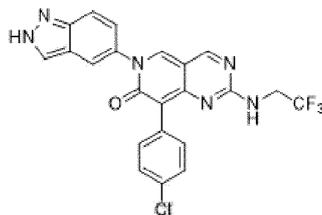
Пример 141: 8-(4-хлорфенил)-6-(1-этил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 6-бром-1-этил-1H-бензо[d]имидазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,60 (т, J=6,4, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,31 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,15-4,02 (м, 2H), 1,43 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 499 [M+H]⁺.

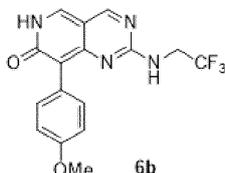
Пример 142: 8-(4-хлорфенил)-6-(2H-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения ба и 5-бром-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C), а затем снятия защиты с использованием TFA посредством общей методики I (стадия F).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,37 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,60 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 3H), 7,48 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,16-4,02 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 471 [M+H]⁺.

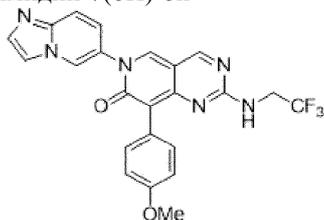
Получение 8-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (6b)



8-(4-Метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (6b) синтези-

рвали из метил-2-(4-метоксифенил)ацетата посредством общей методики III (стадии В-Е). ЖХ-МС: m/z 351 $[M+H]^+$.

Пример 143: 6-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-д]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6b и 6-бромимидазо[1,2-а]пиридина посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1,N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,78 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 3H), 7,25 (дд, $J=10,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,81 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,21-4,07 (м, 2H), 3,86 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 467 $[M+H]^+$.

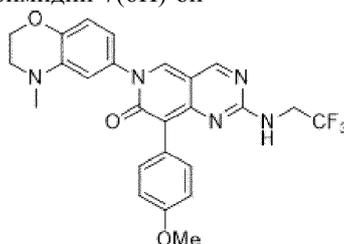
Пример 144: 8-(4-метоксифенил)-6-(хиноксалин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-д]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6b и 6-бромхиноксалин посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1,N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,18 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,71 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,79 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 479 $[M+H]^+$.

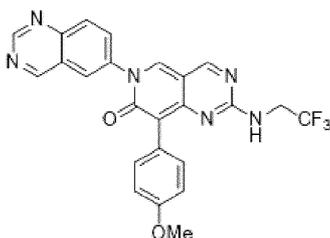
Пример 145: 8-(4-метоксифенил)-6-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-д]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6b и 6-бром-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1,N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,69 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,84 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,61 (дд, $J=8,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 5,72 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,32 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,18-4,06 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,31 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 2,88 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 498 $[M+H]^+$.

Пример 146: 8-(4-метоксифенил)-6-(хиназолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-д]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6b и 6-бромхиназолина посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1,N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин,

CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,73 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,61 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,18-4,04 (м, 2H), 3,78 (с, 3H).

ЖХ-МС: m/z 479 [M+H]⁺.

Пример 147: 6-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-8-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6b и 5-бром-2,3-дигидробензофурана посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

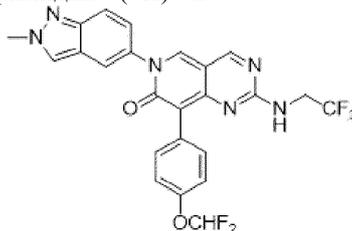
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,11 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,69 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,66 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,21-4,07 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,27 (т, J=8,8 Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 469 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (6с)



8-(4-(Дифторметокси)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (6с) синтезировали из метил-2-(4-(дифторметокси)фенил)ацетата посредством общей методики III (стадии В-Е). ЖХ-МС: m/z 387 [M+H]⁺.

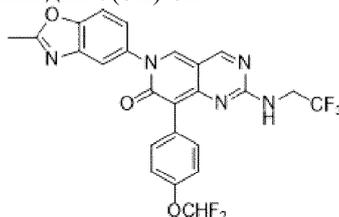
Пример 148: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6с и 5-бром-2-метил-2H-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,97 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,57 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 3H), 7,34 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 4,15-4,02 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 517 [M+H]⁺.

Пример 149: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он

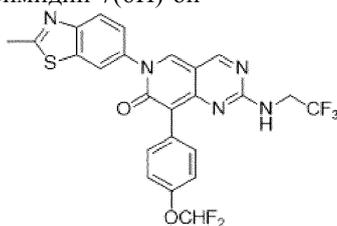


Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6с и 5-бром-2-метилбензо[d]оксазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,97 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H),

7,11 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 4,15-4,01 (м, 2Н), 2,67 (с, 3Н). ЖХ-МС: m/z 518 [M+H]⁺.

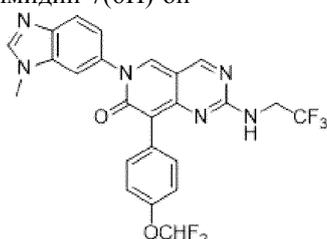
Пример 150: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения бс и 6-бром-2-метилбензо[d]тиазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,98 (с, 1Н), 8,94 (с, 1Н), 8,63 (т, J=6,4 Гц, 1Н), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,65 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1Н), 7,27 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1Н), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 4,15-4,03 (м, 2Н), 2,87 (с, 3Н). ЖХ-МС: m/z 534 [M+H]⁺.

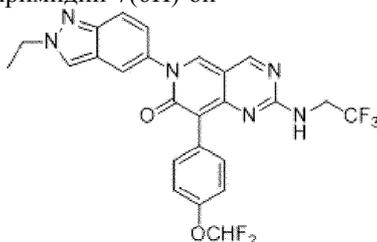
Пример 151: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения бс и 6-бром-1-метил-1Н-бензо[d]имидазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,98 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1Н), 8,35 (ушир. с, 1Н), 7,86 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,28 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1Н), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 4,15-4,02 (м, 2Н), 3,87 (с, 3Н). ЖХ-МС: m/z 517 [M+H]⁺.

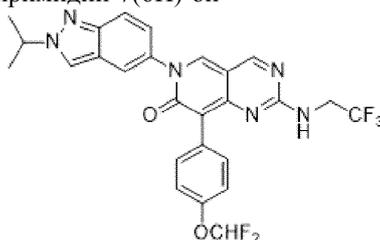
Пример 152: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения бс и 5-бром-2-этил-2Н-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,97 (с, 1Н), 8,89 (с, 1Н), 8,57 (т, J=6,4 Гц, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 7,90 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,75-7,67 (м, 3Н), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,26 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1Н), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 4,51 (кв, J=7,2 Гц, 2Н), 4,17-4,02 (м, 2Н), 1,54 (т, J=7,2 Гц, 3Н). ЖХ-МС: m/z 531 [M+H]⁺.

Пример 153: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-изопропил-2Н-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-он

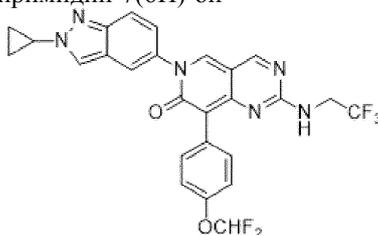


Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения бс и 5-бром-2-изопропил-2Н-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,97 (с, 1Н), 8,88 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,57 (т, J=6,4 Гц, 1Н), 7,88 (д,

J=1,6 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,32 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,89 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 4,15-4,02 (м, 2H), 1,58 (д, J=6,8 Гц, 6H). ЖХ-МС: m/z 545 [M+H]⁺.

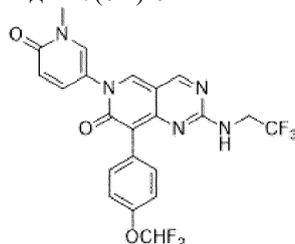
Пример 154: 6-(2-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6с и 5-бром-2-циклопропил-2H-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,57 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73-7,66 (м, 3H), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,27-4,17 (м, 1H), 4,15-4,01 (м, 2H), 1,37-1,28 (м, 2H), 1,19-1,10 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 543 [M+H]⁺.

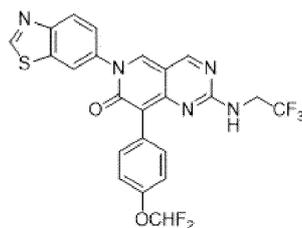
Пример 155: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6с и 5-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,66 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,63 (дд, J=10,0 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,28 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,14-4,02 (м, 2H), 3,48 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 494 [M+H]⁺.

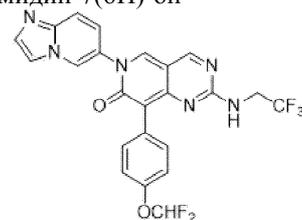
Пример 156: 6-(бензо[d]тиазол-6-ил)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6с и 6-бромбензо[d]тиазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,55 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,78-7,66 (м, 3H), 7,27 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,18-4,02 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 520 [M+H]⁺.

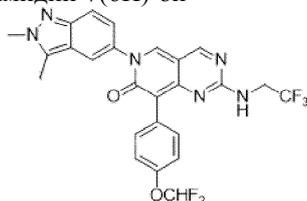
Пример 157: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6с и 6-бромимидазо[1,2-а]пиридина посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,16 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,70 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,90 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,27 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

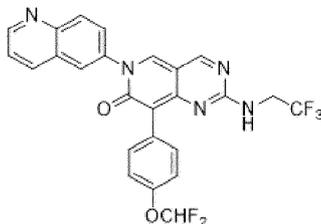
Пример 158: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения бс и 5-бром-2,3-диметил-2H-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1, N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,98 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,56 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,15-4,02 (м, 2H), 2,64 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

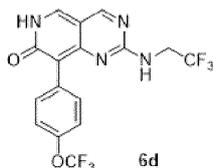
Пример 159: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения бс и 6-бромхинолина посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1, N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

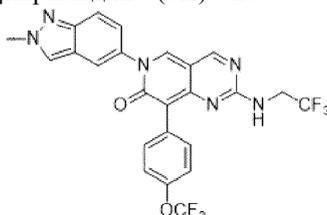
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,03 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,85 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,67 (дд, $J=8,4$ Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,27 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-8-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (6d)



8-(4-(Дифторметокси)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)-амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (6d) синтезировали из метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетата посредством общей методики III (стадии В-Е). ЖХ-МС: m/z 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

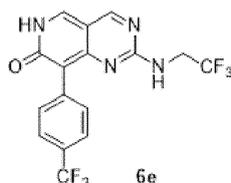
Пример 160: получение 6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-8-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6d и 5-бром-2-метил-2H-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1, N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

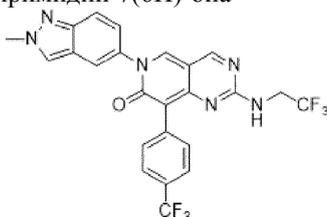
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,98 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,60 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,91 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,71 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 4,14-4,00 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-8-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (6е)



2-((2,2,2-Трифторэтил)амино)-8-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-он (6e) синтезировали из метил-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетата посредством общей методики III (стадии В-Е). ЖХ-МС: m/z 389 $[M+H]^+$.

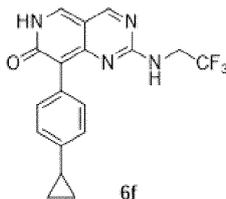
Пример 161: получение 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-8-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6e и 5-бром-2-метил-2Н-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1,N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

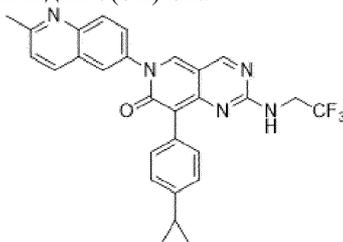
1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,00 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,65 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,92 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,71 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,35 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 4,13-4,00 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 519 $[M+H]^+$.

Получение 8-(4-циклопропилфенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-она (6f)



8-(4-Циклопропилфенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-он (6f) синтезировали из метил-2-(4-циклопропилфенил)ацетата посредством общей методики III (стадии В-Е). ЖХ-МС: m/z 361 $[M+H]^+$.

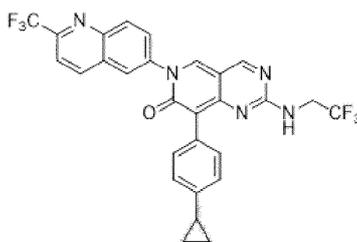
Пример 162: получение 8-(4-циклопропилфенил)-6-(2-метилхинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6f и 6-бром-2-метилхинолина посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1,N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,97 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,56 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,16-4,03 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,98-1,86 (м, 1H), 0,99-0,91 (м, 2H), 0,71-0,63 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 520 $[M+H]^+$.

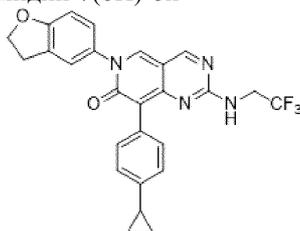
Пример 163: 8-(4-циклопропилфенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-6-(2-(трифторметил)хинолин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6f и 6-бром-2-(трифторметил)хинолина посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,99 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,60 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,33 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,14-8,07 (м, 2H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,17-4,04 (м, 2H), 1,97-1,88 (м, 1H), 0,99-0,92 (м, 2H), 0,70-0,63 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 556 [M+H]⁺.

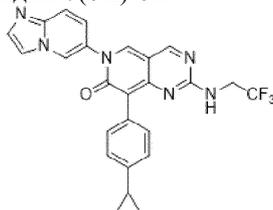
Пример 164: 8-(4-циклопропилфенил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6f и 5-бром-2,3-дигидробензофурана посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,99 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,54 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,28 (дд, J=8,5 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,69 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,21-4,06 (м, 2H), 3,31 (т, J=8,8 Гц, 2H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,05-0,97 (м, 2H), 0,77-0,66 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 479 [M+H]⁺.

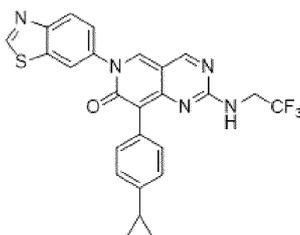
Пример 165: 8-(4-циклопропилфенил)-6-((имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6f и 6-бромимидазо[1,2-a]пиридина посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,96 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,69 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (дд, J=9,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 1H), 0,99-0,91 (м, 2H), 0,71-0,62 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 477 [M+H]⁺.

Пример 166: 6-(бензо[d]тиазол-6-ил)-8-(4-циклопропилфенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он

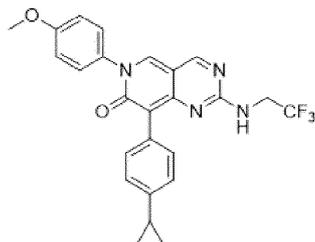


Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6f и 6-бромбензо[d]тиазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,54 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,56 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,0 Гц,

2H), 4,18-4,01 (м, 2H), 1,98-1,86 (м, 1H), 0,99-0,89 (м, 2H), 0,71-0,63 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 494 $[M+H]^+$.

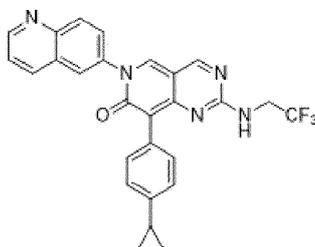
Пример 167: 8-(4-циклопропилфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6f и 1-бром-4-метоксибензола посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1, N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,94 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,49 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,08 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,00 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,14-4,00 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,97-1,87 (м, 1H), 0,99-0,91 (м, 2H), 0,70-0,63 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 467 $[M+H]^+$.

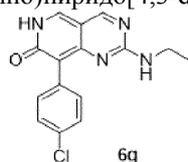
Пример 168: 8-(4-циклопропилфенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6f и 6-бромхинолина посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1, N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

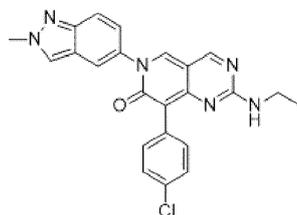
1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,03 (дд, $J=4,4$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,58 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,48 (дд, $J=8,4$, 1,7 Гц, 1H), 8,24 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=8,4$ Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,17-4,04 (м, 2H), 1,98-1,89 (м, 1H), 1,00-0,91 (м, 2H), 0,72-0,63 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 488 $[M+H]^+$.

Получение 8-(4-хлорфенил)-2-(этиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (6g)



8-(4-Хлорфенил)-2-(этиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (6g) синтезировали из этанамина посредством общей методики III (стадии D, E). ЖХ-МС: m/z 301 $[M+H]^+$.

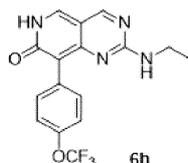
Пример 169: получение 8-(4-хлорфенил)-2-(этиламино)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6g и 5-бром-2-метил-2H-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1, N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, Cs_2CO_3 , 1,4-диоксан, 100°C).

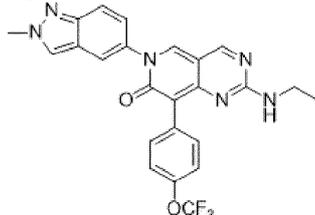
1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,86 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,07 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,69 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,31 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,30-3,20 (м, 2H), 1,11 (т, $J=7,2$ Гц, 1H) ЖХ-МС: m/z 431 $[M+H]^+$.

Получение 2-(этиламино)-8-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (6h)



2-(Этиламино)-8-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (6h) синтезировали из метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетата посредством общей методики III (стадии В-Е). ЖХ-МС: m/z 351 $[M+H]^+$.

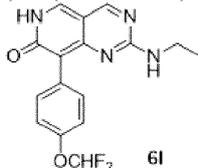
Пример 170: получение 2-(этиламино)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-8-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6h и 5-бром-2-метил-2H-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1, N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

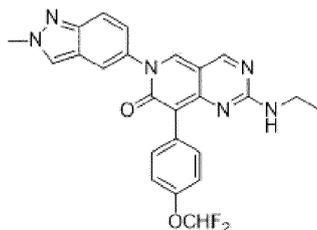
1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,86 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,09 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,69 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=9,2$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,30-3,20 (м, 2H), 1,10 (т, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 481 $[M+H]^+$.

Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(этиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (6i)



8-(4-(Дифторметокси)фенил)-2-(этиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (6i) синтезировали из метил-2-(4-(дифторметокси)фенил)ацетата посредством общей методики III (стадии В-Е). ЖХ-МС: m/z 333 $[M+H]^+$.

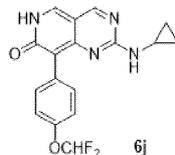
Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(этиламино)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (пример 171)



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6i и 5-бром-2-метил-2H-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N^1, N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

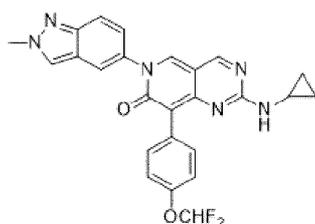
1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,85 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,04 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,69 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (т, $J_{HF}=74,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,31-3,15 (м, 2H), 1,11 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 463 $[M+H]^+$.

Получение 2-(циклопропиламино)-8-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (6j)



2-(Циклопропиламино)-8-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (6j) синтезировали из циклопропанамина посредством общей методики III (стадии D, E). ЖХ-МС: m/z 345 $[M+H]^+$.

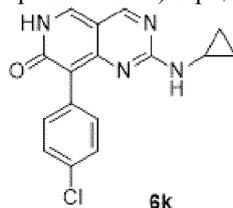
Пример 172: получение 2-(циклопропиламино)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6j и 5-бром-2-метил-2H-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

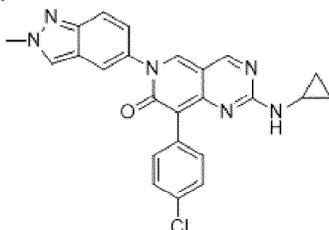
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,97-7,87 (м, 3H), 7,76 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,18 (с, 3H), 2,87-2,76 (м, 1H), 0,77-0,70 (м, 2H), 0,66-0,58 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 475 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-хлорфенил)-2-(циклопропиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (6k)



8-(4-Хлорфенил)-2-(циклопропиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (6k) синтезировали из циклопропанамина посредством общей методики III (стадии D, E). ЖХ-МС: m/z 313 [M+H]⁺.

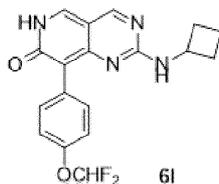
Пример 173: получение 8-(4-хлорфенил)-2-(циклопропиламино)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6k и 5-бром-2-метил-2H-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,22 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 2,82-2,73 (м, 1H), 0,73-0,64 (м, 2H), 0,59-0,53 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 443 [M+H]⁺.

Получение 2-(циклобутиламино)-8-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (6l)



2-(Циклобутиламино)-8-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (6l) синтезировали из циклобутанамина посредством общей методики III (стадии D, E). ЖХ-МС: m/z 359 [M+H]⁺.

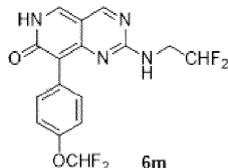
Пример 174: получение 2-(циклобутиламино)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6l и 5-бром-2-метил-2H-индазола посредством общей методики III, способ А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

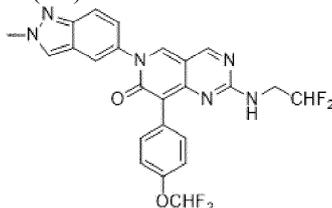
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,86 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,33 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 4,23-4,11 (м, 1H), 2,23-2,11 (м, 2H), 2,09-1,93 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 2-((2,2-дифторэтил)амино)-8-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[4,3- d]пиримидин-7(6H)-она (6m)



2-((2,2-Дифторэтил)амино)-8-(4-(дифторметокси)-фенил)пиридо[4,3- d]пиримидин-7(6H)-он (6m) синтезировали из 2,2-дифторэтанамина посредством общей методики III (стадии D, E). ЖХ-МС: m/z 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 175: получение 2-((2,2-дифторэтил)амино)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[4,3- d]пиримидин-7(6H)-она



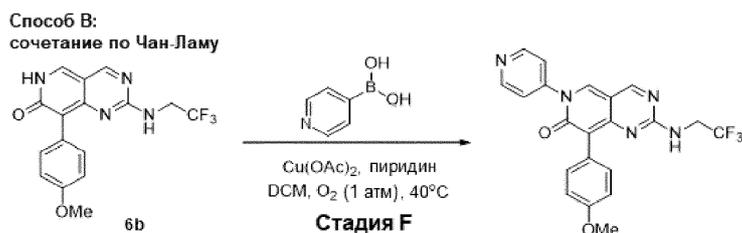
Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6m и 5-бром-2-метил-2H-индазола посредством общей методики III, способ A (CuI, N^1, N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин, CsF, 1,4-диоксан, 100°C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,94 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,89 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=9,2$ Гц, 3H), 7,32 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,12 (тт, $J_{\text{HF}}=56,4$ Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,60 (дт, $J_{\text{HF}}=14,8$ Гц, 4,0 Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие соединения синтезировали посредством общей методики III, способ A:

101-A	<p>8-(4-хлорфенил)-6-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2H-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (синтезировали из 8-(4-хлорфенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она и 1-(5-бром-2H-индазол-2-ил)-2-метилпропан-2-ола (ссылка: Organic Letters, 16 (11), 3114-3117; 2014))</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) (соотношение таутомеров 7:1) δ 9,05 (с, 0,15H), 8,99 (с, 0,15H), 8,97 (с, 0,85H), 8,93 (с, 0,85H), 8,59 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=2,0$, 0,8 Гц, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,70-7,66 (м, 1,75H), 7,55 (д, $J=8,3$ Гц, 0,25H), 7,40 (д, $J=8,2$ Гц, 0,25H), 7,36 (дд, $J=8,2$, 1,6 Гц, 1,75H), 7,34-7,31 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,23 (с, 0,25H), 4,08 (пент, $J=9,3$ Гц, 1,75H), 1,13 (с, 6H).</p>
102-A	<p>8-(4-хлорфенил)-2-((2,2-дифторэтиламино)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H-ЯМР (400 МГц) δ 8,94 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=8,8$, 6,8 Гц, 3H), 7,41-7,27 (м, 3H), 6,12 (тт, $J_{\text{HF}}=56,3$, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,70-3,54 (м, 2H). (соотношение таутомеров 10:1. Приведены только основные пики)</p>

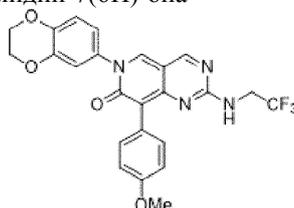
Стадия F: (способ B: сочетание по Чан-Ламу). 8-(4-метоксифенил)-6-(пиридин-4-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3- d]пиримидин-7(6H)-он (пример 176)



Пример 176: Смесь 8-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (70,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), пиридин-4-илбороновой кислоты (50,0 мг, 0,4 ммоль, 2,0 экв.), ацетат меди(II) (73,0 мг, 0,4 ммоль, 2,0 экв.) и пиридина (63,0 мг, 0,8 ммоль, 4,0 экв.) в DCM (3,0 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи в атмосфере O₂. После этого, реакционную смесь разбавляли DCM (10,0 мл), промывали H₂O (10 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 8-(4-метоксифенил)-6-(пиридин-4-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,82 (д, J=6,0 Гц, 2H), 8,75 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,48 (д, J=6,4 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,81 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,19-4,08 (м, 2H), 3,82 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 428 [M+H]⁺.

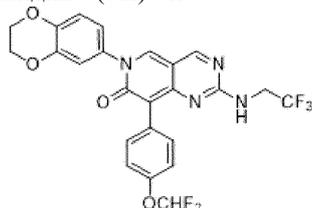
Пример 177: получение 6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-8-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6b и (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)бороновой кислоты посредством общей методики III, способ В (Cu(OAc)₂, пиридин, DCM, O₂ (1 атм), 40°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,49 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,32 (с, 4H), 4,15-4,01 (м, 2H), 3,78 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 485 [M+H]⁺.

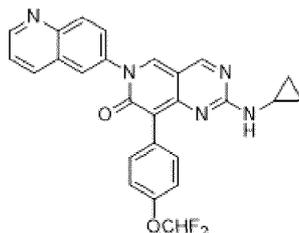
Пример 178: 8-(4-(диформетокси)фенил)-6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6b и (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)бороновой кислоты посредством общей методики III, способ В (Cu(OAc)₂, пиридин, DCM, O₂ (1 атм), 40°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,56 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,12-7,01 (м, 2H), 4,31 (с, 4H), 4,12-4,03 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 521 [M+H]⁺.

Пример 179: 2-(циклопропиламино)-8-(4-(диформетокси)фенил)-6-(хинолин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он

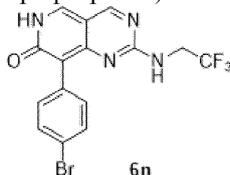


Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6j и хинолин-6-илбороновой кислоты посредством общей методики III, способ В (Cu(OAc)₂, пиридин, DCM, O₂ (1 атм), 40°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02 (дд, J=4,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,48 (д, J=8,0

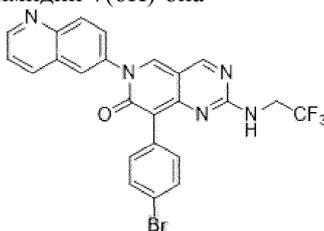
Гц, 1Н), 8,27 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 8,23 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,16 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,93 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,66 (дд, J=8,8 Гц, 4,4 Гц, 1Н), 7,26 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1Н), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 2,83-2,74 (м, 1Н), 0,74-0,65 (м, 2Н), 0,62-0,53 (м, 2Н). ЖХ-МС: m/z 472 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-бромфенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (6n)



8-(4-Бромфенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (6n) синтезировали из метил-2-(4-бромфенил)ацетата посредством общей методики III (стадии В-Е). ЖХ-МС: m/z 399, 401 [M+H]⁺.

Пример 180: получение 8-(4-бромфенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



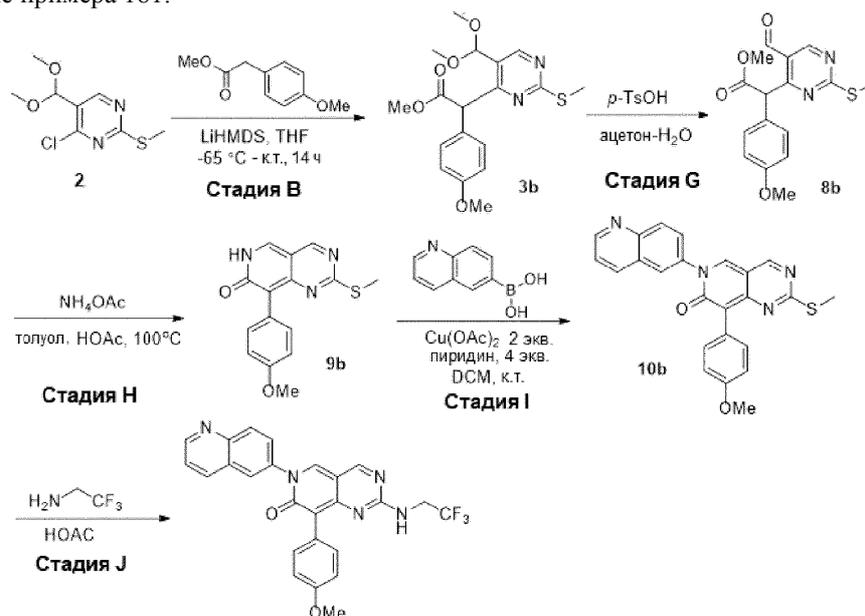
Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 6n и хинолин-6-илбороновой кислоты посредством общей методики III, способ В (Cu(OAc)₂, пиридин, DCM, O₂ (1 атм), 40°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 9,02 (с, 1Н), 9,00 (с, 1Н), 8,68 (т, J=6,0 Гц, 1Н), 8,48 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,17 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,94 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,69-7,61 (м, 3Н), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 4,17-4,03 (м, 2Н). ЖХ-МС: m/z 526, 528 [M+H]⁺.

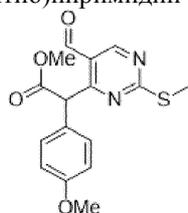
Следующее соединение синтезировали посредством общей методики III (альтернативный путь; стадии G-J):

103-A	<p>8-(4-бромфенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 529 [M+H]⁺.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (с, 1Н), 8,82 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,69 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,31 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1Н), 4,19 (с, 3Н), 4,05 (кв, J=9,6 Гц, 2Н).</p> <p>(соотношение таутомеров 6:1. Приведены только основные пики)</p>
-------	---	--

Получение примера 181:

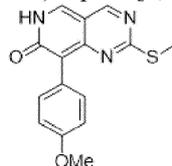


Стадия Г: метил-2-(5-формил-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-(4-метоксифенил)ацетат



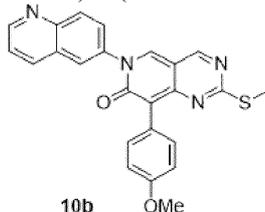
К раствору метил-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-(4-метоксифенил)ацетата (570 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне/Н₂О (5,0/5,0 мл) добавляли *p*-TsOH (77 мг, 0,45 ммоль, 0,3 экв.). Затем, смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Полученную смесь экстрагировали DCM. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевого продукта (450 мг, выход 90%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 333 [M+H]⁺.

Стадия Н: 8-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-6-(хинолин-6-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7(6H)-он



К смеси 2-(5-формил-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-(4-метоксифенил)ацетата (450 мг, 1,35 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле/НОАс (5,0/5,0 мл) добавляли NH₄OAc (2,7 г, 350,6 ммоль, 26,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 5 ч. В этот момент времени смесь концентрировали в условиях вакуума и разбавляли DCM и H₂O. Водный слой экстрагировали DCM (10,0 мл × 2), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя (DCM/MeOH=150:1-50:1) с получением целевого продукта (180 мг, выход 44%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 300 [M+H]⁺.

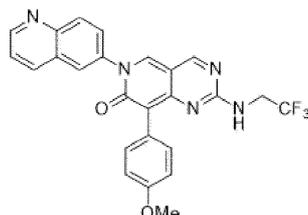
Стадия И: 8-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-6-(хинолин-6-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7(6H)-он



К раствору 8-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7(6H)-она (210,0 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5,0 мл) добавляли хинолин-6-илбороновую кислоту (240 мг, 1,4 ммоль, 2,0 экв.), Cu(OAc)₂ (250 мг, 1,4 ммоль, 2,0 экв.) и пиридин (221 мг, 2,8 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в атмосфере O₂ (1 атм) в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях вакуума, и разбавляли остаток DCM и H₂O. Водный слой экстрагировали DCM (10,0 мл × 2), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением коричневого масла. Остаток очищали методом

флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя (DCM/MeOH=200:1-50:1) с получением целевого продукта (250 мг, выход 83%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 427 $[M+H]^+$.

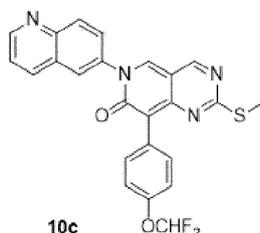
Стадия J: 8-(4-метоксифенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (пример 181)



К раствору 8-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-6-(хинолин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (63 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в HOAc (1,0 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтанамин (300 мг, 3,0 ммоль, 20,0 экв.). Затем, смесь герметизировали и перемешивали при 100°C в течение ночи. Полученную смесь концентрировали с получением коричневого масла и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 8-(4-метоксифенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (пример 181)

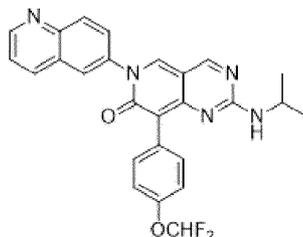
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,02 (дд, $J=4,3$, 1,7 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,28-8,16 (м, 3H), 7,95 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=8,9$, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,51 (дд, $J=8,3$, 4,3 Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,74 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,16 (кв, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,85 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 478 $[M+H]^+$.

Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(метилтио)-6-(хинолин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (10с)



8-(4-(Дифторметокси)фенил)-2-(метилтио)-6-(хинолин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (10с) синтезировали из метил-2-(4-(дифторметокси)фенил)ацетата посредством общей методики III (стадии В, G-J). ЖХ-МС: m/z 463 $[M+H]^+$.

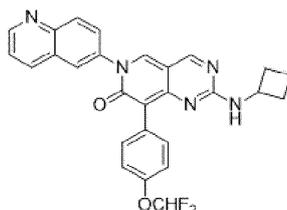
Пример 182: получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(изопропиламино)-6-(хинолин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10с и пропан-2-амина в соответствии с методикой примера 181, стадия J (HOAc, 100°C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,02 (дд, $J=4,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,48 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,66 (дд, $J=8,4$ Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,27 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,00-3,90 (м, 1H), 1,16 (д, $J=6,4$ Гц, 6H). ЖХ-МС: m/z 474 $[M+H]^+$.

Пример 183: 2-(циклобутиламино)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(хинолин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он

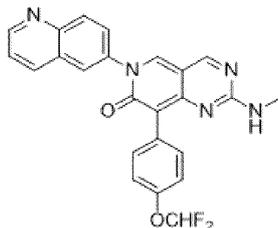


Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10с и циклобутанамина в соответствии с методикой примера 181, стадия J (HOAc, 100°C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,02 (дд, $J=4,0$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,47 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,4 Гц,

1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 (дд, J=8,4 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,27 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,25-4,12 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 2H), 2,09-1,92 (м, 2H), 1,71-1,54 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 486 [M+H]⁺.

Пример 184: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(метиламино)-6-(хинолин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10с и метиламина гидрохлорида в соответствии с методикой примера 181, стадия J (НОАс, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,02 (дд, J=4,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,07-8,02 (м, 1H), 7,93 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,66 (дд, J=8,4 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,27 (т, J_{HF}=74,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,8 Гц, 2H), 2,82 (д, J=5,6 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 446 [M+H]⁺.

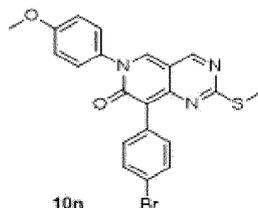
Пример 185: 2-(азетидин-1-ил)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(хинолин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10с и азетидина в соответствии с методикой примера 181, стадия J (НОАс, 100°C).

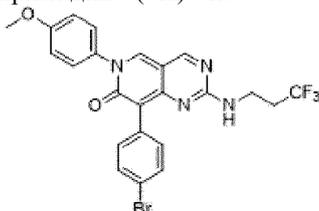
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,02 (дд, J=4,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,945 (с, 1H), 8,944 (с, 1H), 8,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 (дд, J=8,4 Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,26 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,24 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,06 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,36-2,25 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 472 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (10n)



8-(4-Бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (10n) синтезировали из метил-2-(4-бромфенил)ацетата посредством общей методики III (стадии В, G-J). ЖХ-МС: m/z 454, 456 [M+H]⁺.

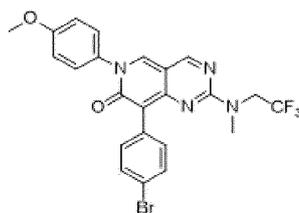
Пример 186: получение 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((3,3,3-трифторпропил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10n и 3,3,3-трифторпропан-1-амина гидрохлорида в соответствии с методикой примера 181, стадия J (НОАс, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,66 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,74 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,65 (кв, J=6,4 Гц, 2H), 2,50-2,36 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 519, 521 [M+H]⁺.

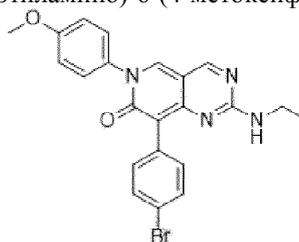
Пример 187: 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10п и 2,2,2-трифтор-N-метилэтанамин в соответствии с методикой примера 181, стадия J (НОАс, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ основной изомер: 9,01 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,66 (кв, J=9,2 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,15 (с, 3H). минорный изомер: 9,07 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 4H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,46 (кв, J=9,2 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,33 (с, 3H). Соотношение двух изомеров 2:1. ЖХ-МС: m/z 519, 521 [M+H]⁺.

Пример 188: 8-(4-бромфенил)-2-(этиламино)-6-(4-метоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10п и этиламина гидрохлорида в соответствии с методикой примера 181, стадия J (НОАс, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,06 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,29-3,17 (м, 2H), 1,10 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 451, 453 [M+H]⁺.

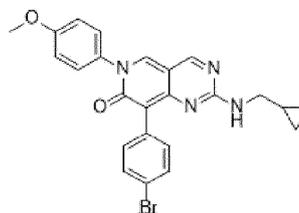
Пример 189: 8-(4-бромфенил)-2-((2,2-дифторэтил)амино)-6-(4-метоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10п и 2,2-дифторэтанамин в соответствии с методикой примера 181, стадия J (НОАс, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,37 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,11 (тт, J_{HF}=56,2 Гц, 4,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,60 (тт, J=14,4 Гц, 4,4 Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 487, 489 [M+H]⁺.

Пример 190: 8-(4-бромфенил)-2-(циклопропилметил)амино)-6-(4-метоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10п и циклопропилметанамин в соответствии с методикой примера 181, стадия J (НОАс, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,16 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,11 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,10-0,95 (м, 1H), 0,44-0,32 (м, 2H), 0,18-0,07 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 477, 479 [M+H]⁺.

Пример 191: 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(пропиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



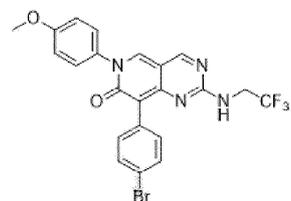
Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10n и 1-аминопропана гидрохлорида в соответствии с методикой примера 181, стадия J (НОАс, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,11 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,22-3,12 (м, 2H), 1,59-1,44 (м, 2H), 0,84 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 465, 467 [M+H]⁺.

Получение примера 192



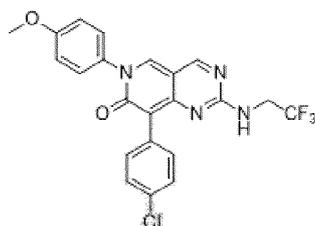
Стадия К: 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (пример 192)



Смесь метил-2-(4-бромфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-4-ил)ацетата (800 мг, 1,67 ммоль, 1,0 экв.; полученного в соответствии с методикой примера 123, стадии В-Д), 4-метоксианилина (410 мг, 3,34 ммоль, 2,0 экв.), АсОН (4,0 мл), толуола (8,0 мл) и 0,8 мл воды перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (пример 192)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,16-4,00 (м, 2H), 3,84 (с, 3H). ЖХ-МС (ESI): m/z 505, 507 [M+H]⁺.

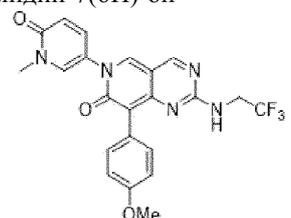
Пример 193: 8-(4-хлорфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 5a и 4-метоксианилина в соответствии с методикой примера 192, стадия К (НОАс-толуол, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,41-7,32 (м, 4H), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,76 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,18-4,05 (м, 2H), 3,87 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 461 [M+H]⁺.

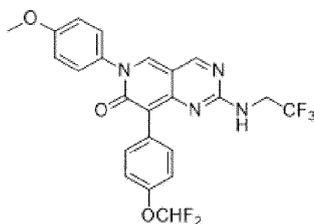
Пример 194: 8-(4-метоксифенил)-6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 5b и 5-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она в соответствии с методикой примера 192, стадия К (НОАс-толуол, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=9,6 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,4 Гц, 2H), 6,68 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,75 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,18-4,06 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,60 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 458 [M+H]⁺.

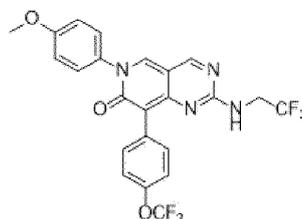
Пример 195: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 5с и 4-метоксианилина в соответствии с методикой примера 192, стадия К (НОАс-толуол, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,54 (т, J_{HF}=74,6 Гц, 1H), 5,95 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,17-4,02 (м, 2H), 3,86 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 493 [M+H]⁺.

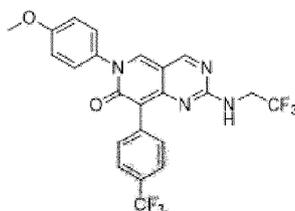
Пример 196: 6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-8-(4-(трифторметокси)фенил)-пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 5d и 4-метоксианилина в соответствии с методикой примера 192, стадия К (НОАс-толуол, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,76 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,17-4,05 (м, 2H), 3,87 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 511 [M+H]⁺.

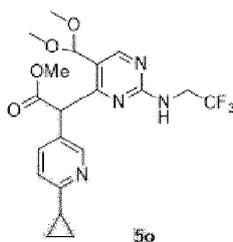
Пример 197: 6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-8-(4-(трифторметил)фенил)-пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 5е и 4-метоксианилина в соответствии с методикой примера 192, стадия К (НОАс-толуол, 100°C).

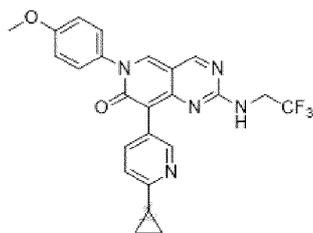
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,93 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,76 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,16-4,04 (м, 2H), 3,87 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 495 [M+H]⁺.

Получение метил-2-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-4-ил)ацетата (5о)



Метил-2-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-4-ил)ацетат (5о) синтезировали из метил-2-(6-циклопропилпиридин-3-ил)ацетата посредством общей методики III (стадии В-D). ЖХ-МС: m/z 441 [M+H]⁺.

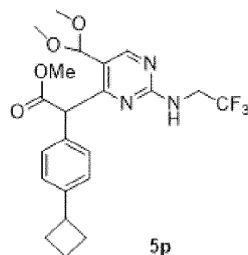
Пример 198: 8-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 5o и 4-метоксианилина в соответствии с методикой примера 192, стадия К (НОАс-толуол, 100°C).

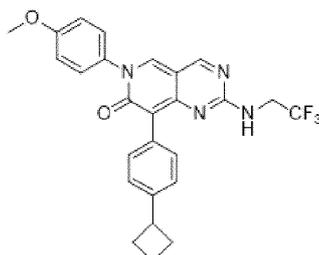
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,0 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,14-4,00 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,14-2,05 (м, 1H), 0,97-0,90 (м, 4H). ЖХ-МС: m/z 468 [M+H]⁺.

Получение метил-2-(4-циклобутилфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-пиримидин-4-ил)ацетата (5p)



Метил-2-(4-циклобутилфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-4-ил)ацетат (5p) синтезировали из метил-2-(4-циклобутилфенил)ацетата посредством общей методики III (стадии В-D). ЖХ-МС: m/z 454 [M+H]⁺.

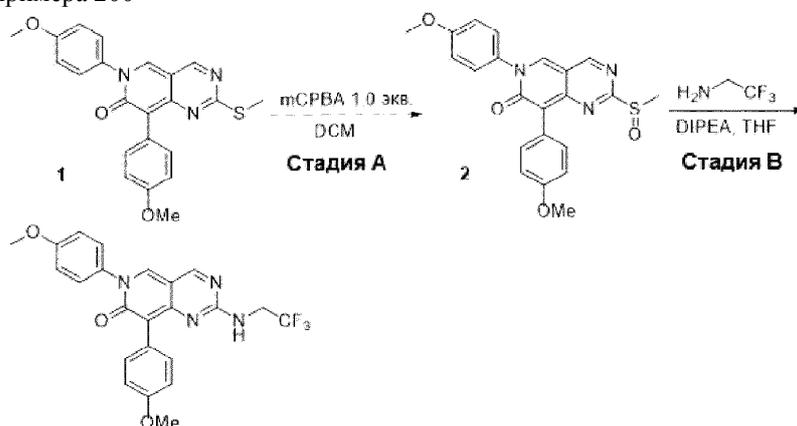
8-(4-Циклобутилфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (пример 199)



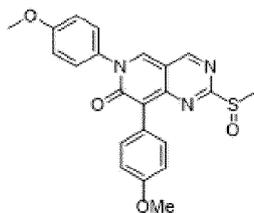
Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 5p и 4-метоксианилина в соответствии с методикой примера 192, стадия К (НОАс-толуол, 100°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,49 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,16 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,15-4,00 (м, 2H), 3,59-3,48 (м, 1H), 2,37-2,24 (м, 2H), 2,19-2,04 (м, 2H), 2,03-1,90 (м, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H). ЖХ-МС: m/z 481 [M+H]⁺.

Получение примера 200

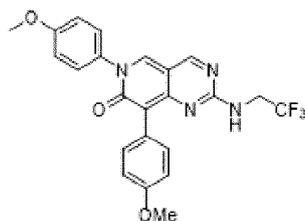


Стадия А: 6,8-бис(4-метоксифенил)-2-(метилсульфинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



К раствору 6,8-бис(4-метоксифенил)-2-(метилтио)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (180 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли mCPBA (76 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) при -5°C . Затем, смесь перемешивали при -5°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума, и очищали полученную смесь методом препаративной ТСХ (PE/EA=1/4) с получением 6,8-бис(4-метоксифенил)-2-(метилсульфинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (65 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

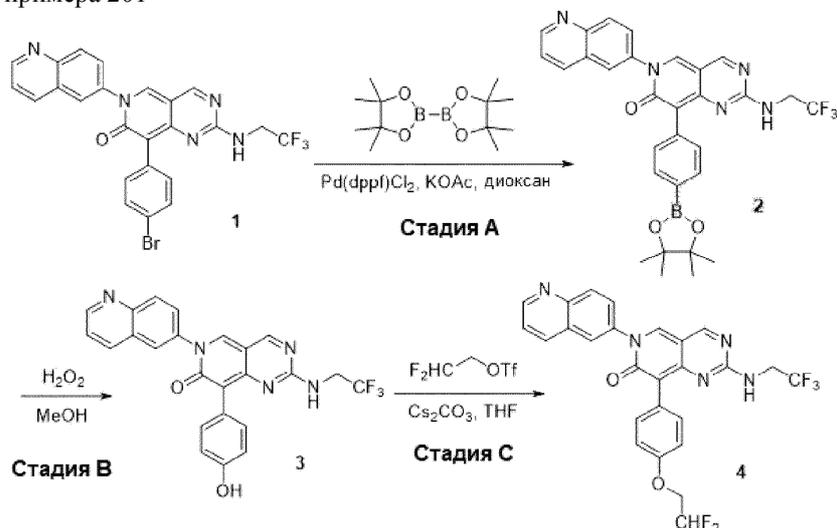
Стадия В: 6,8-бис(4-метоксифенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (пример 200)



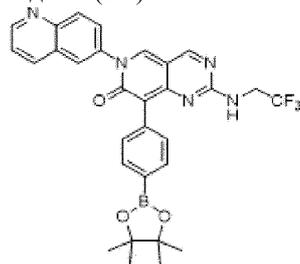
К раствору 6,8-бис(4-метоксифенил)-2-(метилсульфинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (65 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (10,0 мг, 0,75 ммоль, 5 экв.) в THF (3,0 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтанамин (75 мг, 0,75 ммоль, 5 экв.). Затем, смесь перемешивали при 25°C в течение ночи, полученную смесь концентрировали в условиях вакуума, после чего разбавляли DCM (10 мл) и H_2O (10 мл). Водный слой экстрагировали DCM (10,0 мл \times 2), и концентрировали объединенные органические слои в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 6,8-бис(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (пример 200).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,69 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,70 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,84 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,19-4,06 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,84 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Получение примера 201



Стадия А: 6-(хинолин-6-ил)-8-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



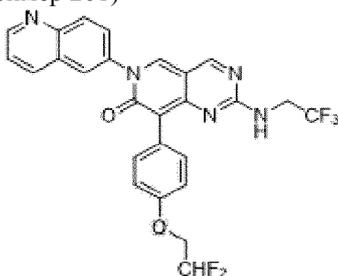
Смесь 8-(4-бромфенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (пример 180, 160 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (116 мг, 0,46 ммоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (90 мг, 0,91 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (5,0 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через тонкий слой Celite®, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Затем, остаток дополнительно очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (110 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 574 [M+H]⁺.

Стадия В: 8-(4-гидроксифенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Смесь 6-(хинолин-6-ил)-8-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (100 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) и H₂O₂ (30% водн., 350 мг, 3,49 ммоль, 20,0 экв.) в MeOH (4,0 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc (10,0 мл), и промывали NaS₂O₃ (нас. водн., 10,0 мл). Органический слой концентрировали в условиях пониженного давления с получением 8-(4-гидроксифенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (75,0 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 464 [M+H]⁺.

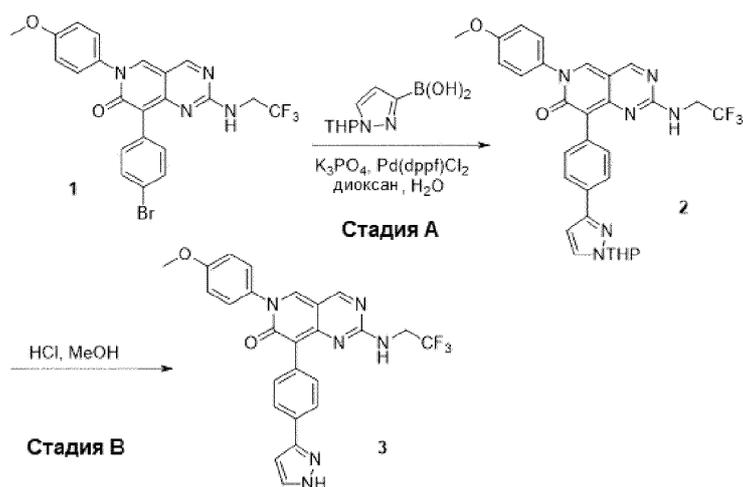
Стадия С: 8-(4-(2,2-дифторэтокси)фенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (пример 201)



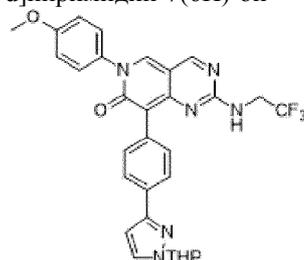
К смеси 8-(4-гидроксифенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (50,0 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3,0 мл) при 0°C добавляли 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (25,0 мг, 0,12 ммоль, 1,1 экв.) и C₅S₂CO₃ (70,0 мг, 0,22 ммоль, 2,0 экв.), после чего полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 3 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 8-(4-(2,2-дифторэтокси)фенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (пример 201).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (дд, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,69-7,61 (м, 3H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,41 (тт, J_{HF}=56,2 Гц, 3,6 Гц, 1H), 4,34 (т.кв, J=14,8 Гц, 3,6 Гц, 2H), 4,18-4,04 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI): m/z 528 [M+H]⁺.

Получение примера 202

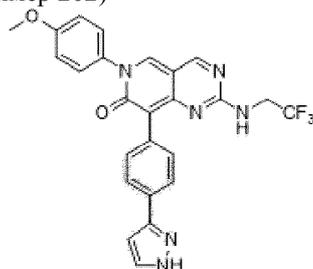


Стадия А: 6-(4-метоксифенил)-8-(4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7(6Н)-он



Смесь 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7(6Н)-она (пример 192, 70,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), (1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)бороновой кислоты (77,0 мг, 0,3 ммоль, 3,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (8,0 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (88,0 мг, 0,4 ммоль, 4,0 экв.) в диоксане/H₂O (4/1, 5,0 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой (10,0 мл), экстрагировали EtOAc (20,0 мл × 2), промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением целевого продукта (70,0 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 577 [M+H]⁺.

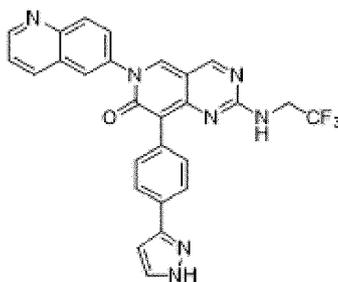
Стадия В: 8-(4-(1Н-пиразол-3-ил)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7(6Н)-он (пример 202)



Смесь 6-(4-метоксифенил)-8-(4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7(6Н)-она (50,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и HCl (1 М водн., 0,3 мл, 3,0 экв.) в MeOH (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Затем, раствор концентрировали, и очищали полученный остаток методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 8-(4-(1Н-пиразол-3-ил)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7(6Н)-она (пример 202).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,97 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,55 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,81-7,66 (м, 4H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,40-7,16 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,72 (с, 1H), 4,15-4,03 (м, 2H), 3,83 (с, 3H). ЖХ-МС: *m/z* 493 [M+H]⁺.

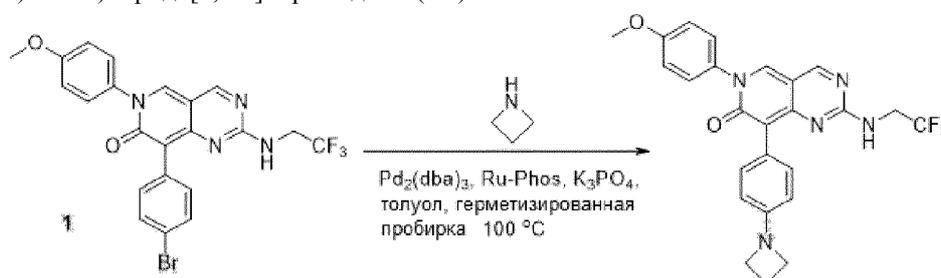
Пример 203: 8-(4-(1Н-пиразол-3-ил)фенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7(6Н)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из примера 180 и 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола в соответствии с методикой примера 202 (стадии А-В).

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (дд, J=4,4 Гц, 1,6 Гц, 1Н), 9,01 (с, 1Н), 9,00 (с, 1Н), 8,63 (т, J=6,4 Гц, 1Н), 8,49 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 8,26 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,17 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,96 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,71 (ушир. с, 1Н), 7,66 (дд, J=8,4 Гц, 4,4 Гц, 1Н), 6,73 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 4,20-4,04 (м, 2Н). ЖХ-МС: m/z 514 [M+H]⁺.

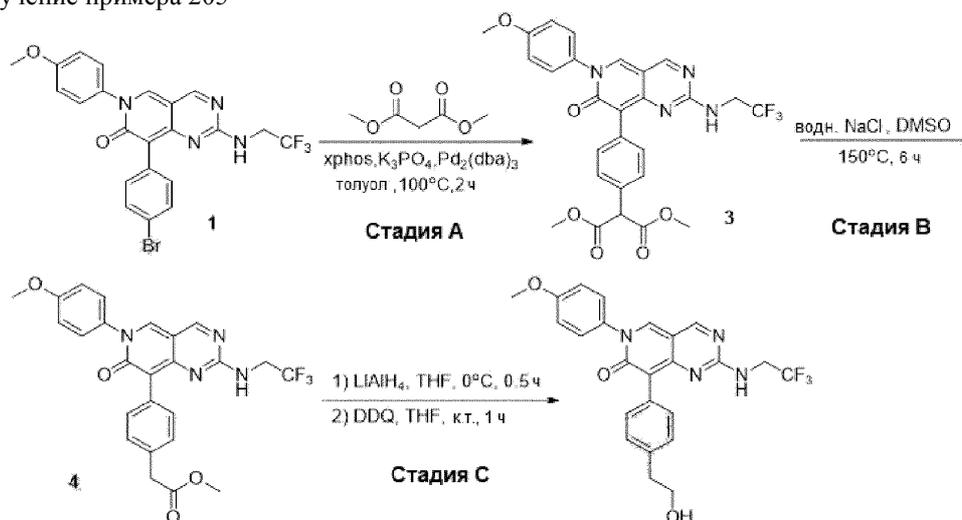
Пример 204: получение 8-(4-(азетидин-1-ил)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-она



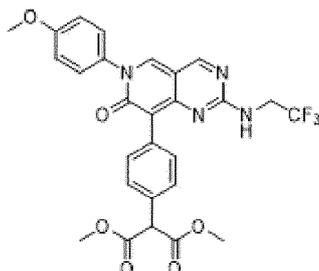
Смесь 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-она (пример 192, 100 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), азетидина (114,0 мг, 2,0 ммоль, 10,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (18,0 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.), Ru-Phos (18,0 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.) и K₃PO₄ (127 мг, 0,6 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) перемешивали при 100°C в герметизированной пробирке в течение ночи в атмосфере азота. Смесь концентрировали, и очищали остаток методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 8-(4-(азетидин-1-ил)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-она (пример 204).

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,43 (т, J=6,4 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,35 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 4,18-4,04 (м, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 3,82 (т, J=7,2 Гц, 4Н), 2,36-2,26 (м, 2Н). ЖХ-МС: m/z 482 [M+H]⁺.

Получение примера 205

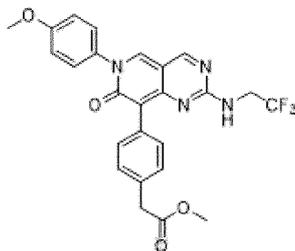


Стадия А: диметил-2-(4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)малонат



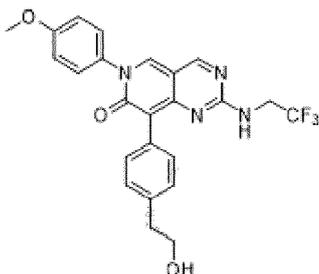
К раствору 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (200,0 мг, 0,396 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (5,0 мл) добавляли K_3PO_4 (168,0 мг, 0,792 ммоль, 2,0 экв.), X-Phos (40,0 мг, 0,084 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (38,0 мг, 0,045 ммоль, 0,1 экв.). Затем, полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10,0 мл), промывали H_2O (10 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (PE/EA=3/1-1/1) с получением целевого продукта (130 мг, выход 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 557 $[M+H]^+$.

Стадия В: метил-2-(4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)ацетат



К раствору 2-(4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)малоната (130,0 мг, 0,234 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (2,0 мл) добавляли водн. NaCl (0,55 M, 2,0 мл, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 150°C в течение 6 ч. Затем, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10,0 мл), промывали H_2O (10,0 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (PE/EA=1/1) с получением 2-(4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)ацетата (85,0 мг, выход 73%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 499 $[M+H]^+$.

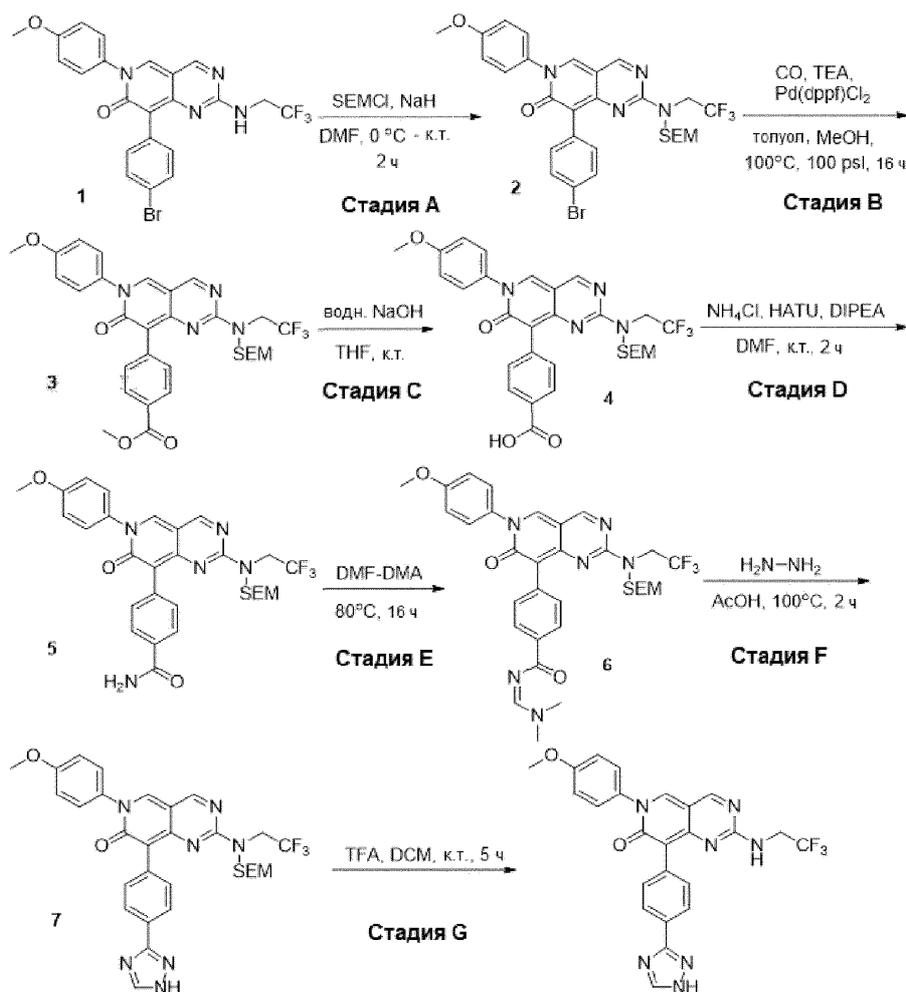
Стадия С: 8-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (пример 205)



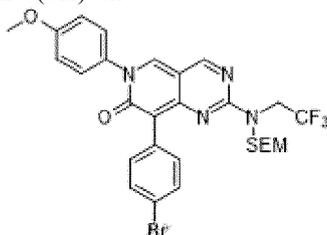
К раствору метил-2-(4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)ацетата (85,0 мг, 0,170 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3,0 мл) при 0°C добавляли $LiAlH_4$ (32,0 мг, 0,842 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем, реакционную смесь гасили добавлением десятиводного сульфата натрия (100 мг), фильтровали и концентрировали. Затем, смесь остатка и DDQ (57,0 мг, 0,251 ммоль, 1,5 экв.) в THF (3,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 8-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (пример 205).

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,94 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,50 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,15 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 4,64 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,18-4,04 (м, 2H), 4,15-4,02 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,67-3,58 (м, 2H), 2,74 (т, $J=7,2$ Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 471 $[M+H]^+$.

Получение примера 206

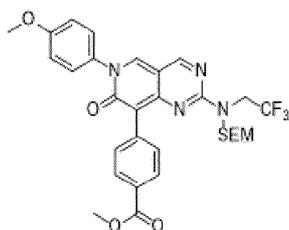


Стадия А: 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)-метил)амино)-пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



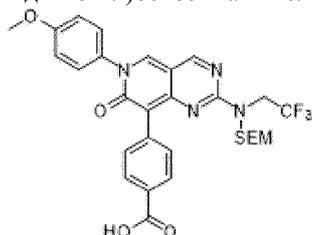
К раствору 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (пример 192, 350,0 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DMF (5,0 мл) при 0°C добавляли NaH (60% в масле, 57,0 мг, 1,4 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем добавляли SEMCl (141,0 мг, 0,86 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем, реакцию гасили добавлением ледяного водн. NH_4Cl (10,0 мл) и экстрагировали DCM (10,0 мл \times 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с получением 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (350,0 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 635 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: метил-4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)-метил)амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)бензоат



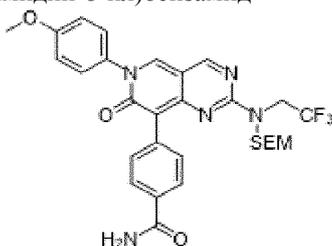
К раствору 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (350,0 мг, 0,55 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле/MeOH (1/1, об./об., 10,0 мл) при комнатной температуре добавляли TEA (167,0 мг, 1,65 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (37,0 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере CO (1 атм) в течение ночи. Полученную смесь разбавляли водой (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (20,0 мл × 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (PE/EA=3/1-1/2) с получением метил-4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)бензоата (280,0 мг, выход 83%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 615 [M+H]⁺.

Стадия С: 4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)бензойная кислота



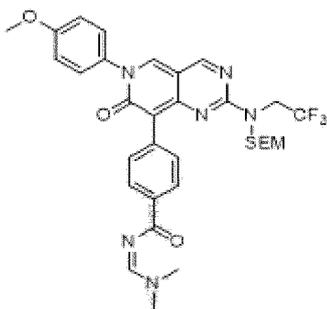
К раствору метил-4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)бензоата (280,0 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5,0 мл) при комнатной температуре добавляли LiOH (1н, водн., 4,6 мл, 4,6 ммоль, 10,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Затем, реакционную смесь вливали в воду (20,0 мл) и корректировали до pH 6,0 добавлением разбавленного раствора HCl (1н). Смесь экстрагировали EtOAc (20,0 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (PE/EA=2:1-0:1) с получением 4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)бензойной кислоты (250,0 мг, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 601 [M+H]⁺.

Стадия D: 4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)бензамид



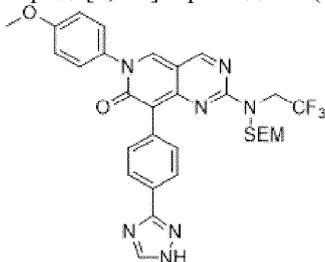
К раствору 4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)бензойной кислоты (250,0 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли NH₄Cl (133,0 мг, 2,08 ммоль, 5,0 экв.), DIPEA (268,0 мг, 2,08 ммоль, 5,0 экв.) и NATU (316,0 мг, 0,83 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем, реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (PE/EA=1/1) с получением 4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)бензамида (200,0 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 600 [M+H]⁺.

Стадия E: (Z)-N-((диметиламино)метил)-4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)бензамид



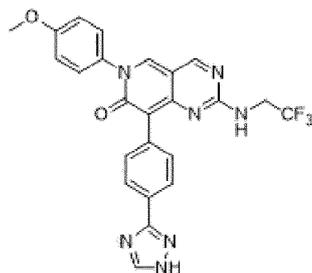
Смесь 4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)-амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)бензамида (100,0 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) и DMF-DMA (2,0 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем, реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 655 $[M+H]^+$.

Стадия F: 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)-метил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



К раствору (Z)-N-((диметиламино)метил)-4-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-6,7-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)бензамида (120 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (2 мл) при комнатной температуре добавляли гидразина моногидрат (27,0 мг, 0,84 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Затем, реакционную смесь разбавляли NaHCO₃ (нас. водн., 20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (PE/EА=1/1) с получением 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (80 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 624 $[M+H]^+$.

Стадия G: 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



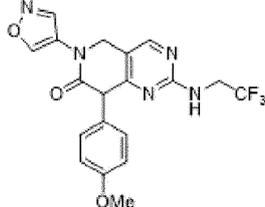
К раствору 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)((2-(триметилсилил)этокси)-метил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (80 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3,0 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч, после чего концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (пример 206).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,58 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,43 (ушир. с, 1H), 7,97 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,16-4,02 (м, 2H), 3,81 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 494 $[M+H]^+$.

Получение примера 207

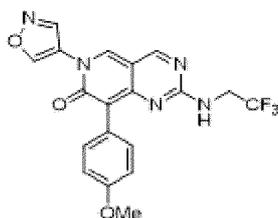


Стадия А: 6-(изоксазол-4-ил)-8-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5,6-дигидропиридо[4,3-д]пиримидин-7(4аН)-он



К раствору метил-2-(5-формил-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(4-метоксифенил)ацетата (полученного согласно общей методике III, стадия G) (76 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), изоксазол-4-амина (42 мг, 0,5 ммоль, 2,5 экв.) в DCE/MeOH (3/0,5 мл) добавляли HOAc (42 мг, 0,7 ммоль, 3,5 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение ночи, а затем охлаждали смесь до 0°C, к реакционной смеси одной порцией добавляли NaBH₃CN (12 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), после чего полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 12 ч, после чего гасили добавлением DCM (10 мл) и H₂O (10 мл). Водный слой экстрагировали DCM (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (PE/EA=1/2) с получением 6-(изоксазол-4-ил)-8-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5,6-дигидропиридо[4,3-д]пиримидин-7(4аН)-она (51 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 420 [M+H]⁺.

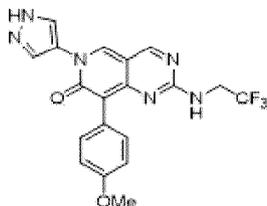
Стадия В: 6-(изоксазол-4-ил)-8-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-д]пиримидин-7(6Н)-он



Смесь 6-(изоксазол-4-ил)-8-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-5,6-дигидропиридо[4,3-д]пиримидин-7(4аН)-она (51,0 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и DDQ (40,0 мг, 0,18 ммоль, 1,5 экв.) в THF (3,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и очищали остаток методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 6-(изоксазол-4-ил)-8-(4-метоксифенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-д]пиримидин-7(6Н)-она (пример 207).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,62 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,66 (т, J=6,4 Гц, 1H) 7,57 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,15-4,03 (м, 2H), 3,79 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 418 [M+H]⁺.

Пример 208: 8-(4-метоксифенил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[4,3-д]пиримидин-7(6Н)-он

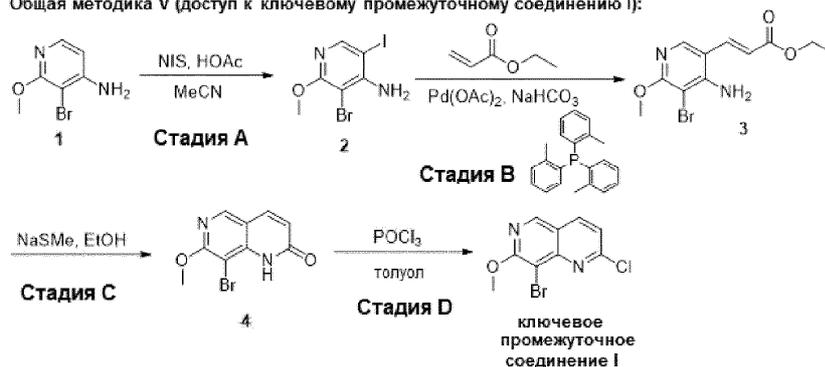


Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 1 и 1H-пиразол-4-амина, как в случае получения в соответствии с методикой примера 207 (стадии А-В).

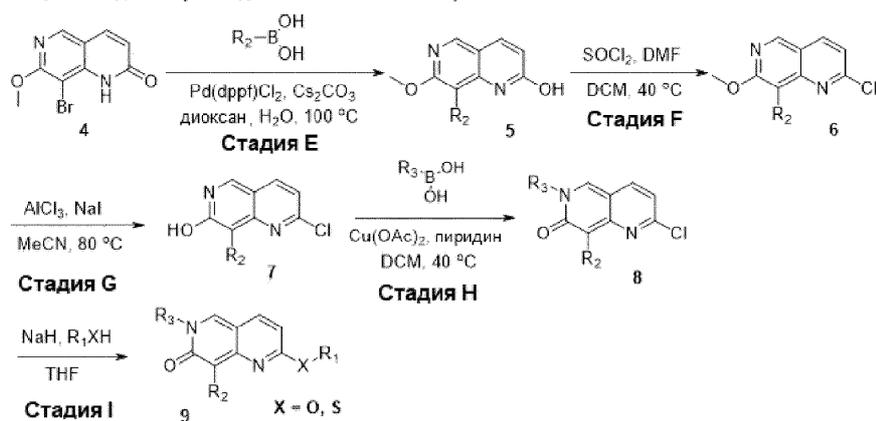
¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,51 (ушир. с, 1H), 8,13 (с, 2H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,13-4,03 (кв, J=9,6 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 417 [M+H]⁺.

Общая методика V:

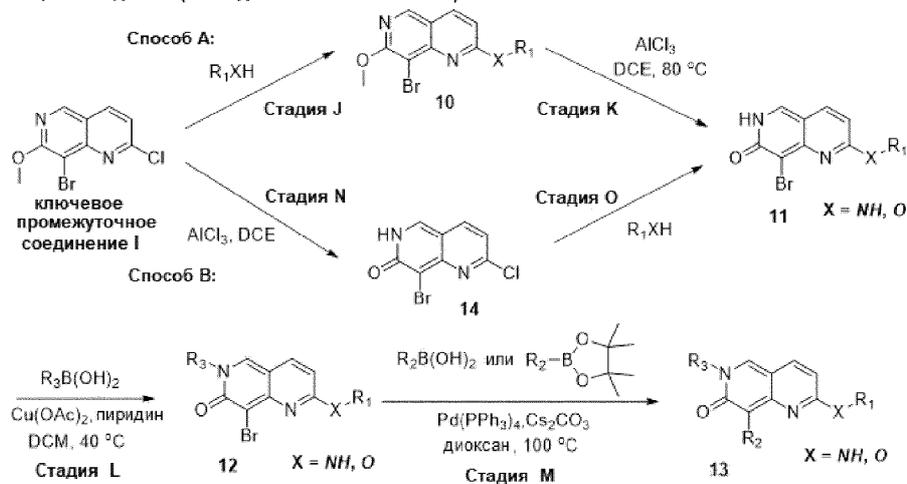
Общая методика V (доступ к ключевому промежуточному соединению I):



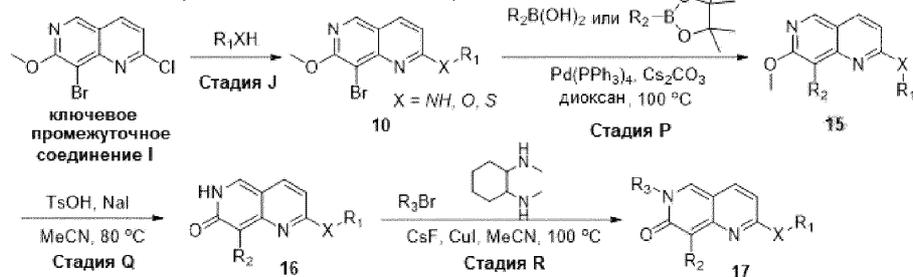
Общая методика V (последовательность R2-R3-R1):



Общая методика V (последовательность R1-R3-R2):

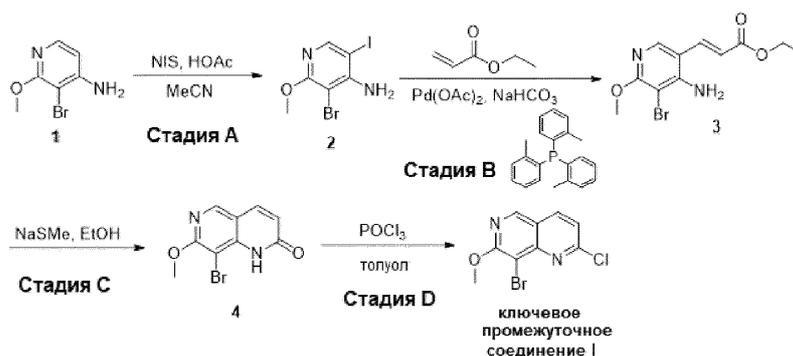


Общая методика V (последовательность R1-R2-R3):

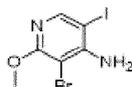


Получение 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридин (ключевое промежуточное соединение I).

Общая методика V (доступ к ключевому промежуточному соединению I):

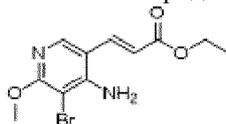


Стадия А: 3-бром-5-йод-2-метокси-4-аминопиридин



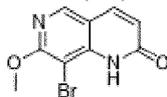
К раствору 3-бром-2-метокси-4-аминопиридина (4,0 г, 19,8 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (30 мл) и уксусной кислоте (4,1 мл) добавляли NIS (4,9 г, 21,7 ммоль, 1,1 экв.), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем, растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл × 2). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EtOAc=4/1) с получением 3-бром-5-йод-2-метокси-4-аминопиридина (6,0 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 329 [M+H]⁺.

Стадия В: (E)-этил-3-(4-амино-5-бром-6-метокси-3-ил)акрилат



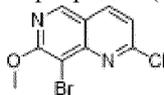
Смесь 3-бром-5-йод-2-метокси-4-аминопиридина (6 г, 18,3 ммоль, 1,0 экв.), три-орто-толилфосфина (553 мг, 1,8 ммоль, 0,1 экв.), NaHCO₃ (2,7 г, 32,1 ммоль, 1,8 экв.), этилакрилата (2 г, 20,1 ммоль, 1,1 экв.) и Pd(OAc)₂ (205 мг, 0,9 ммоль, 0,05 экв.) в DMF (30 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь разбавляли 10% водн. LiCl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Все органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EtOAc=3/1) с получением (E)-этил-3-(4-амино-5-бром-6-метокси-3-ил)акрилата (4,5 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 301 [M+H]⁺.

Стадия С: 8-бром-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-он



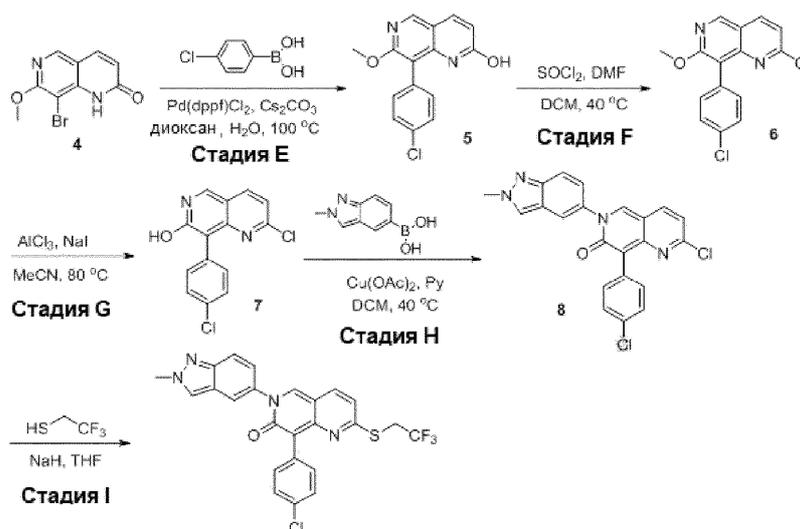
К раствору (E)-этил-3-(4-амино-5-бром-6-метокси-3-ил)акрилата (1,5 г, 5,0 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли 15% водн. NaSMe (2,6 г, 5,5 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок собирали путем фильтрации, осадок на фильтре промывали EtOAc (10 мл), а затем сушили с получением 8-бром-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (1,0 г, выход 79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 255 [M+H]⁺.

Стадия D: 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридин (ключевое промежуточное соединение I)

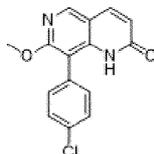


Смесь 8-бром-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (2,3 г, 9,0 ммоль, 1,0 экв.) и POCl₃ (12,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем, реакционную смесь вливали в охлажденный NaHCO₃ (нас. водн., 150 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 4). Все органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EtOAc=3/1) с получением 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридина (1,9 г, выход 77%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 273 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтилтио)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (пример 209)

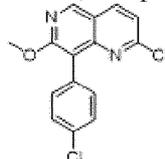


Стадия E: 8-(4-хлорфенил)-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-он



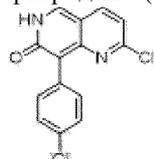
Смесь 8-бром-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (10 г, 39,4 ммоль, 1,0 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (1,4 г, 1,9 ммоль, 0,05 экв.), Cs_2CO_3 (25,6 г, 78,5 ммоль, 2,0 экв.) и 4-хлорфенилбороновой кислоты (9,2 г, 59,0 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане/воде (200 мл, 9/1, об./об.) перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Затем, реакцию смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 5). Все органические слои объединяли, промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: PE/ EtOAc =2/1) с получением 8-(4-хлорфенил)-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (10,0 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: 2-хлор-8-(4-хлорфенил)-7-метокси-1,6-нафтиридин



К раствору 8-(4-хлорфенил)-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (8 г, 27,9 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (100 мл) добавляли DMF (6,1 г, 83,6 ммоль, 3,0 экв.) и SOCl_2 (8,2 г, 83,6 ммоль, 3,0 экв.). Затем, реакцию смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, гасили добавлением охлажденного на льду NaHCO_3 (нас. водн., 50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Все органические слои объединяли, промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: PE/ EtOAc =5/1) с получением 2-хлор-8-(4-хлорфенил)-7-метокси-1,6-нафтиридина (7,0 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия G: 2-хлор-8-(4-хлорфенил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

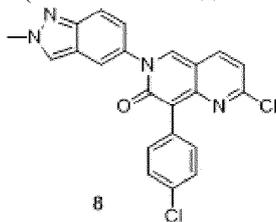


К раствору 2-хлор-8-(4-хлорфенил)-7-метокси-1,6-нафтиридина (2,0 г, 6,6 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (40,0 мл) добавляли AlCl_3 (1,8 г, 13,5 ммоль, 2,0 экв.) и NaI (2,2 г, 13,3 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч.

Затем, реакцию смесь гасили добавлением воды со льдом (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Все органические слои объединяли, промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/ацетон=2/1) с получением 2-хлор-8-(4-хлорфенил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (1,5 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС:

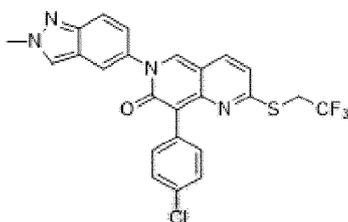
m/z 291 [M+H]⁺.

Стадия Н: 2-хлор-8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он



К раствору 2-хлор-8-(4-хлорфенил)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-она (1,5 г, 5,2 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20,0 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (1,2 г, 5,6 ммоль, 1,1 экв.), пиридин (1,2 г, 15,2 ммоль, 3,0 экв.) и 2-метил-2Н-индазол-5-илбороновую кислоту (1,4 г, 8,0 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в атмосфере O₂ в течение 16 ч, а затем концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EtOAc=1/1) с получением 2-хлор-8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-она (1,4 г, выход 65%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 421 [M+H]⁺.

Стадия I: 8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)тио)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он (пример 209)

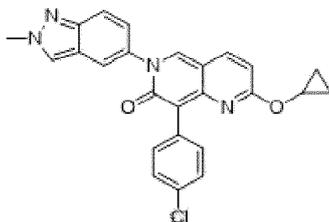


К раствору 2,2,2-трифторэтанттиола (124,0 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.) в 2,0 мл безводного THF при 0°C порциями добавляли NaNH (60% суспензия в минеральном масле, 43,0 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем, добавляли раствор 2-хлор-8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-она (150,0 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением NH₄Cl (нас. водн., 10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Все органические слои объединяли, промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления.

Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)тио)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-она (пример 209).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,92 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 4,21-4,08 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 501 (M+H)⁺.

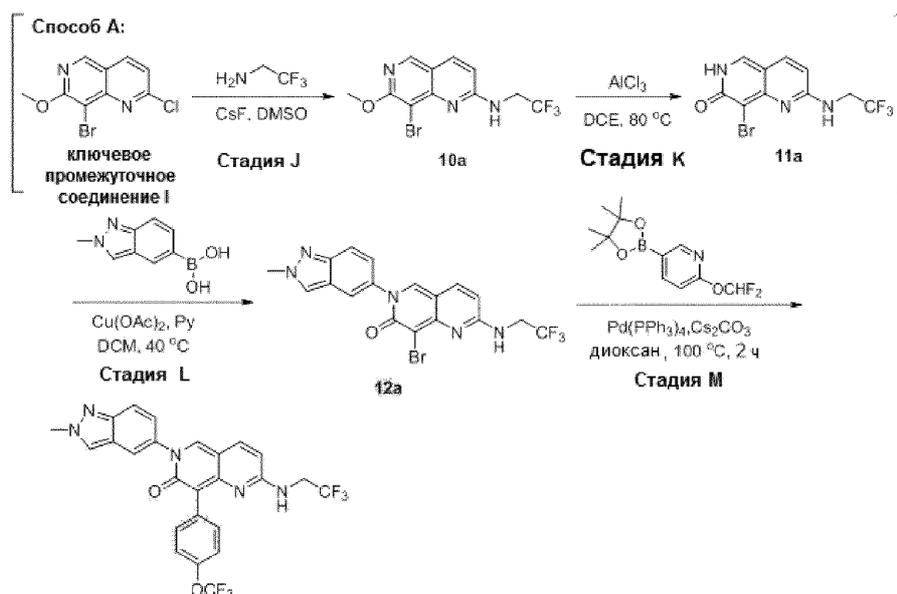
Пример 210: 8-(4-хлорфенил)-2-циклопропокси-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 8 и циклопропанола посредством общей методики V (стадия I) (NaNH, безводный THF, 0°C - к.т.).

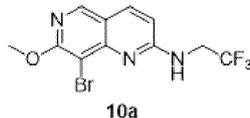
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,78 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,53 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 4,21-4,14 (м, 2H), 0,74-0,72 (м, 4H). ЖХ-МС: m/z 443 [M+H]⁺.

Получение 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-8-(4-(трифторметокси)-фенил)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он (пример 211)



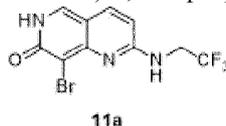
Способ А.

Стадия J: 8-бром-7-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-нафтиридин-2-амин (10a)



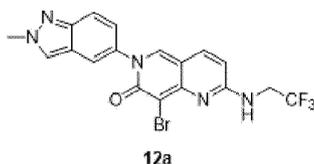
Смесь 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридина (1,0 г, 3,8 ммоль, 1,0 экв.), CsF (860,0 мг, 5,7 ммоль, 1,5 экв.) и 2,2,2-трифторэтанамина (1,9 г, 18,8 ммоль, 5,0 экв.) в DMSO (10,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Затем, смесь вливали в воду со льдом (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 4). Все органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EtOAc=2/1) с получением 8-бром-7-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-нафтиридин-2-амина (900 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 336 [M+H]⁺.

Стадия K: 8-бром-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (11a)



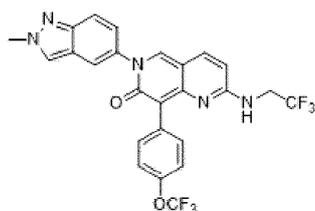
Смесь 8-бром-7-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-нафтиридин-2-амина (300,0 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) и AlCl₃ (301,5 мг, 2,2 ммоль, 3,0 экв.) в DCE (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH=10/1) с получением 8-бром-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (220,0 мг, выход 92%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 322 [M+H]⁺.

Стадия L: 8-бром-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (12a)



8-Бром-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (12a) синтезировали из промежуточного соединения 11a и (2-метил-2H-индазол-5-ил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия H). ЖХ-МС: m/z 452 [M+H]⁺.

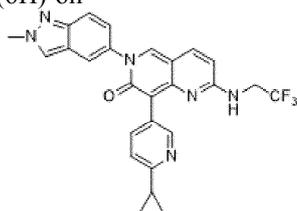
Стадия M: 6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-8-(4-(трифторметокси)фенил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (пример 211)



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12а и (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,52 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=2,0 Гц, 0,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,66 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,18-4,07 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 534 [M+H]⁺.

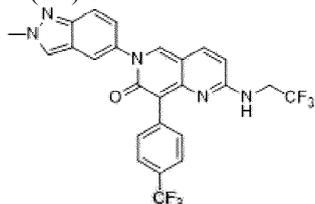
Пример 212: 8-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12а и (6-циклопропилпиридин-3-ил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,61 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,87-7,80 (м, 2H), 7,75 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,21-4,10 (м, 2H), 2,14-2,05 (м, 1H), 0,98-0,88 (м, 4H). ЖХ-МС: m/z 491 [M+H]⁺.

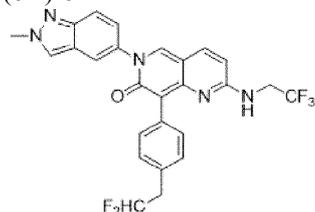
Пример 213: 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-8-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12а и (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,56 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,40 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,89-7,80 (м, 3H), 7,78 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,52 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,21-4,06 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 518 [M+H]⁺.

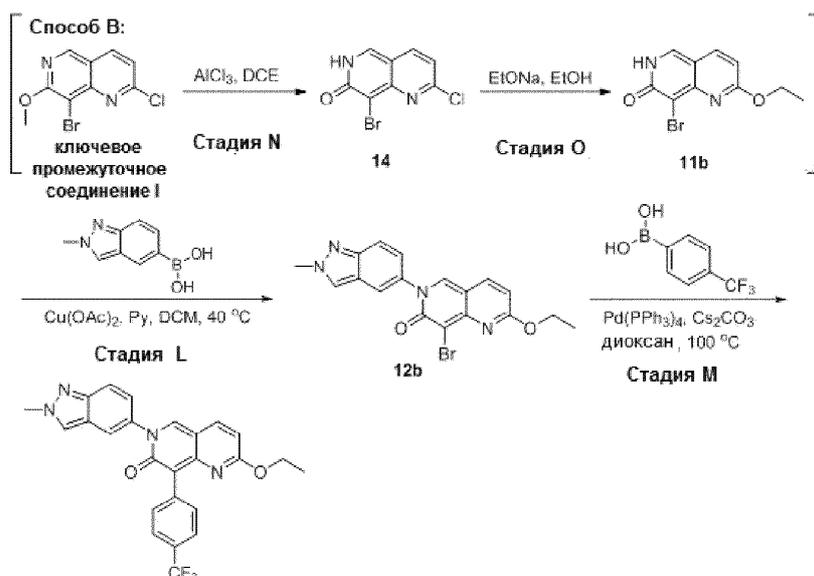
Пример 214: 8-(4-(2,2-дифторэтил)фенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12а и (4-(2,2-дифторэтил)фенил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия М).

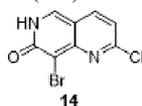
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,47 (с, 2H), 8,31 (ушир. с, 1H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,30 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,24 (тт, J_{HF}=56,6 Гц, 4,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,23-4,10 (м, 2H), 3,18 (дт, J_{HF}=18,2 Гц, 4,8 Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 514 [M+H]⁺.

Получение 2-этокси-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (пример 215)



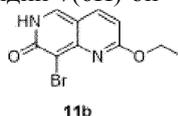
Способ В.

Стадия N: 8-бром-2-хлор-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



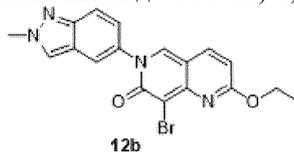
К раствору 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридина (10,1 г, 40,0 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (180 мл) при 10°C добавляли AlCl_3 (15,9 г, 120,0 ммоль, 3,0 экв.). Затем, полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч и гасили добавлением воды (19,4 мл, 1,1 моль, 27,0 экв.) при 10°C. Гашеную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали DCM/EtOH (200 мл, 10/1, об./об.), и концентрировали фильтрат с получением 8-бром-2-хлор-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (9,8 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС: m/z 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия O: 8-бром-2-этокси-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



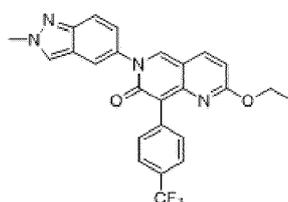
К раствору 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридина (9,5 г, 40,0 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (220,0 мл) добавляли NaOEt (27,2 г, 400,0 ммоль, 10,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Затем, смесь вливали в охлажденный на льду NH_4Cl (нас. водн., 200 мл) и корректировали до $\text{pH}=6$ добавлением 1н. HCl (водн.). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл \times 4), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/EtOH=50/1-10/1) с получением 8-бром-2-этокси-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (5,3 г, выход 49%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 271, 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-бром-2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



8-Бром-2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он синтезировали из промежуточного соединения 11b и 2-метил-2H-индазол-5-илбороновой кислоты в соответствии с методикой примера 209 (стадия Н). ЖХ-МС: m/z 399, 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

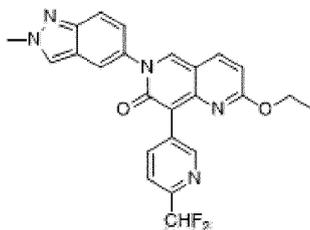
Пример 215: получение 2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12b и 4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты посредством общей методики V (стадия М) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , диоксан, 100°C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,81 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,99 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,74-7,67 (м, 3H), 7,35 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,57 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,25 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,26 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

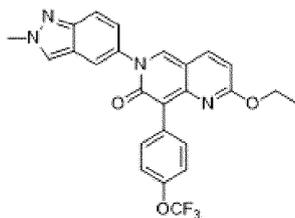
Пример 216: 8-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12b и 2-(дифторметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина посредством общей методики V (стадия М).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,95 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,27 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,02 (д, $J=9,2$ Гц, 6H), 7,92 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (т, $J_{\text{HF}}=55,2$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,25 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

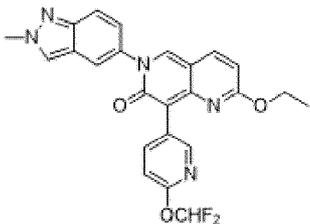
Пример 217: 2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-8-(4-(трифторметокси)фенил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12b и (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия М).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,77 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,98 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,70 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 3H), 6,55 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,25 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,25 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 218: 8-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

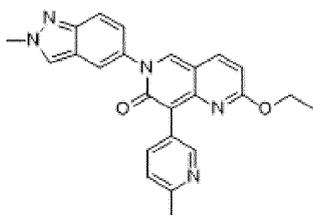


Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12b и 2-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина посредством общей методики V (стадия М).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,77 (с, 1H), 8,51 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,18 (дд, $J=4,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J_{\text{HF}}=73,2$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,27 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 219: 2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-8-(6-метилпиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

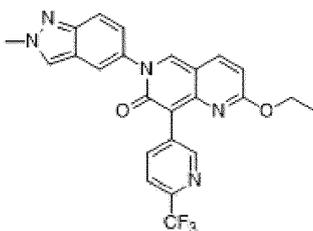
041815



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12b и (6-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,75 (с, 1H), 8,70 (ушир. с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,26 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 412 [M+H]⁺.

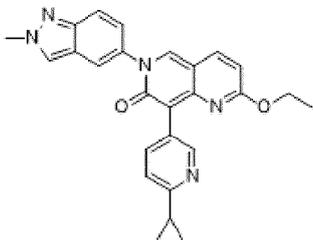
Пример 220: 2-этоксид-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-8-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12b и (6-трифторметил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,05 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (дд, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=9,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,61 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,28 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 466 [M+H]⁺.

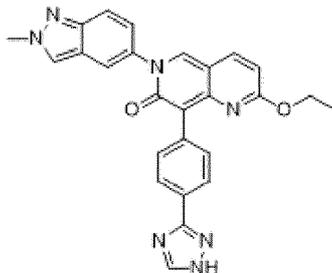
Пример 221: 8-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-2-этоксид-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12b и (6-циклопропилпиридин-3-ил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,93 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,63 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,31 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 2,36-2,25 (м, 1H), 1,31 (т, J=6,8 Гц, 3H), 1,27-1,20 (м, 2H), 1,17-1,09 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 437 [M+H]⁺.

Пример 222: 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-2-этоксид-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

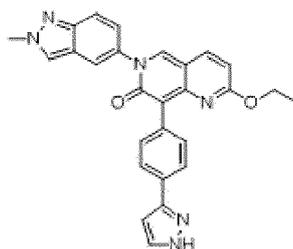


Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12b и 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-1,2,4-триазола посредством общей методики V (стадия М) с последующим снятием защиты с использованием TFA посредством общей методики I (стадия F).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 14,05 (ушир. с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,39 (ушир. с, 1H),

8,01 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,55 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 464 [M+H]⁺.

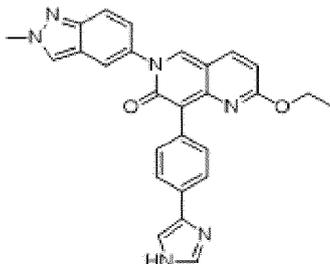
Пример 223: 8-(4-(1H-пиразол-3-ил)фенил)-2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12b и 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола посредством общей методики V (стадия M) с последующим снятием защиты с использованием TFA посредством общей методики I (стадия F).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,87 (ушир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,85-7,69 (м, 6H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 463 [M+H]⁺.

Пример 224: 8-(4-(1H-имидазол-4-ил)фенил)-2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12b и 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазола посредством общей методики V (стадия M) с последующим снятием защиты с использованием TFA посредством общей методики I (стадия F).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,14 (ушир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78-7,58 (м, 7H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,53 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 463 [M+H]⁺.

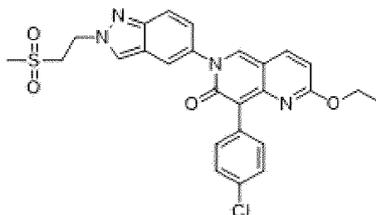
Получение 8-бром-2-этокси-6-(2-(2-(метилсульфонил)этил)-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (12c)



12c

8-бром-2-этокси-6-(2-(2-(метилсульфонил)этил)-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он 12c синтезировали из промежуточного соединения 11b и 2-(2-(метилсульфонил)этил)-2H-индазол-5-илбороновой кислоты посредством общей методики V (стадия L). ЖХ-МС: m/z 491, 493 [M+H]⁺.

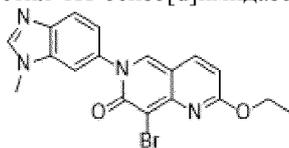
Пример 225: получение 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-6-(2-(2-(метилсульфонил)этил)-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12c и 4-хлорфенилбороновой кислоты посредством общей методики V (стадия M).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,76 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,00-7,93 (м, 2H), 7,87 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,42-7,36 (м, 3H), 6,54 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,91 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,26 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,80 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 1,27 (т, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

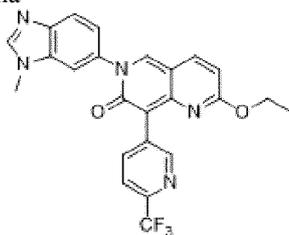
Получение 8-бром-2-этокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (12d)



12d

8-бром-2-этокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он 12d синтезировали из промежуточного соединения 11b и (1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия L). ЖХ-МС: m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

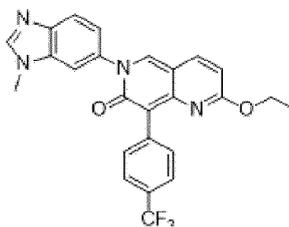
Пример 226: получение 2-этокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-8-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12d и (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия M).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,05 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,37 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,62 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,28 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,28 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

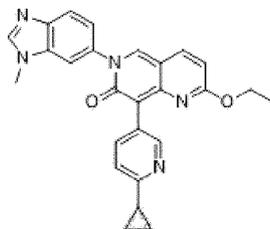
Пример 227: 2-этокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12d и (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия M).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,80 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,00 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 3H), 7,79 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,36 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,57 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,25 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,26 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

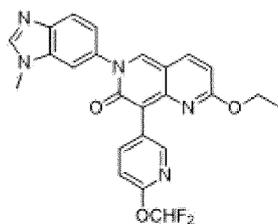
Пример 228: 8-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-2-этокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12d и (6-циклопропилпиридин-3-ил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия M).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,74 (с, 1H), 8,64 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,97 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=8,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,85 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,26 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,28 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,99-0,88 (м, 4H). ЖХ-МС: m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

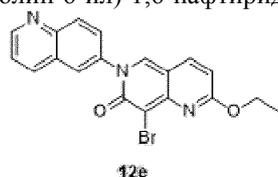
Пример 229: 8-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-этокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12d и 2-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина посредством общей методики V (стадия М).

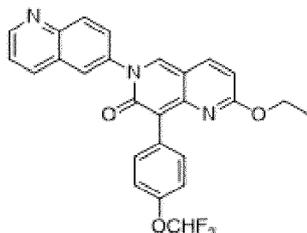
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,77 (с, 1H), 8,51 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,19 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,00 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,75 (т, $J_{\text{HF}}=73,2$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,28 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,28 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-бром-2-этокси-6-(хинолин-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (12e)



8-Бром-2-этокси-6-(хинолин-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (12e) синтезировали из промежуточного соединения 11b и хинолин-6-илбороновой кислоты посредством общей методики V (стадия L). ЖХ-МС: m/z 396 $(\text{M}+\text{H})^+$.

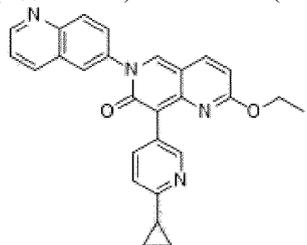
Пример 230: получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этокси-6-(хинолин-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12e и 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана посредством общей методики V (стадия М).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,02 (дд, $J=4,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,48 (дд, $J=8,8$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 8,24 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,65 (дд, $J=8,4$ Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,28 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,57 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,27 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,28 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

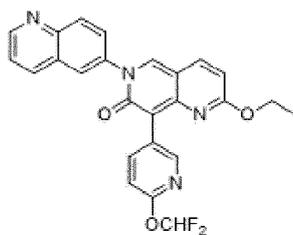
Пример 231: 8-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-2-этокси-6-(хинолин-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12e и (6-циклопропилпиридин-3-ил)бороновой кислоты посредством общей методики V (стадия М).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,02 (дд, $J=4,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,65 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,47 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,24 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=8,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,4$ Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,27 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,28 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,98-0,91 (м, 4H). ЖХ-МС: m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

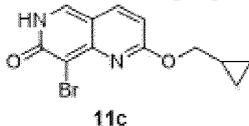
Пример 232: 8-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-этокси-6-(хинолин-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12e и 2-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина посредством общей методики V (стадия M).

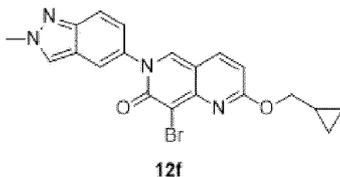
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,02 (дд, J=4,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,48 (дд, J=8,4 Гц, 1,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=9,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J_{HF}=73,2 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,4 Гц, 4,2 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,4 Гц, 0,4 Гц, 1H), 6,61 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,28 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 461 (M+H)⁺.

Получение 8-бром-2-(циклопропилметокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (11c)



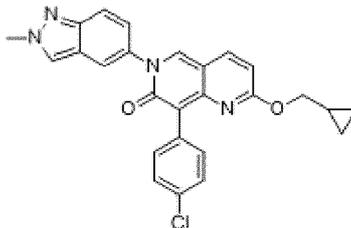
8-Бром-2-(циклопропилметокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он 11c синтезировали из промежуточного соединения 14 и циклопропилметанола посредством общей методики V (стадия O). ЖХ-МС: m/z 295 [M+H]⁺.

Получение 8-бром-2-(циклопропилметокси)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (12f)



8-Бром-2-(циклопропилметокси)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (12f) синтезировали из промежуточного соединения 11c и 2-метил-2H-индазол-5-илбороновой кислоты посредством общей методики V (стадия L). ЖХ-МС: m/z 425, 427 [M+H]⁺.

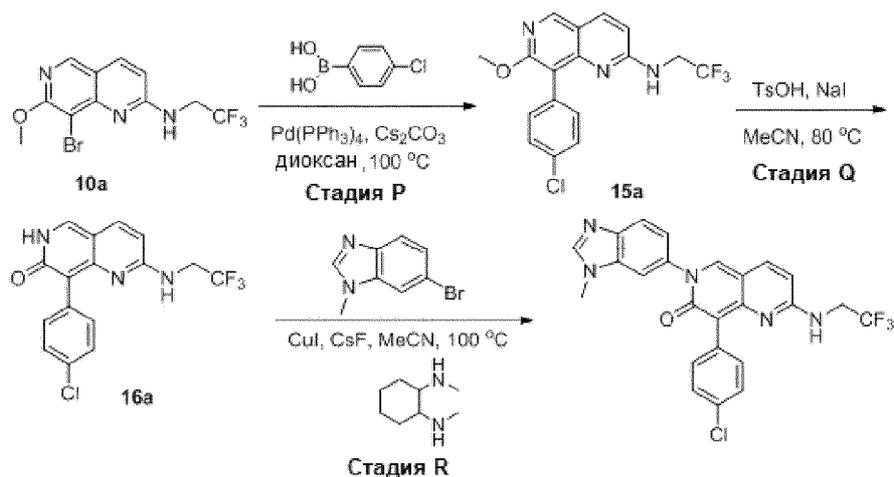
Пример 233: получение 8-(4-хлорфенил)-2-(циклопропилметокси)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она



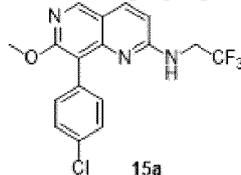
Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12f и 4-хлорфенилбороновой кислоты посредством общей методики V (стадия M).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,75 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=2,0 Гц, 0,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,08 (д, J=7,6 Гц, 2H), 1,23-1,11 (м, 1H), 0,53-0,46 (м, 2H), 0,26-0,20 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 457 [M+H]⁺.

Пример 234: получение 8-(4-хлорфенил)-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она

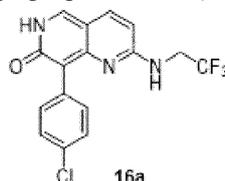


Стадия Р: 8-(4-хлорфенил)-7-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-нафтиридин-2-амин (15а)



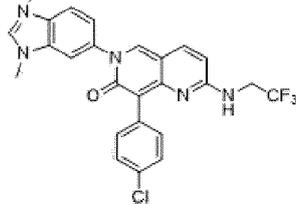
Смесь 8-бром-7-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-нафтиридин-2-амина (300,0 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.), Pd(PPh₃)₄ (52,0 мг, 0,05 ммоль, 0,05 экв.), Cs₂CO₃ (580,0 мг, 1,8 ммоль, 2,0 экв.) и 4-хлорфенилбороновой кислоты (208,0 мг, 1,3 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане/воде (5,0 мл, 9/1, об./об.) перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Затем, реакцию разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Все органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EA=2/1) с получением 8-(4-хлорфенил)-7-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-нафтиридин-2-амина (300 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 368 [M+H]⁺.

Стадия Q: 8-(4-хлорфенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16а)



Смесь 8-(4-хлорфенил)-7-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-нафтиридин-2-амина (300 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.), TsOH (422 мг, 2,5 ммоль, 3,0 экв.), NaI (407,0 мг, 2,5 ммоль, 3,0 экв.) в MeCN (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем, реакцию гасили добавлением воды со льдом (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=20/1) с получением 8-(4-хлорфенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (280 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 354 [M+H]⁺.

Пример 234, стадия R: 8-(4-хлорфенил)-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

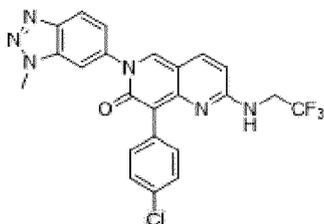


Смесь 8-(4-хлорфенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (50,0 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.), CuI (26,6 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.), CsF (63,8 мг, 0,4 ммоль, 3,0 экв.), N¹,N²-диметилдигексан-1,2-диамина (29,8 мг, 0,2 ммоль, 1,5 экв.) и 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (44,3 мг, 0,2 ммоль, 1,5 экв.) в MeCN (3 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Затем, реакцию разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в усло-

виях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 8-(4-хлорфенил)-6-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (пример 234).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,50 (с, 1H), 8,40-8,28 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,75 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,64 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,37-7,28 (м, 3H), 6,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,22-4,10 (м, 2H), 3,87 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

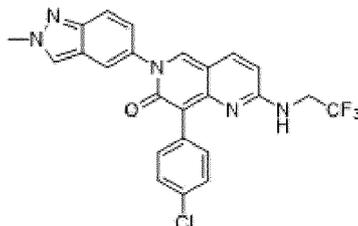
Пример 235: 8-(4-хлорфенил)-6-(1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16а и 6-бром-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазола посредством общей методики V (стадия R).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,53 (с, 1H), 8,41 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,54 (дд, $J=9,2$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,52 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,35 (с, 3H), 4,23-4,10 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

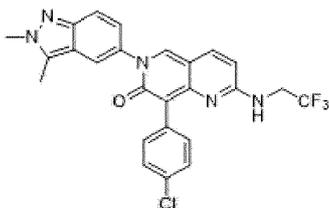
Пример 236: 8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16а и 5-бром-2-метил-2Н-индазола посредством общей методики V (стадия R).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,51 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,36 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,31 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,50 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,09-4,06 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

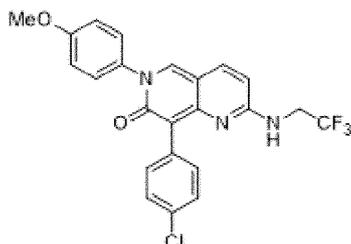
Пример 237: 8-(4-хлорфенил)-6-(2,3-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16а и 5-бром-2,3-диметил-2Н-индазола посредством общей методики V (стадия R).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,50 (с, 1H), 8,34 (ушир. с, 1H), 7,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,58 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,18-4,03 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 2,64 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 238: 8-(4-хлорфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16а и 1-бром-4-метоксифенола посредством общей методики V (стадия R).

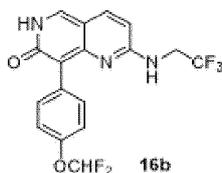
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,41 (с, 1H), 8,34 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,20-4,07 (м, 2H), 3,83 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 460 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-7-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-нафтиридин-2-амин (15b)



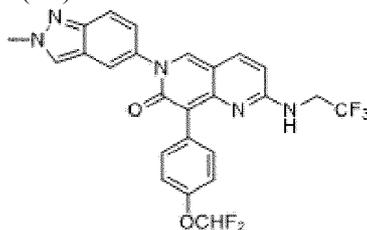
8-(4-(Дифторметокси)фенил)-7-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-нафтиридин-2-амин (15b) синтезировали из промежуточного соединения 10a и 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана посредством общей методики V (стадия P). ЖХ-МС: m/z 400 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (16b)



8-(4-(Дифторметокси)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16b) синтезировали из промежуточного соединения 15b посредством общей методики V (стадия Q). ЖХ-МС: m/z 386 [M+H]⁺.

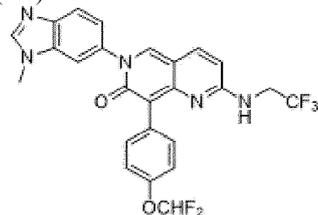
Пример 239: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16b и 5-бром-2-метил-2H-индазола посредством общей методики V (стадия R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,49 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,31 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 3H), 7,31 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,21-4,09 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 516 [M+H]⁺.

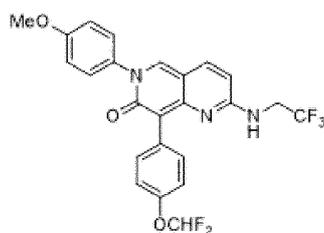
Пример 240: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16b и 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]имидазола посредством общей методики V (стадия R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,49 (с, 1H), 8,33 (ушир. с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,81 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78-7,72 (м, 2H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,31 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,51 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,22-4,10 (м, 2H), 3,87 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 516 [M+H]⁺.

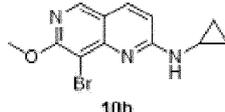
Пример 241: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16b и 1-бром-4-метоксибензола посредством общей методики V (стадия R).

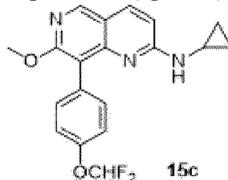
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,40 (с, 1H), 8,30 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,24 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 6,48 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,20-4,07 (м, 2H), 3,82 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-бром-N-циклопропил-7-метокси-1,6-нафтиридин-2-амин 10b



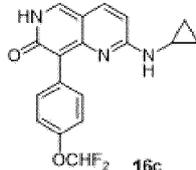
8-бром-N-циклопропил-7-метокси-1,6-нафтиридин-2-амин 10b синтезировали из ключевого промежуточного соединения I и циклопропанамин посредством общей методики V (стадия J). ЖХ-МС: m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение N-циклопропил-8-(4-(дифторметокси)фенил)-7-метокси-1,6-нафтиридин-2-амин (15c)



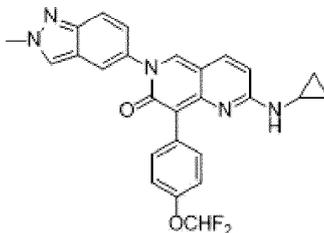
N-циклопропил-8-(4-(дифторметокси)фенил)-7-метокси-1,6-нафтиридин-2-амин (15c) синтезировали из промежуточного соединения 10b и 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана посредством общей методики V (стадия P). ЖХ-МС: m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 2-(циклопропиламино)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (16c)



2-(Циклопропиламино)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16c) синтезировали из промежуточного соединения 15c посредством общей методики V (стадия Q). ЖХ-МС: m/z 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

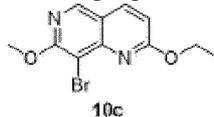
Пример 242: получение 2-(циклопропиламино)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16c и 5-бром-2-метил-2H-индазола посредством общей методики V (стадия R).

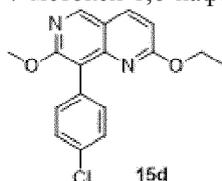
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,46 (с, 1H), 8,37 (ушир. с, 1H), 7,90 (ушир. с, 1H), 7,84-7,81 (м, 2H), 7,87 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J_{\text{HF}}=74,6$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,31 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 2,80-2,70 (м, 1H), 0,80-0,61 (м, 2H), 0,55-0,42 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-бром-2-этокси-7-метокси-1,6-нафтиридина (10c)



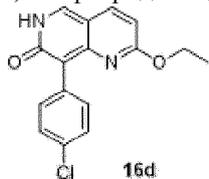
8-Бром-2-этокси-7-метокси-1,6-нафтиридин 10с синтезировали из ключевого промежуточного соединения I и EtONa/EtOH посредством общей методики V (стадия J). ЖХ-МС: m/z 283 $[M+H]^+$.

Получение 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-7-метокси-1,6-нафтиридина (15d)



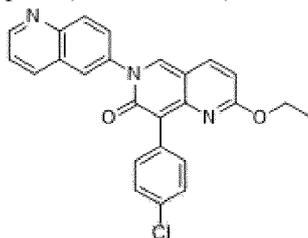
8-(4-Хлорфенил)-2-этокси-7-метокси-1,6-нафтиридин (15d) синтезировали из соединения 10с и 4-хлорфенилбороновой кислоты посредством общей методики V (стадия Р). ЖХ-МС: m/z 315 $[M+H]^+$.

Получение 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-1,6-нафтиридин-7(6Н)-она (16d)



Смесь 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-7-метокси-1,6-нафтиридина (550,0 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.), TsOH (958,0 мг, 5,3 ммоль, 3,0 экв.), LiCl (115,0 мг, 5,3 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (12,0 мл) перемешивали при 120°C в течение 5 ч. Смесь вливали в ледяной водн. NH₄Cl (10 мл). Смесь экстрагировали EA (10 мл × 3), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EA=4/1-0/1) с получением 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-1,6-нафтиридин-7(6Н)-она (180 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 301 $[M+H]^+$.

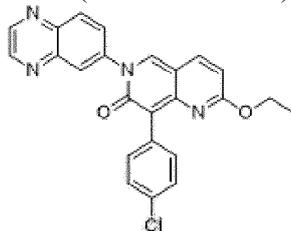
Пример 243: получение 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-6-(хинолин-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16d и 6-бромхинолина посредством общей методики V (стадия R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,02 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,48 (д, J=7,2 Гц 1H), 8,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,65 (дд, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 428 $[M+H]^+$.

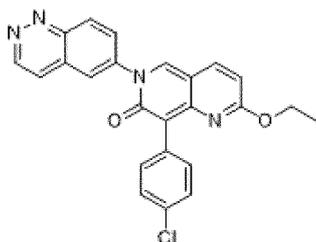
Пример 244: 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-6-(хиноксалин-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16d и 6-бромхиноксалина посредством общей методики V (стадия R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,06 (дд, J=4,4 Гц, 2,0 Гц, 2H), 8,88 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=9,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,58 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 429 $[M+H]^+$.

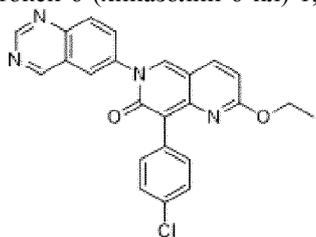
Пример 245: 8-(4-хлорфенил)-6-(циннолин-6-ил)-2-этокси-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16d и 6-бромхиначинолина посредством общей методики V (стадия R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,49 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,62 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,28 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 429 [M+H]⁺.

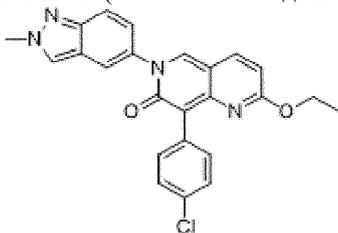
Пример 246: 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-6-(хиначинолин-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16d и 6-бромхиначинолина посредством общей методики V (стадия R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,71 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,27 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 429 [M+H]⁺.

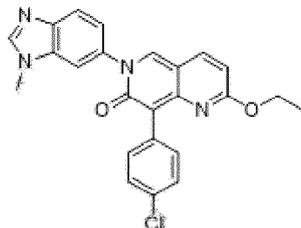
Пример 247: 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16d и 5-бром-2-метил-2H-индазола посредством общей методики V (стадия R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,75 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,54 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,25 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,27 (т, J=6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 431 [M+H]⁺.

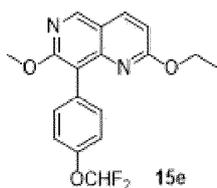
Пример 248: 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16d и 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]имидазола посредством общей методики V (стадия R).

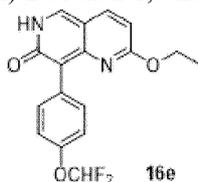
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,74 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=8,5 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,55 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,25 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 431 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-(диформетокси)фенил)-2-этокси-7-метокси-1,6-нафтиридина (15e)



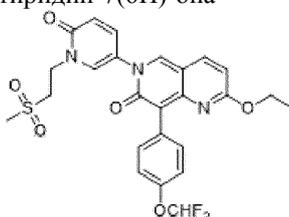
8-(4-(Дифторметокси)фенил)-2-этокси-7-метокси-1,6-нафтиридин (15e) синтезировали из промежуточного соединения 10с и 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана посредством общей методики V (стадия Р). ЖХ-МС: m/z 347 $[M+H]^+$.

Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этокси-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (16e)



8-(4-(Дифторметокси)фенил)-2-этокси-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16e) получали из промежуточного соединения 16d посредством общей методики V (стадия Q). ЖХ-МС: m/z 333 $[M+H]^+$.

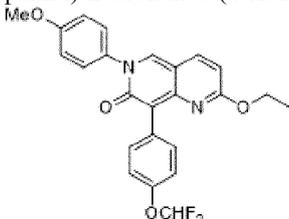
Пример 249: получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этокси-6-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16e и 5-бром-1-(2-(метилсульфонил)этил)пиридин-2(1H)-она посредством общей методики V (стадия R).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,61 (с, 1H), 8,17 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=9,6$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,28 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,52 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,34 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,24 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,61 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,08 (с, 3H), 1,26 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 532 $[M+H]^+$.

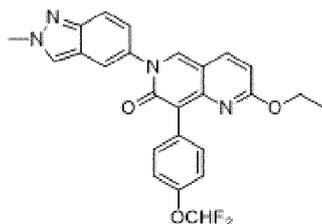
Пример 250: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этокси-6-(4-метоксифенил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16e и 1-бром-4-метоксибензола посредством общей методики V (стадия R).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,64 (с, 1H), 7,94 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,27 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,52 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,24 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,26 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 439 $[M+H]^+$.

Пример 251: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

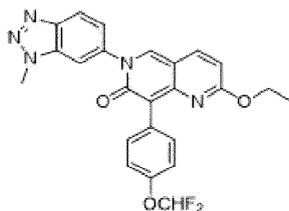


Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16e и 1-бром-4-метоксибензола посредством общей методики V (стадия R).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,73 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,96 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 3H), 7,34 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,54 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,25 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 463 $[M+H]^+$.

Пример 252: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этокси-6-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1,6-

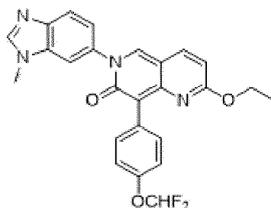
нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16e и 6-бром-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола посредством общей методики V (стадия R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,76 (с, 1H), 8,22-8,17 (м, 2H), 7,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,58 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,28 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,35 (с, 3H), 4,26 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 464 [M+H]⁺.

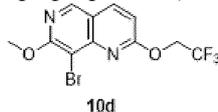
Пример 253: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16e и 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]имидазола посредством общей методики V (стадия R).

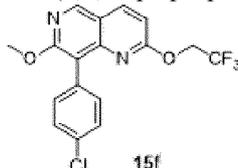
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,79 (с, 1H), 8,45 (ушир. с, 1H), 8,03 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,94 (ушир. с, 1H), 7,88 (ушир. с, 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,41 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,34 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,32 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 463 [M+H]⁺.

Получение 8-бром-7-метокси-2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,6-нафтиридина (10d)



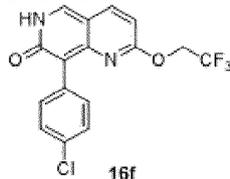
8-Бром-7-метокси-2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,6-нафтиридин (10d) синтезировали из ключевого промежуточного соединения I и 2,2,2-трифторэтанола посредством общей методики V (стадия J). ЖХ-МС: m/z 337 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-хлорфенил)-7-метокси-2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,6-нафтиридина (15f)



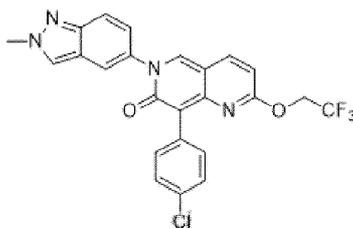
8-(4-Хлорфенил)-7-метокси-2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,6-нафтиридин (15f) синтезировали из соединения 10d и 4-хлорфенилбороновой кислоты посредством общей методики V (стадия P). ЖХ-МС: m/z 369 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-хлорфенил)-2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (16f)



8-(4-Хлорфенил)-2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16f) синтезировали из соединения 15f посредством общей методики V (стадия Q). ЖХ-МС: m/z 355 [M+H]⁺.

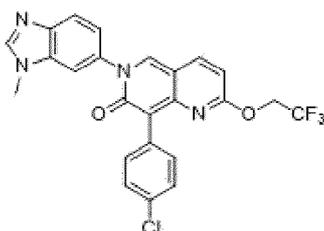
Пример 254: получение 8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16f и 5-бром-2-метил-2Н-индазола посредством общей методики V (стадия R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,86 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,71(д, J=9,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,93 (кв, J=9,2 Гц, 2H), 4,23(с, 3H). ЖХ-МС: m/z 485 [M+H]⁺.

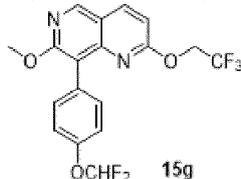
Пример 255: 8-(4-хлорфенил)-6-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16f и 6-бром-1-метил-1Н-бензо[d]имидазола посредством общей методики V (стадия R).

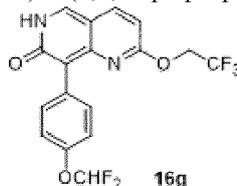
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,85 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,35(дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,93 (кв, J=9,2 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 485 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-7-метокси-2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,6-нафтиридина (15g)



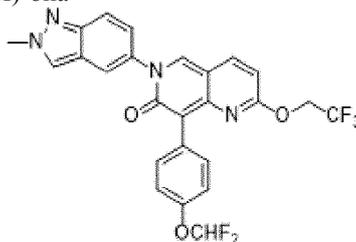
8-(4-(Дифторметокси)фенил)-7-метокси-2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,6-нафтиридин (15g) синтезировали из соединения 10d и 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана посредством общей методики V (стадия Р). ЖХ-МС: m/z 401 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (16g)



8-(4-(Дифторметокси)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16g) синтезировали из соединения 15g посредством общей методики V (стадия Q). ЖХ-МС: m/z 387 [M+H]⁺.

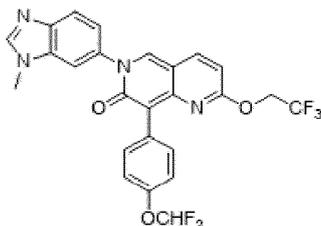
Пример 256: получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16g и 5-бром-2-метил-2Н-индазола посредством общей методики V (стадия R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,85 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73-7,67(м, 3H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,92 (кв, J=8,8 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 517 [M+H]⁺.

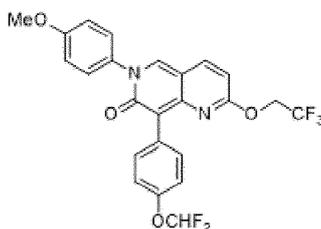
Пример 257: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксигруппы)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16g и 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]имидазола посредством общей методики V (стадия R).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,84 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,10 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,36 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,71 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,93 (кв, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

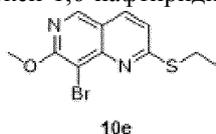
Пример 258: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(2,2,2-трифторэтоксигруппы)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16g и 1-бром-4-метоксибензола посредством общей методики V (стадия R).

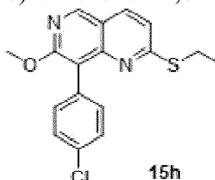
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,81 (с, 1H), 8,13 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,34 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,16 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,74 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,97 (кв, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-бром-2-(этилтио)-7-метокси-1,6-нафтиридина (10e)



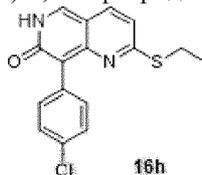
8-Бром-2-(этилтио)-7-метокси-1,6-нафтиридин (10e) синтезировали из ключевого промежуточного соединения I и этантиолята натрия посредством общей методики V (стадия J). ЖХ-МС: m/z 299, 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-(4-хлорфенил)-2-(этилтио)-7-метокси-1,6-нафтиридина (15h)



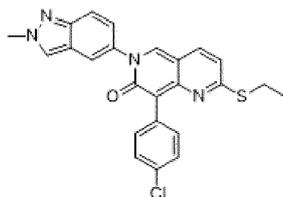
8-(4-Хлорфенил)-2-(этилтио)-7-метокси-1,6-нафтиридин (15h) синтезировали из соединения 10e и 4-хлорфенилбороновой кислоты посредством общей методики V (стадия P). ЖХ-МС: m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-(4-хлорфенил)-2-(этилтио)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (16h)



8-(4-Хлорфенил)-2-(этилтио)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16h) синтезировали из соединения 15h посредством общей методики V (стадия Q). ЖХ-МС: m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

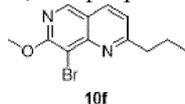
Пример 259: получение 8-(4-хлорфенил)-2-(этилтио)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16h и 5-бром-2-метил-2H-индазола посредством общей методики V (стадия R).

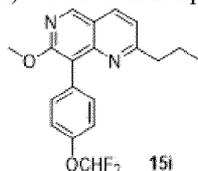
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,82 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 2,99 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,16 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 447 [M+H]⁺.

Получение 8-бром-7-метокси-2-пропил-1,6-нафтиридина (10f)



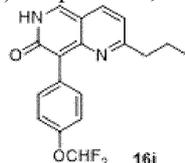
К смеси 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридина (300,0 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) и Fe(асас)₃ (387,0 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в THF/NMP (5,0 мл/0,5 мл) при к.т. медленно добавляли 11,0 мл пропилмагнийбромида (1 М раствор в диэтиловом эфире, 11,0 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и осторожно гасили добавлением воды. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, а затем соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=5/1) с получением 8-бром-7-метокси-2-пропил-1,6-нафтиридина (180 мг, выход 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 281, 283 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-7-метокси-2-пропил-1,6-нафтиридина (15i)



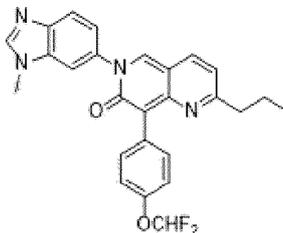
8-(4-(Дифторметокси)фенил)-7-метокси-2-пропил-1,6-нафтиридин 15i синтезировали из соединения 10f и 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана посредством общей методики V (стадия P). ЖХ-МС: m/z 345 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-пропил-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (16i)



8-(4-(Дифторметокси)фенил)-2-пропил-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16i) синтезировали из соединения 15i посредством общей методики V (стадия Q). ЖХ-МС: m/z 331 (M+H)⁺.

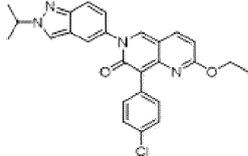
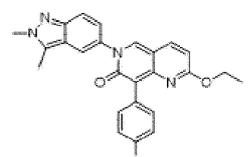
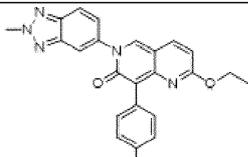
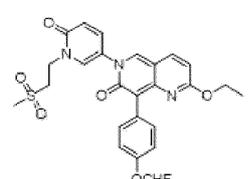
Пример 260: получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-пропил-1,6-нафтиридин-7(6H)-она



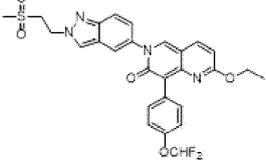
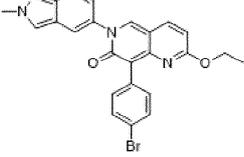
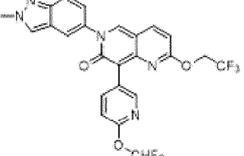
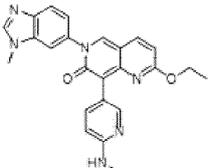
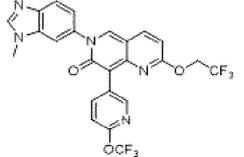
Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 16i и 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]имидазола посредством общей методики V (стадия R).

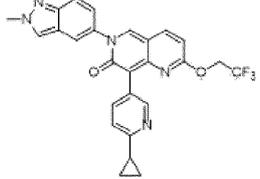
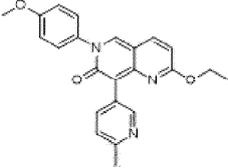
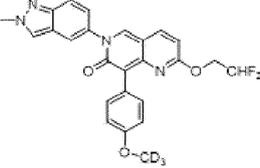
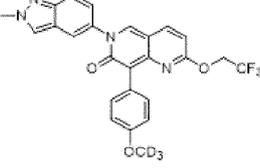
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,87 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,36 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,88(с, 3H), 2,70-2,66 (м, 2H), 1,73-1,62 (м, 2H), 0,92 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 461 [M+H]⁺.

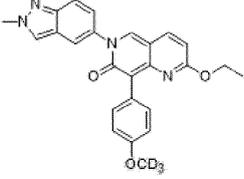
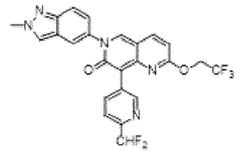
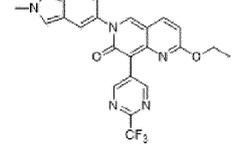
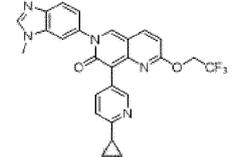
Следующие соединения синтезировали посредством общей методики V (стадии J, P, Q, и R):

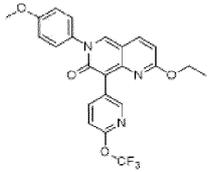
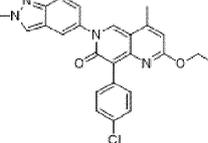
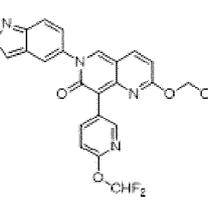
104-A	 <p>8-(4-хлорфенил)-2-этокси-6-(2-изопропил-2Н-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он (синтезировали из 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он & 5-бром-2-изопропил-2Н-индазола (ссылка: Organic Letters, 16 (11), 3114-3117; 2014))</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 459 [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (с, 1Н), 8,57 (д, J=0,9 Гц, 1Н), 7,96 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,87 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1Н), 7,72 (дт, J=9,1, 0,9 Гц, 1Н), 7,70-7,64 (м, 2Н), 7,43-7,38 (м, 2Н), 7,33 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1Н), 6,54 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 4,89 (гепт, J=6,6 Гц, 1Н), 4,26 (кв, J=7,0 Гц, 2Н), 1,58 (д, J=6,6 Гц, 6Н), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3Н).</p>
105-A	 <p>8-(4-хлорфенил)-6-(2,3-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-этокси-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 445 [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 1Н), 7,98 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,88 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,70-7,64 (м, 2Н), 7,60 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,44-7,37 (м, 2Н), 7,29 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1Н), 6,54 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 4,25 (кв, J=7,0 Гц, 2Н), 4,10 (с, 3Н), 2,64 (с, 3Н), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3Н).</p>
106-A	 <p>8-(4-хлорфенил)-2-этокси-6-(2-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он (синтезировали из 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он & 5-бром-2-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазола (ссылка: WO 2007/84451))</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 432 [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (с, 1Н), 8,20 (дд, J=2,0, 0,7 Гц, 1Н), 8,05 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,58 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 6,56 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 4,56 (с, 3Н), 4,26 (кв, J=7,1 Гц, 2Н), 1,27 (т, J=7,0 Гц, 3Н).</p>
107-A	 <p>8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этокси-6-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 532 [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (с, 1Н), 8,17 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,69 (дд, J=9,7, 2,9 Гц, 1Н), 7,63 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 6,56 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 6,52 (д, J=9,7 Гц, 1Н), 4,34 (т, J=7,1 Гц, 2Н), 4,24 (кв, J=7,1 Гц, 2Н), 3,61 (т, J=7,1 Гц, 2Н), 3,08 (с, 3Н), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3Н).</p>

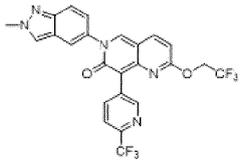
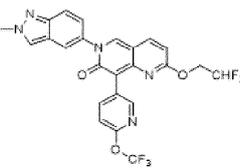
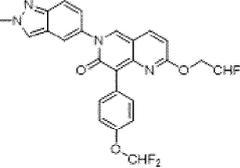
Следующие соединения синтезировали посредством общей методики V (способ B):

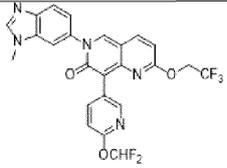
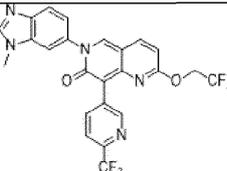
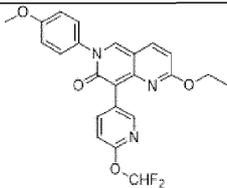
108-A	 <p>8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этокси-6-(2-(2-(метилсульфонил)этил)-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 555 [M+H]⁺.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,63 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1H), 7,74 (дт, J=9,2, 0,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,54 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,26 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,91 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,95 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H).</p>
109-A	 <p>8-(4-бромфенил)-2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 475 [M+H]⁺.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,92-7,87 (м, 1H), 7,70 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,30-4,21 (м, 5H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H).</p>
110-A	 <p>8-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 518 [M+H]⁺.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,57-8,47 (м, 2H), 8,20 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J_{HF}=73,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,74 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).</p>
111-A	 <p>2-этокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-8-(6-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 427 [M+H]⁺.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (с, 1H), 8,37-8,29 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,93 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,44 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,39 (т, J=4,9 Гц, 1H), 4,30 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,79 (д, J=4,5 Гц, 3H), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 3H).</p>
112-A	 <p>6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)-8-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 536 [M+H]⁺.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,29 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,76 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,95 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H).</p>

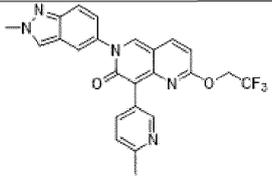
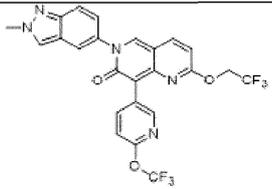
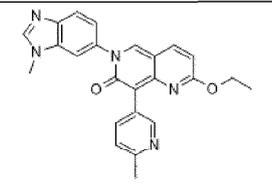
113-A	 <p>8-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 492 $[M+H]^+$.</p> <p>^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (с, 1H), 8,65 (дд, $J=2,2$, 0,8 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,10 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,93-7,87 (м, 2H), 7,72 (дт, $J=9,2$, 0,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=9,1$, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=8,1$, 0,8 Гц, 1H), 6,71 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,93 (кв, $J=9,1$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 2,12 (тт, $J=7,6$, 5,2 Гц, 1H), 0,95 (ддд, $J=7,3$, 5,5, 2,3 Гц, 4H).</p>
114-A	 <p>2-этокси-6-(4-метоксифенил)-8-(6-метилпиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 388 $[M+H]^+$.</p> <p>^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (дд, $J=2,2$, 0,8 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,95 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=8,0$, 2,3 Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,54 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,25 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,26 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).</p>
115-A	 <p>2-(2,2-дифторэтокси)-8-(4-(метоксид₃)фенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 466 $[M+H]^+$.</p> <p>^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,03 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,71 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,34 (дд, $J=9,1$, 2,1 Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,63 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,35 (т, $J_{\text{HF}}=54,7$ Гц, 1H), 4,50 (тт, $J_{\text{HF}}=15,0$, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).</p>
116-A	 <p>8-(4-(метоксид₃)фенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 484 $[M+H]^+$.</p> <p>^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,07 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,71 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,34 (дд, $J=9,1$, 2,1 Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,67 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,94 (кв, $J=9,1$ Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).</p>

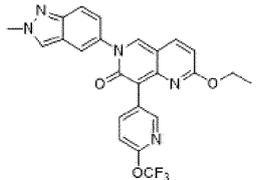
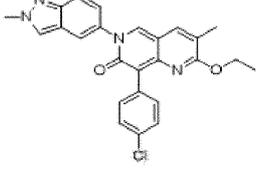
117-A	 <p>2-этоксн-8-(4-(метоксн-d3)феннл)-6-(2-метнл-2H-нндзол-5-нл)-1,6-нафтнрндын-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 430 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,66 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,94 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,70 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,51 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,35-4,08 (м, 5H), 1,26 (кв, J=7,4 Гц, 3H).</p>
118-A	 <p>8-(6-(днфторметнл)пнрндын-3-нл)-6-(2-метнл-2H-нндзол-5-нл)-2-(2,2,2-трнфторэтоксн)-1,6-нафтнрндын-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 502 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,96 (ушнр. с, 2H), 8,52 (с, 1H), 8,29 (дд, J=8,1, 2,1 Гц, 1H), 8,15 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1H), 7,75-7,73 (м, 1H), 7,71 (дд, J=2,2, 1,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,99 (т, J_{HF}=55,1 Гц, 1H), 6,76 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).</p>
119-A	 <p>2-этоксн-6-(2-метнл-2H-нндзол-5-нл)-8-(2-(трнфторметнл)пнрнмндын-5-нл)-1,6-нафтнрндын-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 467 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,41 (с, 2H), 8,96 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,07 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,38 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,66 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,33 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H).</p>
120-A	 <p>8-(6-цнклопропнлпнрндын-3-нл)-6-(1-метнл-1H-бензо[d]нмндазол-6-нл)-2-(2,2,2-трнфторэтоксн)-1,6-нафтнрндын-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 492 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,85 (с, 1H), 8,65 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,12 (д.кв, J=12,8, 7,9, 6,7 Гц, 1H), 0,96 (дт, J=10,0, 3,3 Гц, 4H).</p>

121-A	 <p>2-этоксипиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 458 [M+H]⁺.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 8,60 (дд, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,99 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,30 (дд, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,57 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,26 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H).</p>
122-A	 <p>8-(4-хлорфенил)-2-этоксипиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p> <p>(синтезировали из 3-бром-5-йод-2-метоксипиридин-4-амин и этил-(E)-бут-2-еноата посредством общей методики V (последовательность R1-R3-R2, способ B, стадии B-D и L-O))</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 445 [M+H]⁺.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,89 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,34 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 6,42 (д, J=1,3 Гц, 1H), 4,28-4,16 (м, 5H), 2,43 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3H).</p>
123-A	 <p>2-(2,2-дифторэтоксипиридин-3-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 500 [M+H]⁺.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (с, 1H), 8,55-8,49 (м, 2H), 8,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1H), 7,76 (т, J_{HF}=73,1 Гц, 1H), 7,72 (дт, J=9,2, 0,9 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 6,69 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,36 (тт, J_{HF}=54,6, J=3,4 Гц, 1H), 4,53 (тт, J_{HF}=15,1, J=3,4 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).</p>

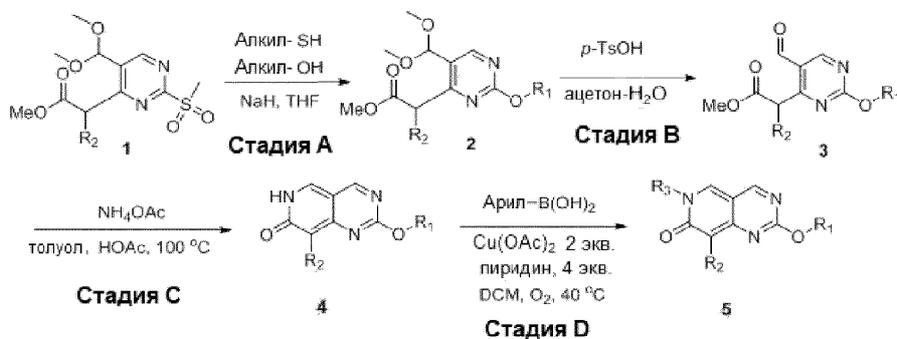
124-A	 <p>6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)-8-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 520 $[M+H]^+$.</p> <p>^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,06 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,39 (дд, $J=8,2, 2,0$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J=2,1, 0,8$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=8,3, 0,8$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J=9,2, 0,9$ Гц, 1H), 7,39 (дд, $J=9,1, 2,0$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,95 (кв, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,24 (с, 3H).</p>
125-A	 <p>2-(2,2-дифторэтокси)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-8-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 518 $[M+H]^+$.</p> <p>^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,91 (с, 1H), 8,63 (дд, $J=2,4, 0,6$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,29 (дд, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J=2,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=9,1, 0,9$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=9,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=8,4, 0,7$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,35 (тт, $J_{\text{HF}}=54,6, J=3,5$ Гц, 1H), 4,52 (тд, $J_{\text{HF}}=15,0, J=3,6$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).</p>
126-A	 <p>2-(2,2-дифторэтокси)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 499 $[M+H]^+$.</p> <p>^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,06 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=2,1, 0,8$ Гц, 1H), 7,78-7,63 (м, 3H), 7,35 (дд, $J=9,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J_{\text{HF}}=74,3$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,66 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,35 (тт, $J_{\text{HF}}=54,7, J=3,5$ Гц, 1H), 4,51 (тд, $J=15,0, 3,5$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).</p>

127-A	 <p>8-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 518 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,20 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,89 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J_{HF}=73,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H).</p>
128-A	 <p>6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)-8-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 520 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,06 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,39 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,17 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,96-7,89 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,95 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H).</p>
129-A	 <p>8-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-этокси-6-(4-метоксифенил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 440 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (с, 1H), 8,50 (дд, J=2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,76 (т, J_{HF}=73,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,13-7,07 (м, 3H), 6,56 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,26 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H).</p>

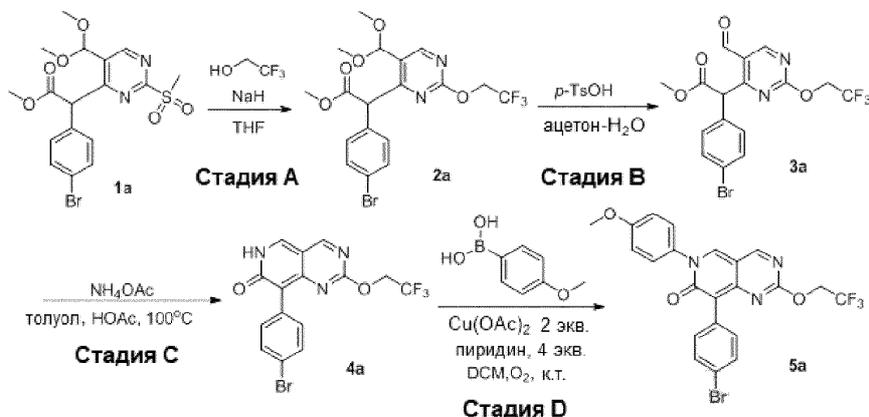
130-A	 <p>6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-8-(6-метилпиридин-3-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 466 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,98-7,90 (м, 2H), 7,72 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 2,51 (с, 3H - закрыт).</p>
131-A	 <p>6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)-8-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 536 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,64 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,29 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,37 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=9,1 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).</p>
132-A	 <p>2-этокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-8-(6-метилпиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 412 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,56 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3H).</p>

133-A	 <p>2-этоксид-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-8-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 482 $[M+H]^+$.</p> <p>^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83 (с, 1H), 8,62 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,28 (дд, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=9,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,28 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,27 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).</p>
134-A	 <p>8-(4-хлорфенил)-2-этоксид-3-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он (синтезировали из 3-бром-5-йод-2-метоксипиридин-4-амин и этилметакрилата посредством общей методики V (последовательность R1-R3-R2, способ В, стадии В-D и L-O))</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 445 $[M+H]^+$.</p> <p>^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,86 (дд, $J=2,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,71-7,65 (м, 3H), 7,39 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,32 (дд, $J=9,1, 2,1$ Гц, 1H), 4,28 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 2,12 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,29 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).</p>

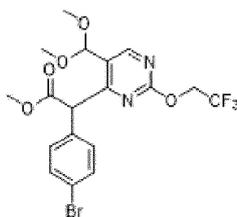
Общая методика VI:



Получение примера 261:

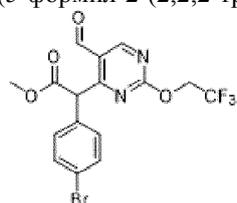


Стадия А: метил-2-(4-бромфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил)ацетат



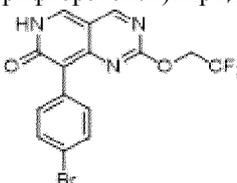
К раствору 2,2,2-трифторэтанола (150 мг, 1,5 ммоль, 3 экв.) в THF (3 мл) при 0°C добавляли NaN (60% в минеральном масле, 60 мг, 1,5 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем, добавляли метил-2-(4-бромфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)ацетат (1a) (полученный посредством общей методики III с использованием метил-2-(4-бромфенил)ацетата (стадии А-С)) (230 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), а затем перемешивали смесь при комнатной температуре (25°C) дополнительно в течение 3 ч. Затем, реакционную смесь вливали в охлажденный NH₄Cl (нас. волн), и экстрагировали водный слой EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением коричневого масла, которое очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EA=20/1-10/1) с получением метил-2-(4-бромфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)ацетата (150 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 479, 481 [M+H]⁺.

Стадия В: метил-2-(4-бромфенил)-2-(5-формил-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)ацетат



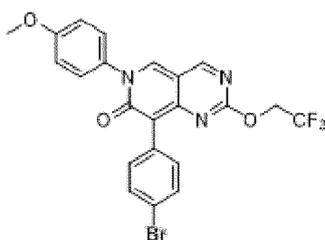
К раствору метил-2-(4-бромфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)ацетата (120 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (1,5 мл) и H₂O (1,5 мл) добавляли p-TSA (10 мг, 0,075 ммоль, 0,3 экв.). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Затем, реакционную смесь экстрагировали EtOAc (5 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 2-(4-бромфенил)-2-(5-формил-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)ацетата (86 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 433, 435 [M+H]⁺.

Стадия С: 8-(4-бромфенил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



К раствору 2-(4-бромфенил)-2-(5-формил-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)ацетата (86 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (1 мл) и толуоле (1 мл) добавляли NH₄OAc (512 мг, 6,4 ммоль, 320 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч, а затем гасили реакционную смесь добавлением NaHCO₃ (водн.). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (5 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 8-(4-бромфенил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (60 мг, выход 75%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 400, 402 [M+H]⁺.

Стадия D: 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он

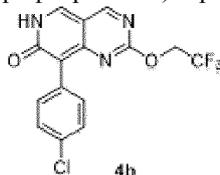


К раствору 8-(4-бромфенил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (60 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли (4-метоксифенил)бороновую кислоту (32 мг, 0,3 ммоль, 2,0 экв.), Cu(OAc)₂ (54 мг, 0,3 ммоль, 2,0 экв.) и пиридин (48 мг, 0,6 ммоль, 4,0 экв.). Затем, смесь перемешивали при 40°C в атмосфере O₂ (1 атм) в течение ночи. Неочищенную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением коричневого масла, а затем очищали полученный остаток методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 8-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-(2,2,2-

трифторэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (пример 261).

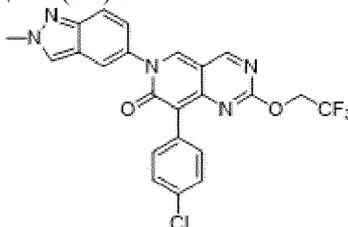
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,22 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,95 (кв, J=8,8 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 506, 508 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-хлорфенил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (4b)



8-(4-Хлорфенил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (4b) синтезировали из метил-2-(4-хлорфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)ацетата посредством общей методики VI (стадии А-С) ЖХ-МС: m/z 356 [M+H]⁺.

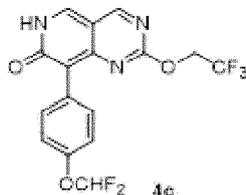
Пример 262: получение 8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4b и 2-метил-2H-индазол-5-илбороновой кислоты посредством общей методики VI (стадия D) (Cu(OAc)₂, пиридин, атмосфера O₂, DCM, 40°C).

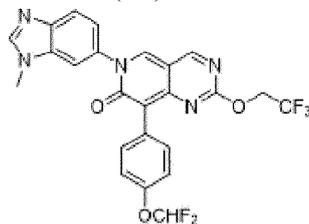
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,28 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,96 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,95 (кв, J=9,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 486 [M+H]⁺.

Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (4c)



8-(4-(Дифторметокси)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (4c) синтезировали из метил-2-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)ацетата посредством общей методики VI (стадии А-С). ЖХ-МС: m/z 388 [M+H]⁺.

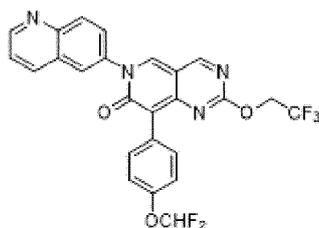
Пример 263: получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4c и 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-илбороновой кислоты посредством общей методики VI (стадия D) (Cu(OAc)₂, пиридин, атмосфера O₂, DCM, 40°C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,26 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,40 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (т, J_{HF}=74,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,96 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 518 [M+H]⁺.

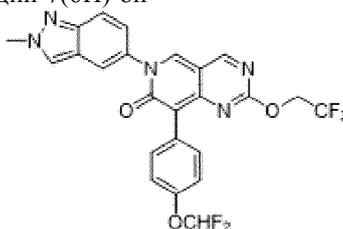
Пример 264: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4с и хинолин-6-илбороновой кислоты посредством общей методики VI (стадия D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, пиридин, атмосфера O_2 , DCM, 40°C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 9,09 (дд, $J=4,2, 1,7$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,02 (дд, $J=9,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,72 (дд, $J=8,3$ Гц, 4,2 Гц, 1H), 7,34 (т, $J_{\text{HF}}=74,2$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,01 (кв, $J=8,9$ Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

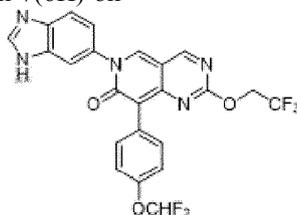
Пример 265: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4с и 2-метил-2H-индазол-5-илбороновой кислоты посредством общей методики VI (стадия D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, пиридин, атмосфера O_2 , DCM, 40°C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,26 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,96 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,75-7,70 (м, 3H), 7,38 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,96 (кв, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H). ЖХ-МС: m/z 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

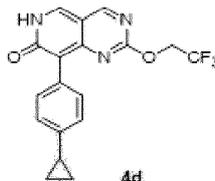
Пример 266: 6-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4с и 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-илбороновой кислоты посредством общей методики VI (стадия D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, пиридин, атмосфера O_2 , DCM, 40°C), с последующим снятием защиты с использованием TFA посредством общей методики I (стадия F).

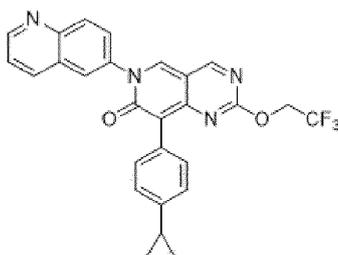
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,26 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,45 (ушир. с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,85 (ушир. с, 1H), 7,73 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,37 (ушир. с, 1H), 7,29 (т, $J_{\text{HF}}=74,0$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,96 (кв, $J=9,2$ Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-(4-циклопропилфенил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (4d)



8-(4-Циклопропилфенил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (4d) синтезировали из метил-2-(4-циклопропилфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)ацетата посредством общей методики VI (стадия А-С). ЖХ-МС: m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

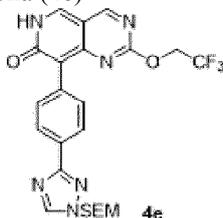
Пример 267: получение 8-(4-циклопропилфенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4d и хинолин-6-илбороновой кислоты посредством общей методики VI (стадия D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, пиридин, атмосфера O_2 , DCM, 40°C).

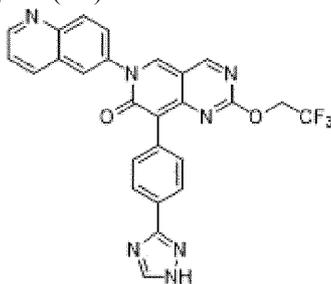
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,31 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,04 (дд, $J=4,4$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,49 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=9,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=8,4$ Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,97 (кв, $J=9,2$ Гц, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,01-0,93 (м, 2H), 0,73-0,67 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 2-(2,2,2-трифторэтокс)-8-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (4e)



2-(2,2,2-Трифторэтокс)-8-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (4e) синтезировали из метил-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-2-(4-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)ацетата посредством общей методики VI (стадии А-С). ЖХ-МС: m/z 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$

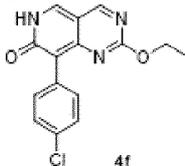
Пример 268: получение 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокс)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4e и хинолин-6-илбороновой кислоты посредством общей методики VI (стадия D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, пиридин, атмосфера O_2 , DCM, 40°C), с последующим снятием защиты с использованием TFA посредством общей методики I (стадия F).

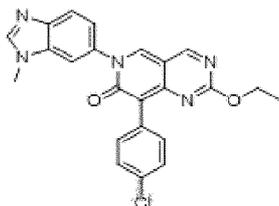
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 14,20 (ушир. с, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,05 (дд, $J=8,0$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,31 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,00 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,83 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=8,4$ Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,99 (кв, $J=8,8$ Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-(4-хлорфенил)-2-этоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (4f)



8-(4-Хлорфенил)-2-этоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (4f) синтезировали из метил-2-(4-хлорфенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)ацетата и EtOH посредством общей методики VI (стадии А-С). ЖХ-МС: m/z 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

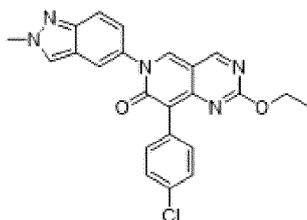
Получение 8-(4-хлорфенил)-2-этоксипиридино-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (пример 269)



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4f и 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-илбороновой кислоты посредством общей методики VI (стадия D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$), пиридин, атмосфера O_2 , DCM, 40°C .

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,17 (с, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,89 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,38 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 4,30 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,31 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

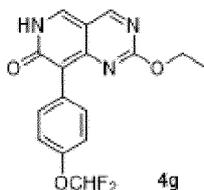
Пример 270: 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4f и 2-метил-2H-индазол-5-илбороновой кислоты посредством общей методики VI (стадия D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$), пиридин, атмосфера O_2 , DCM, 40°C .

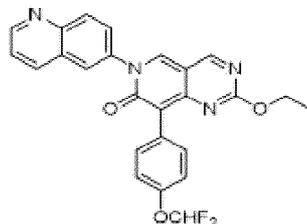
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,17 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,36 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,29 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,30 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (4g)



8-(4-(Дифторметокси)фенил)-2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (4g) синтезировали из метил-2-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)ацетата и EtOH посредством общей методики VI (стадии А-С). ЖХ-МС: m/z 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

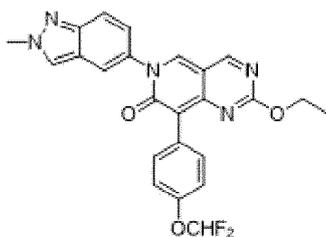
Пример 271: получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этокси-6-(хинолин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4g и хинолин-6-илбороновой кислоты посредством общей методики VI (стадия D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$), пиридин атмосфера, O_2 , DCM, 40°C .

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,30 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,08 (дд, $J=4,3$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,54 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,01 (дд, $J=9,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,71 (дд, $J=8,8$ Гц, 4,3 Гц, 1H), 7,34 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,35 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,36 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

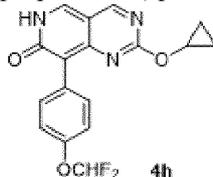
Пример 272: 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этокси-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4g и 2-метил-2H-индазол-5-илбороновой кислоты посредством общей методики VI (стадия D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, пиридин, атмосфера O_2 , DCM, 40°C).

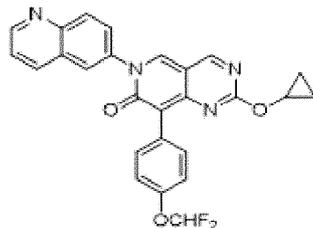
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,16 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,95 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,75-7,70 (м, 3H), 7,36 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,30 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,31 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 2-циклопропокси-8-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (4h)



2-Циклопропокси-8-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (4h) синтезировали из метил-2-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)ацетата и циклопропанола посредством общей методики VI (стадии А-С). ЖХ-МС: m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

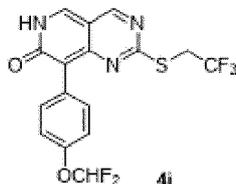
Пример 273: получение 2-циклопропокси-8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(хинолин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения (4h) и хинолин-6-илбороновой кислоты посредством общей методики VI (стадия D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, пиридин, атмосфера O_2 , DCM, 40°C).

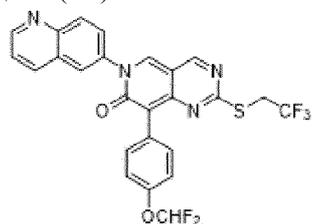
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,28 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,04 (дд, $J=4,4$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,49 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=9,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,67 (дд, $J=8,4$ Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,28-4,19 (м, 1H), 0,80-0,73 (м, 4H). ЖХ-МС: m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтилтио)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она (4i)



8-(4-(Дифторметокси)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтилтио)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-он (4i) синтезировали из метил-2-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)ацетата и 2,2,2-трифторэтантиола посредством общей методики VI (стадии А-С). ЖХ-МС: m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

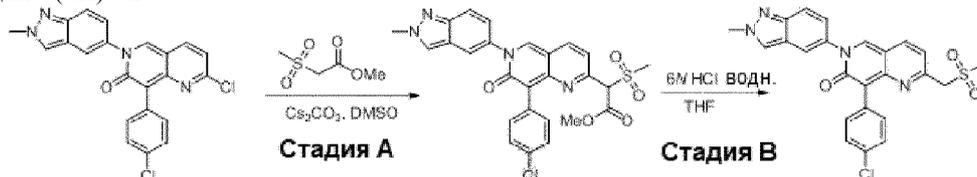
Пример 274: получение 8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(хинолин-6-ил)-2-(2,2,2-трифторэтилтио)пиридо[4,3-d]пиримидин-7(6H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4i и хинолин-6-илбороновой кислоты посредством общей методики VI (стадия D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, пиридин, атмосфера O_2 , DCM, 40°C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,36 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,08 (дд, $J=4,3$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,55 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,01 (дд, $J=9,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=8,4$ Гц, 4,3 Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,29 (т, $J_{\text{HF}}=74,0$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,11 (кв, $J=10,4$ Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 135-A: 8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-((метилсульфонил)метил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Стадия А. метил-2-(8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-1,6-нафтиридин-2-ил)-2-(метилсульфонил)ацетат.

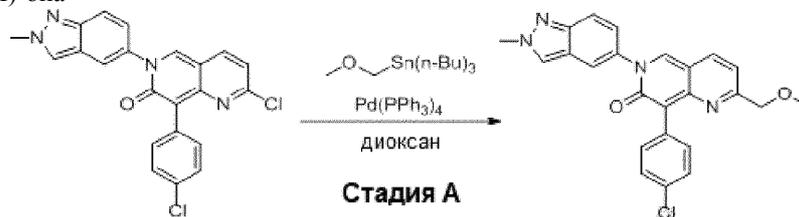
К раствору 2-хлор-8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (200 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв., синтезированного в примере 209) в DMSO (3,0 мл) при комнатной температуре добавляли Cs_2CO_3 (308 мг, 0,95 ммоль, 2,0 экв.) и метил-2-(метилсульфонил)ацетат (144 мг, 0,95 ммоль, 2,0 экв.) Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Полученную смесь вливали в воду со льдом, реакционную смесь экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением метил-2-(8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-1,6-нафтиридин-2-ил)-2-(метилсульфонил)ацетата (70 мг, выход 23%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В. 8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-((метилсульфонил)метил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (135-A).

К раствору метил-2-(8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-1,6-нафтиридин-2-ил)-2-(метилсульфонил)ацетата (30 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) при комнатной температуре добавляли 6N водн. HCl (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-((метилсульфонил)метил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) (соотношение таутомеров 5:2) δ (м.д.): 9,04 (с, 1H), 8,56 (д, $J=8,1$ Гц, 0,4H), 8,52 (с, 1H), 8,42 (с, 0,4H), 8,15 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,1$ Гц, 0,4H), 7,72 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,9$ Гц, 0,4H), 7,60 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 0,8H), 7,40 (м, 3H), 7,08 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,77 (с, 0,8H), 4,66 (с, 2H), 4,23 (с, 3H), 4,20 (с, 1,2H), 3,01 (с, 3H), 2,84 (с, 1,2H). ЖХ-МС (ESI): m/z 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 136-A: получение 8-(4-хлорфенил)-2-(метоксиметил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она

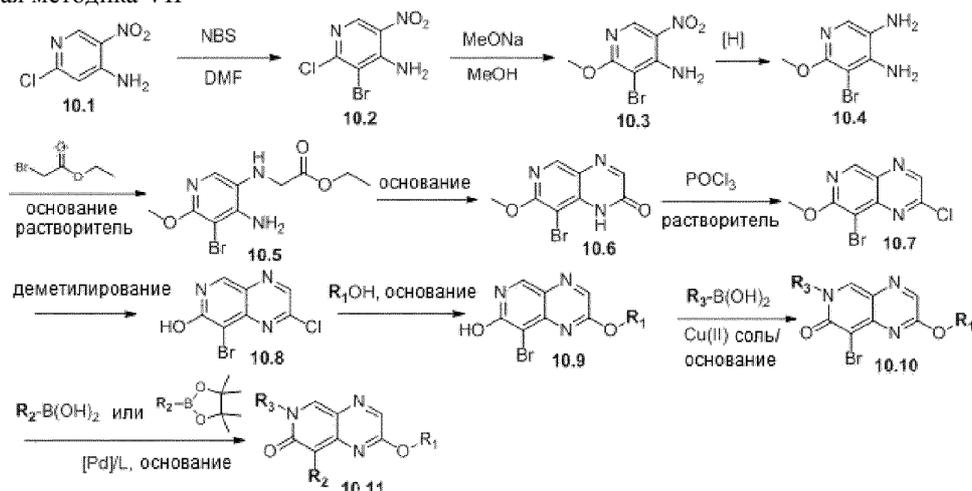


Стадия А: 8-(4-хлорфенил)-2-(метоксиметил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он.

Раствор 2-хлор-8-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв., синтезированного в примере 209), трибутил(метоксиметил)станнана (159 мг, 0,48 ммоль, 2,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24 мг, 0,024 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 14 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 8-(4-хлорфенил)-2-(метоксиметил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-она (136-A). ЖХ-МС (ESI): m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

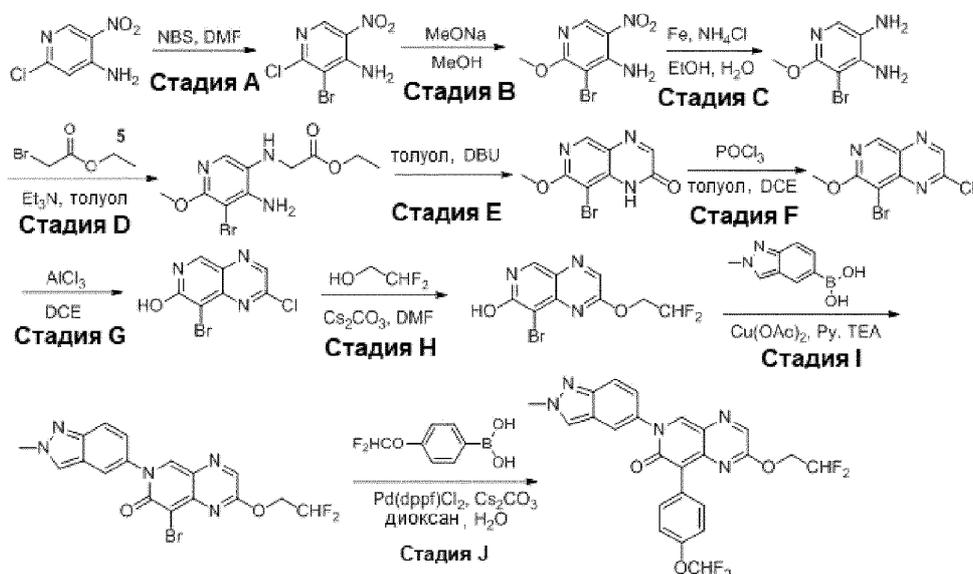
Пример 137-A: получение 2-этокси-8-(6-(фторметил)пиридин-3-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-

Общая методика VII



Соединения структуры 10.11 получали согласно общей методике VII. Замещенный пиридин 10.1 обрабатывали NBS с получением бромпиридина 10.2, осуществляли взаимодействие с NaOMe с получением метоксипиридина 10.3, а затем восстанавливали с получением диаминопиридина 10.4. Осуществляли взаимодействие 10.4 с этилбромацетатом с получением соединения 10.5, а затем обрабатывали основанием с получением бициклической структуры 10.6. После обработки POCl₃ с получением соединения 10.7 и деметилирования с получением соединения 10.8, могут быть введены требуемые группы R. Требуемую группу R₁ вводят посредством реакции нуклеофильного ароматического замещения с получением соединений структуры 10.9. Требуемую группу R₃ вводят посредством опосредованного медью сочетания по Чан-Ламу с получением соединений структуры 10.10. Требуемую группу R₂ вводят посредством опосредованного палладием сочетания по Судзуки с получением конечных соединений структуры 10.11.

Пример 139-А: получение 139-А посредством общей методики VII



Стадия А: 3-бром-2-хлор-5-нитропиридин-4-амин.

К раствору 2-хлор-5-нитропиридин-4-амина (5,0 г, 28,8 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) несколькими порциями добавляли NBS (6,16 г, 34,6 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч, большую часть растворителя удаляли в условиях пониженного давления, остаток суспендировали в холодной воде (30 мл), твердое вещество фильтровали и сушили в условиях пониженного давления с получением 3-бром-2-хлор-5-нитропиридин-4-амина (6,2 г, выход 85%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 252, 254 [M+H]⁺.

Стадия В: 3-бром-2-метокси-5-нитропиридин-4-амин.

К суспензии 3-бром-2-хлор-5-нитропиридин-4-амина (6,0 г, 23,8 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (50 мл) добавляли раствор NaOMe (свежеприготовленный из Na (658 мг, 28,6 ммоль, 1,2 экв.) в 5 мл безводного MeOH). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Метанол удаляли в условиях пониженного давления, остаток суспендировали в холодной воде (50 мл), полученный осадок фильтровали, промывали водой со льдом и сушили в условиях вакуума с получением 3-бром-2-метокси-

5-нитропиридин-4-амин (5,8 г, выход 98%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 248, 250 $[M+H]^+$.

Стадия С: 5-бром-6-метоксипиридин-3,4-диамин.

К раствору 3-бром-2-метокси-5-нитропиридин-4-амин (5,8 г, 23,3 ммоль, 1,0 экв.) и NH_4Cl (6,35 г, 116,5 ммоль, 5,0 экв.) в $EtOH/H_2O$ (40 мл, 3/1, об./об.) добавляли порошковое железо (5,22 г, 93,2 ммоль, 4,0 экв.), и нагревали полученную смесь до $80^\circ C$ в течение 4 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через тонкий слой Celite® и экстрагировали $EtOAc$ (30 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 5-бром-6-метоксипиридин-3,4-диамина (4,0 г, выход 79%) в виде коричневого твердого вещества, которое должно было быть использовано как можно скорее на следующей стадии. ЖХ-МС (ESI): m/z 218, 220 $[M+H]^+$.

Стадия D: этил-(4-амино-5-бром-6-метоксипиридин-3-ил)глицинат.

К смеси 5-бром-6-метоксипиридин-3,4-диамина (3,6 г, 16,4 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (2,5 мл, 18,0 ммоль, 1,1 экв.) в безводном толуоле (30 мл) при $0^\circ C$ по каплям добавляли этил-2-бромацетат (3,0 г, 18,0 ммоль, 1,1 экв.). После добавления, реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 4 ч. Затем, реакционную смесь гасили добавлением NH_4Cl (нас. водн.) (20 мл), полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (30 мл \times 3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , а затем концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенной смеси (5,2 г, неочищенное масло), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия E: 8-бром-7-метоксипиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он.

Смесь этил-(4-амино-5-бром-6-метоксипиридин-3-ил)глицината (5,2 г) и DBU (2,74 г, 18,0 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 14 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 8-бром-7-метоксипиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она (2,1 г, суммарный выход 50% после двух стадий) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 256, 258 $[M+H]^+$.

Стадия F: 8-бром-2-хлор-7-метоксипиридо[3,4-b]пиазин.

К раствору 8-бром-7-метокси-1H,2H-пиридо[3,4-b]пиазин-2-она (1,5 г, 5,85 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле/DCE (40 мл, 1/1, об./об.) добавляли $POCl_3$ (2,70 г, 17,6 ммоль, 3,0 экв.), и перемешивали реакционную смесь при $90^\circ C$ в течение 15 ч. Затем, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток разбавляли водой со льдом (50 мл), подщелачивали до $pH=7-8$ добавлением Na_2CO_3 (нас. водн.) и экстрагировали $EtOAc$ (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 8-бром-2-хлор-7-метоксипиридо[3,4-b]пиазина (1 г, 3,64 ммоль, 62%) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ESI): m/z 274, 276 $[M+H]^+$.

Стадия G: 8-бром-2-хлорпиридо[3,4-b]пиазин-7-ол.

К раствору 8-бром-2-хлор-7-метоксипиридо[3,4-b]пиазина (1 г, 3,64 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (15 мл) добавляли безводный $AlCl_3$ (0,73 г, 5,46 ммоль, 1,5 экв.), и перемешивали реакционную смесь при $70^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до $0^\circ C$, гасили добавлением воды со льдом (50 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 8-бром-2-хлорпиридо[3,4-b]пиазин-7-ола (700 мг, выход 74%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 260, 262 $[M+H]^+$.

Стадия H: 8-бром-2-(2,2-дифторэтоксипиридо[3,4-b]пиазин-7-ол.

К раствору 8-бром-2-хлорпиридо[3,4-b]пиазин-7-ола (390 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в 2,2-дифторэтан-1-оле (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (978 мг, 3,0 ммоль, 2,0 экв.), и перемешивали реакционную смесь при $90^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до $0^\circ C$, гасили добавлением воды со льдом (30 мл), корректировали до $pH=6$ добавлением разбавленного HCl (1н, водн.) и экстрагировали DCM (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 8-бром-2-(2,2-дифторэтоксипиридо[3,4-b]пиазин-7-ола (30 мг, 7%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 306, 308 $[M+H]^+$.

Стадия I: 8-бром-2-(2,2-дифторэтоксипиридо[3,4-b]пиазин-7(6H)-он.

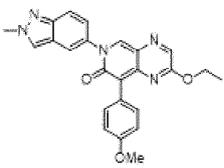
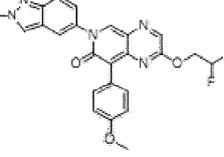
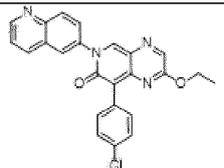
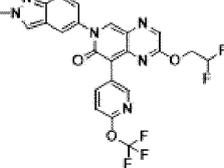
Смесь 8-бром-2-(2,2-дифторэтоксипиридо[3,4-b]пиазин-7-ола (30 мг, 0,1 ммоль), (2-метил-2H-индазол-5-ил)бороновой кислоты (35 мг, 0,2 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (29 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.), пиридина (24 мкл, 0,3 ммоль, 0,3 экв.) и TEA (42 мкл, 0,3 ммоль, 0,3 экв.) в DCM (0,5 мл) перемешивали в атмосфере O_2 при $40^\circ C$ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (5 мл) и экстрагировали DCM (5 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 8-бром-2-(2,2-дифторэтоксипиридо[3,4-b]пиазин-7(6H)-она (20 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 436, 438 $[M+H]^+$.

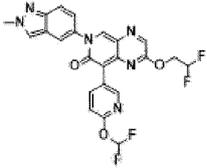
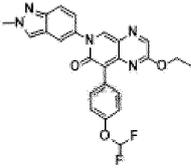
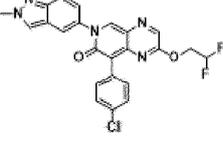
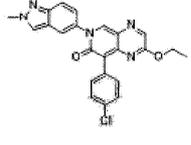
Стадия J: 2-(2,2-дифторэтокси)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,4-б]пиазин-7(6Н)-он.

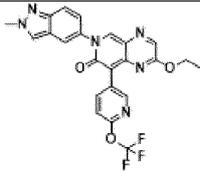
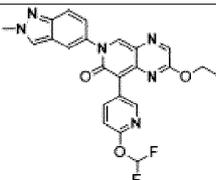
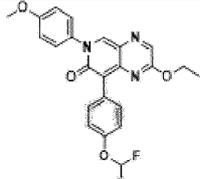
Смесь 8-бром-2-(2,2-дифторэтокси)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,4-б]пиазин-7(6Н)-она (20 мг, 0,046 ммоль, 1,0 экв.), (4-(дифторметокси)фенил)бороновой кислоты (17 мг, 0,092 ммоль, 2,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (6,8 мг, 0,009 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,138 ммоль, 3,0 экв.) в смеси диоксан/Н₂O (0,5 мл, 9/1, об./об.) перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2,2-дифторэтокси)-8-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,4-б]пиазин-7(6Н)-она (139-А).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,85 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,93 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,73-7,67 (м, 3H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (т, J_{HF}=V4,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,41 (тт, J_{HF}=54,2 Гц, J=3,2 Гц, 1H), 4,57 (тд, J_{HF}=14,8 Гц, J=3,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H). ЖХ-МС (ESI): m/z 500 [M+H]⁺.

Методику, представленную выше для общей методики VII, использовали для синтеза следующих соединений путем использования соответствующих исходных веществ:

Пример	Структура	Охарактеризация
140-А	 2-этокси-8-(4-метоксифенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,4-б]пиазин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 428 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,71 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,34 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,32 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,0 Гц, 3H).
141-А	 2-(2,2-дифторэтокси)-8-(4-метоксифенил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,4-б]пиазин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 464 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,92 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,41 (тт, J _{HF} =54,3, J=3,3 Гц, 1H), 4,57 (тд, J _{HF} =15,1, J=3,3 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).
142-А	 8-(4-хлорфенил)-2-этокси-6-(хинолин-6-ил)пиридо[3,4-б]пиазин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 429 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,03 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,14 (м, 2H), 7,96 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,72-7,62 (м, 3H), 7,49-7,40 (м, 2H), 4,33 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).
143-А	 2-(2,2-дифторэтокси)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-8-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-б]пиазин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 519 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,30 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,42 (тт, J _{HF} =54,2, J=3,3 Гц, 1H), 4,60 (тд, J _{HF} =15,1, J=3,3 Гц, 2H), 4,24 (с, 3H).

144-A	 <p>2-(2,2-дифторэтокси)-8-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,4-<i>b</i>]пиазин-7(6Н)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 501 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,92 (с, 1H), 8,56-8,49 (м, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,19 (дд, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,72 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J_{HF}=73,1$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,42 (т, $J_{HF}=54,2$ Гц, 1H), 4,59 (тд, $J_{HF}=15,2, J=3,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).</p>
145-A	 <p>8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этокси-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,4-<i>b</i>]пиазин-7(6Н)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 464 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,92 (дд, $J=2,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,74-7,66 (м, 3H), 7,35 (дд, $J=9,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J_{HF}=74,3$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,32 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,33 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).</p>
146-A	 <p>8-(4-хлорфенил)-2-(2,2-дифторэтокси)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,4-<i>b</i>]пиазин-7(6Н)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 468 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,36 (дд, $J=9,1, 2,1$ Гц, 1H), 6,42 (тт, $J_{HF}=54,2, J=3,2$ Гц, 1H), 4,58 (тд, $J_{HF}=15,2, J=3,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).</p>
147-A	 <p>8-(4-хлорфенил)-2-этокси-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,4-<i>b</i>]пиазин-7(6Н)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 432 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,38 (с, 1H), 7,99 (д, $J=11,4$ Гц, 2H), 7,81 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,37 (дд, $J=8,7, 1,9$ Гц, 3H), 4,37 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,27 (с, 3H), 1,39 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).</p>

148-A	 <p>2-этоксиг-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-8-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-б]пиразин-7(6Н)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 483 [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (д, J=0,5 Гц, 1Н), 8,63 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,29 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 7,94 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1Н), 7,72 (дт, J=9,1, 0,9 Гц, 1Н), 7,40-7,30 (м, 2Н), 4,35 (кв, J=7,0 Гц, 2Н), 4,23 (с, 3Н), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3Н).</p>
149-A	 <p>8-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-этоксиг-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,4-б]пиразин-7(6Н)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 465 [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (д, J=0,6 Гц, 1Н), 8,54-8,48 (м, 2Н), 8,22-8,14 (м, 2Н), 7,93 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1Н), 7,77 (т, J_{HF}=73,0 Гц, 1Н), 7,71 (дт, J=9,2, 0,9 Гц, 1Н), 7,36 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1Н), 7,12 (дд, J=8,6, 0,7 Гц, 1Н), 4,33 (кв, J=7,1 Гц, 2Н), 4,23 (с, 3Н), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3Н).</p>
150-A	 <p>8-(4-(дифторметокси)фенил)-2-этоксиг-6-(4-метоксифенил)пиридо[3,4-б]пиразин-7(6Н)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ESI): m/z 440 [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 7,67 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,53-7,45 (м, 2Н), 7,39 (т, J_{HF}=73,5 Гц, 1Н), 7,18 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,10 (д, J=8,9 Гц, 2Н), 4,30 (кв, J=7,0 Гц, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3Н).</p>

Пример 275. Биохимический анализ.

Белок MAT2A экспрессировали рекомбинантным бакуловирусом в инфицированных клетках SF9 с использованием системы Vac-to-Vac, клонированной в вектор pFASTBAC1 (Invitrogen, Carlsbad, CA). Рекомбинантный MAT2A выделяли из клеточного лизата, полученного из 150 г инфицированных клеток, методом колоночной хроматографии на HP Ni сефарозе. Гомодимер рекомбинантного MAT2A элюировали 250 и 500 мМ имидазолом, содержащие MAT2A фракции идентифицировали методом электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия и объединяли.

Для определения ингибирующей активности соединений в отношении гомодимера MAT2A, белок разбавляли до 4 мкг/мл аналитическим буфером (50 мМ Tris, pH 8,0, 50 мМ KCl, 15 мМ MgCl₂, 0,3 мМ EDTA, 0,005% [мас./об.] бычий сывороточный альбумин [BSA]). Тестируемое соединение приготавливали в 100% диметилсульфоксиде (DMSO) в концентрации, 50-кратной относительно конечной целевой концентрации. К 40 мкл разбавленного раствора фермента добавляли 1 мкл разбавленного раствора соединения, и оставляли смесь уравниваться в течение 60 мин при 25°C. Ферментативный метод анализа инициировали путем добавления 10 мкл смеси субстрата (500 мкМ АТФ, pH 7,0, 400 мкМ L-метионина в 1-кратном аналитическом буфере), и инкубировали смесь дополнительно в течение 60 мин при 25°C. Реакцию останавливали, и измеряли свободный фосфат, высвобождаемый ферментом в стехиометрических количествах, по продукции S-аденозилметионина (SAM) с использованием набора Pi-ColorLock Gold (Innova Biosciences, UK). Абсолютные количества продукта определяли путем сравнения со стандартной кривой для калий-фосфатного буфера, pH 8,0.

Конкретные соединения, раскрытые в настоящем документе, были протестированы в соответствии с описанным выше методом анализа, и было обнаружено, что они ингибируют MAT2A в соответствии со следующими количественными показателями значений IC₅₀, представленными ниже в табл. 4: (А) менее 100 нМ, (В) от 100 нМ до 1 мкМ, и (С) от 1 до 10 мкМ.

Пример 276. Клеточный анализ связывания с мишенью (SAM).

Измерение активности MAT2A в клетках проводили посредством прямого количественного определения содержания SAM как продукта активности фермента. Клетки злокачественной опухоли обрабатывали потенциальными ингибиторами MAT2A в течение подходящего инкубационного периода, а затем лизировали клетки с использованием реагента, который гасил любую последующую ферментативную активность. Растворимые метаболиты, включая SAM, собирали, и измеряли содержание SAM в лизате с использованием количественного ЖХ-МС/МС анализа.

Типовой анализ проводили с применением линии клеток HCT116 карциномы толстой кишки человека, которая была генетически сконструирована таким образом, что в ней удален ген MTAР (коммерчески доступна от Horizon Discovery). Указанную линию клеток применяли ввиду того, что было определено, что утрата гена MTAР предопределяет чувствительность к ингибиторам MAT2A. Клетки высевали в 96-луночные планшеты с соответствующей плотностью клеток. Спустя 24 ч, клетки обрабатывали потенциальным ингибитором MAT2A. Перед добавлением к клеткам, соединение сначала серийно разбавляли 100% DMSO, обычно в варианте 3-кратного серийного разбавления, начиная с 500-кратной максимальной дозы и получая 10 точек дозовой кривой, включая контроль с добавлением только 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, указанную исходную рабочую массу добавляли к клеткам посредством дополнительных 5-кратных разбавлений, добавляя 25 мкл исходной рабочей массы к 100 мкл клеток в культуральной среде. После добавления соединения, клетки инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 72 ч.

Для количественного определения содержания SAM после обработки соединением, клетки осторожно однократно промывали в аммоний-карбонатном буфере (75 мМ при pH 7,4), помещали на сухой лед и лизировали с помощью буфера для экстракции метаболитов (80% охлажденного метанола и 20% воды (об./об.) с 1 М конечной концентрацией уксусной кислоты с использованием 200 нг/мл дейтерированного d3SAM в качестве внутреннего контроля). После центрифугирования при 4°C и 3200 об/мин в течение 30 мин, надосадочную жидкость собирали и хранили при -80°C до проведения анализа методом жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). ЖХ-МС/МС анализ проводили с использованием масс-спектрометра API6500 Mass Spectrometer (Sciex, Framingham, MA, USA), работающего в режиме распыления положительно заряженных ионов и оснащенного колонкой Waters UPLC Acquity BEH Amide (Waters, Milford, MA, USA). Для SAM и стандарта с d3SAM получали данные мониторинга множественных реакций (MRM) с применением MRM-переходов 399,2→250,1 а.е.м. и 402,2→250,1 а.е.м. соответственно. При типовом ЖХ-МС/МС анализе, начальная скорость потока составляла 0,5 мл/мин 25% подвижной фазы А (ацетонитрил/вода=5/95 (об./об.) с 1% муравьиной кислоты и 10 мМ ацетата аммония) и 75% подвижной фазы В (ацетонитрил/вода=95/5 (об./об.) с 1% муравьиной кислоты и 10 мМ ацетата аммония): 0,2-0,5 мин - 75%→35% подвижной фазы В, 25%→65% подвижной фазы А; 0,5 мин - 65% подвижной фазы А и 35% подвижной фазы В; 1,0-1,1 мин - 35%→75% подвижной фазы В, 65%→25% подвижной фазы А; 1,1 мин - 25% подвижной фазы А и 75% подвижной фазы В, с общим временем прогона, равным 1,5 мин.

Конкретные соединения, раскрытые в настоящем документе, были протестированы в соответствии с описанным выше методом анализа, и было обнаружено, что они ингибируют SAM в соответствии со следующими количественными показателями значений IC₅₀, представленными ниже в табл. 4: (А) менее 100 нМ (ингибирование >60% от максимального), (В) от 100 нМ до 1 мкМ (ингибирование >60% от максимального), и (NT) для отсутствия тестирования.

Пример 277. Анализ ингибирования пролиферации клеток.

Влияние тестируемого соединения на рост клеток злокачественной опухоли оценивали посредством обработки клеток злокачественной опухоли соединением в течение 4 суток и последующего измерения пролиферации путем считывания данных пролиферации клеток на основе анализа ATP (Cell Titer Glo, Promega Corporation).

В типовом анализе изогенную пару линий клеток HCT116 карциномы толстой кишки человека, которые различаются лишь по статусу делеции MTAР (HCT116 MTAР+/+ и HCT116 MTAР-/-) помещали в 96-луночные планшеты с соответствующей плотностью клеток. Спустя 24 ч, клетки обрабатывали потенциальным ингибитором MAT2A. Перед добавлением к клеткам, соединение сначала серийно разбавляли 100% DMSO, обычно в варианте 3-кратного серийного разбавления, начиная с 500-кратной максимальной дозы и получая 10 точек дозовой кривой, включая контроль с добавлением только 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, указанную исходную рабочую массу добавляли к клеткам посредством дополнительных 5-кратных разбавлений, добавляя 25 мкл исходной рабочей массы к 100 мкл клеток в культуральной среде. После добавления соединения, клетки инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 4 суток.

Для измерения ингибирования пролиферации клеток, клетки оставляли уравниваться до комнатной температуры в течение 30 мин, а затем обрабатывали 125 мкл реагента Cell Titer Glo. Затем,

планшет накрывали алюминиевой фольгой и перемешивали встряхиванием в течение 15 мин для гарантии хорошего перемешивания и полного лизиса клеток. Затем, измеряли сигнал люминесценции с использованием планшетного люминометра Veritas 1.9.2, используя стандартную кривую для АТР для подтверждения воспроизводимости анализа от пробы к пробе. Полученное измерение люминесценции преобразовывали в индекс пролиферации путем вычитания из каждого измеренного значения сигнала люминесценции АТР, измеренной в контрольной лунке (без клеток), и деления на сигнал люминесценции АТР, измеренный в лунке с контролем в виде 0,2% DMSO, скорректированный на сигнал в контрольной лунке. Затем, активность соединения представляли в виде выраженного в процентах изменения пролиферации относительно контроля с DMSO, отложенного относительно значения \log_{10} концентрации соединения, выраженной в молях/литр (М).

Конкретные соединения, раскрытые в настоящем документе, были протестированы в соответствии с описанным выше методом анализа, и было обнаружено, что они ингибируют пролиферацию клеток в соответствии со следующими количественными показателями значений IC_{50} , представленными ниже в табл. 4: (А) менее 100 нМ (ингибирование >30% от максимального для МТАР^{-/-}; ингибирование >10% от максимального для МТАР^{+/+}), (В) от 100 нМ до 10 мкМ ингибирование >30% от максимального для МТАР^{-/-}; ингибирование >10% от максимального для МТАР^{+/+}), (С) более 10 мкМ, и (NT) для отсутствия тестирования.

Таблица 4

Соединение №	Ингибирование фермента (Пример 275)	Ингибирование SAM в клетках спустя 72 ч (МТАР ^{-/-} ; Пример 276)	Относительное ингибирование роста спустя 4 суток (МТАР ^{-/-} ; Пример 277)	Относительное ингибирование роста спустя 4 суток (МТАР ^{+/+} ; Пример 277)
101	В	NT	NT	NT
102	С	NT	NT	NT
103	В	NT	NT	NT

041815

104	C	NT	NT	NT
105	C	NT	NT	NT
106	C	NT	NT	NT
107	C	NT	NT	NT
108	C	NT	NT	NT
109	B	NT	NT	NT
110	B	NT	NT	NT
111	C	NT	NT	NT
112	B	NT	NT	NT
113	B	NT	NT	NT
114	B	NT	NT	NT
115	B	NT	NT	NT
116	C	NT	NT	NT
117	C	NT	NT	NT
118	C	NT	NT	NT
119	C	NT	NT	NT
120	C	NT	NT	NT
121	B	NT	NT	NT
122	B	NT	NT	NT
123	A	A	A	B
124	A	A	A	C
125	A	NT	NT	NT
126	C	NT	NT	NT
127	A	A	A	C
128	A	NT	NT	NT
129	A	B	B	C
130	A	NT	NT	NT
131	A	NT	NT	NT
132	A	A	A	C
133	A	A	A	C
134	A	NT	NT	NT
135	A	A	A	B
136	B	NT	NT	NT
137	A	B	B	C

041815

138	B	NT	NT	NT
139	A	A	B	C
140	B	NT	NT	NT
141	A	A	A	C
142	B	NT	NT	NT
143	A	B	B	C
144	A	B	B	C
145	A	A	A	C
146	B	NT	NT	NT
147	A	B	B	C
148	A	A	A	B
149	A	NT	NT	NT
150	A	A	B	B
151	A	A	A	B
152	A	A	A	C
153	A	A	A	C
154	A	NT	NT	NT
155	A	B	B	B
156	A	A	A	C
157	A	A	B	C
158	A	A	A	C
159	A	A	A	B
160	A	A	A	C
161	A	A	A	C
162	A	NT	NT	NT
163	C	NT	NT	NT
164	A	NT	NT	NT
165	A	NT	NT	NT
166	A	A	A	C
167	A	B	B	C
168	A	A	A	C
169	A	A	A	C
170	A	NT	NT	NT
171	A	A	A	C

041815

172	A	A	A	C
173	A	NT	NT	NT
174	A	NT	NT	NT
175	A	NT	NT	NT
176	B	NT	NT	NT
177	A	A	B	C
178	A	A	B	B
179	A	B	B	C
180	A	A	A	C
181	A	A	B	C
182	A	A	B	C
183	A	B	B	C
184	A	NT	NT	NT
185	C	NT	NT	NT
186	B	NT	NT	NT
187	C	NT	NT	NT
188	A	A	B	C
189	A	A	B	B
190	A	NT	NT	NT
191	A	NT	NT	NT
192	A	A	B	C
193	A	B	B	C
194	B	NT	NT	NT
195	A	A	A	C
196	A	NT	NT	NT
197	B	NT	NT	NT
198	A	B	B	C
199	C	NT	NT	NT
200	A	B	B	B
201	B	NT	NT	NT
202	A	B	B	C
203	A	B	C	C
204	B	NT	NT	NT
205	A	A	B	C

041815

206	A	B	B	B
207	B	NT	NT	NT
208	A	NT	NT	NT
209	A	A	A	C
210	A	A	A	C
211	A	A	A	C
212	A	A	A	C
213	A	A	A	C
214	A	NT	NT	NT
215	A	A	A	B
216	A	A	A	B
217	A	A	B	C
218	A	A	A	B
219	A	A	A	B
220	A	A	A	B
221	A	A	B	C
222	A	A	B	C
223	A	B	B	C
224	A	B	C	C
225	B	A	B	B
226	A	A	A	B
227	A	A	A	B
228	A	A	A	B
229	A	A	A	B
230	A	A	A	B
231	A	A	B	C
232	A	A	A	C
233	A	A	A	C
234	A	A	A	C
235	A	A	A	C
236	A	A	A	C
237	A	A	A	C
238	A	NT	NT	NT
239	A	A	A	B

041815

240	A	A	A	C
241	A	A	A	B
242	A	A	A	C
243	A	A	A	C
244	A	A	A	B
245	A	A	B	C
246	A	B	B	B
247	A	A	A	B
248	A	A	A	B
249	A	A	B	B
250	A	A	A	B
251	A	A	A	B
252	A	A	B	B
253	A	A	A	B
254	A	A	A	C
255	A	A	A	C
256	A	A	B	B
257	A	A	A	B
258	A	A	B	B
259	A	A	A	C
260	A	A	A	C
261	A	NT	NT	NT
262	A	A	B	C
263	A	NT	NT	NT
264	A	A	B	B
265	A	A	A	C
266	B	NT	NT	NT
267	A	NT	NT	NT
268	A	B	B	C
269	A	A	B	C
270	A	A	A	C
271	A	NT	NT	NT
272	A	A	B	C
273	A	NT	NT	NT

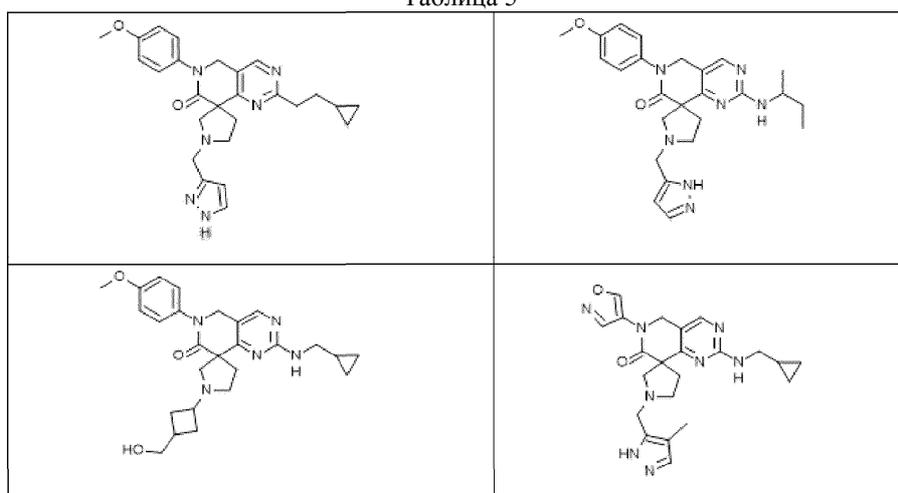
041815

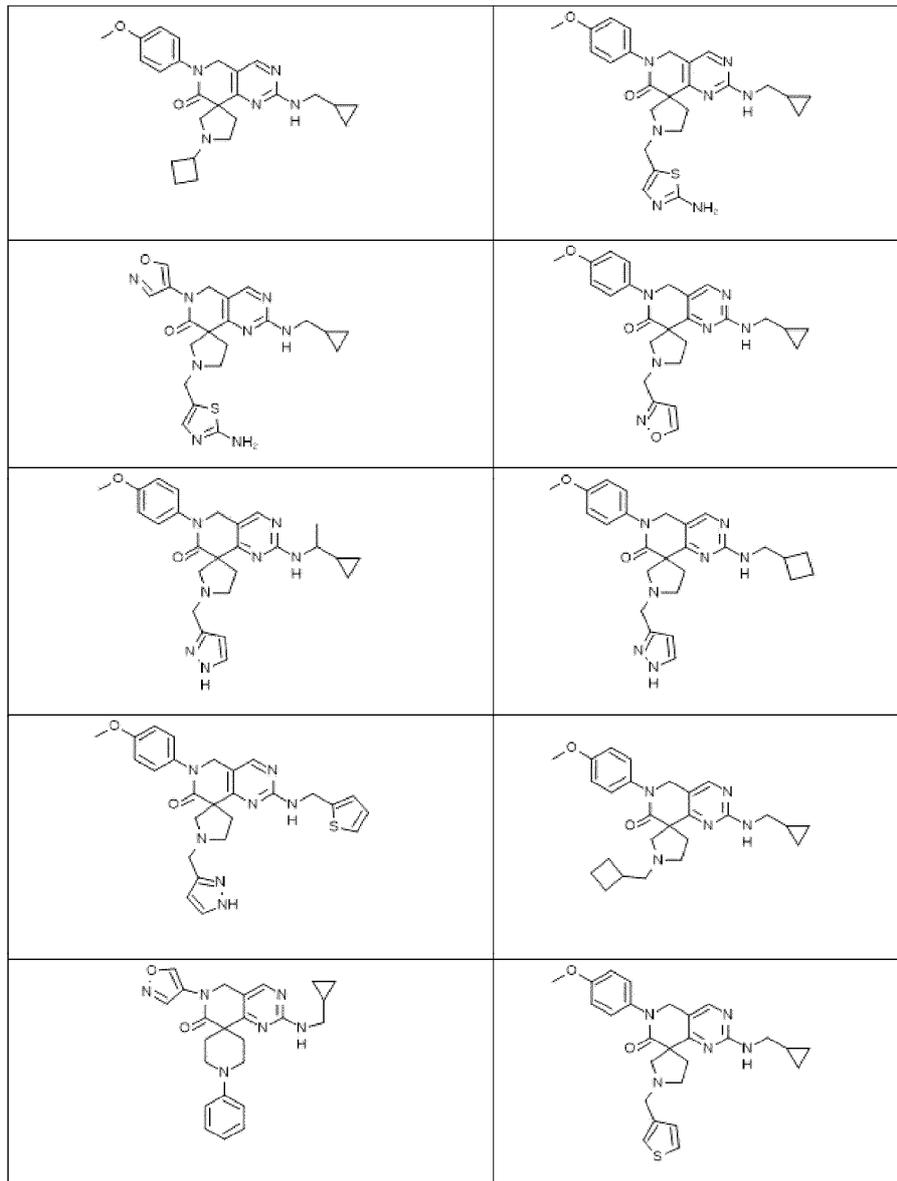
274	A	NT	NT	NT
101-A	A	A	A	C
102-A	A	A	A	B
103-A	A	A	A	C
104-A	A	A	B	B
105-A	A	A	A	B
106-A	A	A	B	C
107-A	A	A	A	B
108-A	A	A	A	B
109-A	A	A	A	B
110-A	A	A	A	B
111-A	A	A	A	B
112-A	A	A	A	B
113-A	A	A	A	B
114-A	A	A	A	B
115-A	A	A	A	B
116-A	A	A	A	C
117-A	A	A	A	B
118-A	A	A	A	B
119-A	A	A	A	B
120-A	A	A	A	B
121-A	A	A	B	B
122-A	A	A	A	B
123-A	A	A	A	B
124-A	A	A	B	B
125-A	A	A	A	B
126-A	A	A	A	B
127-A	A	B	A	B
128-A	A	A	A	B
129-A	A	A	B	B
130-A	A	A	A	B
131-A	A	A	B	B
132-A	A	A	A	B
133-A	A	A	A	B

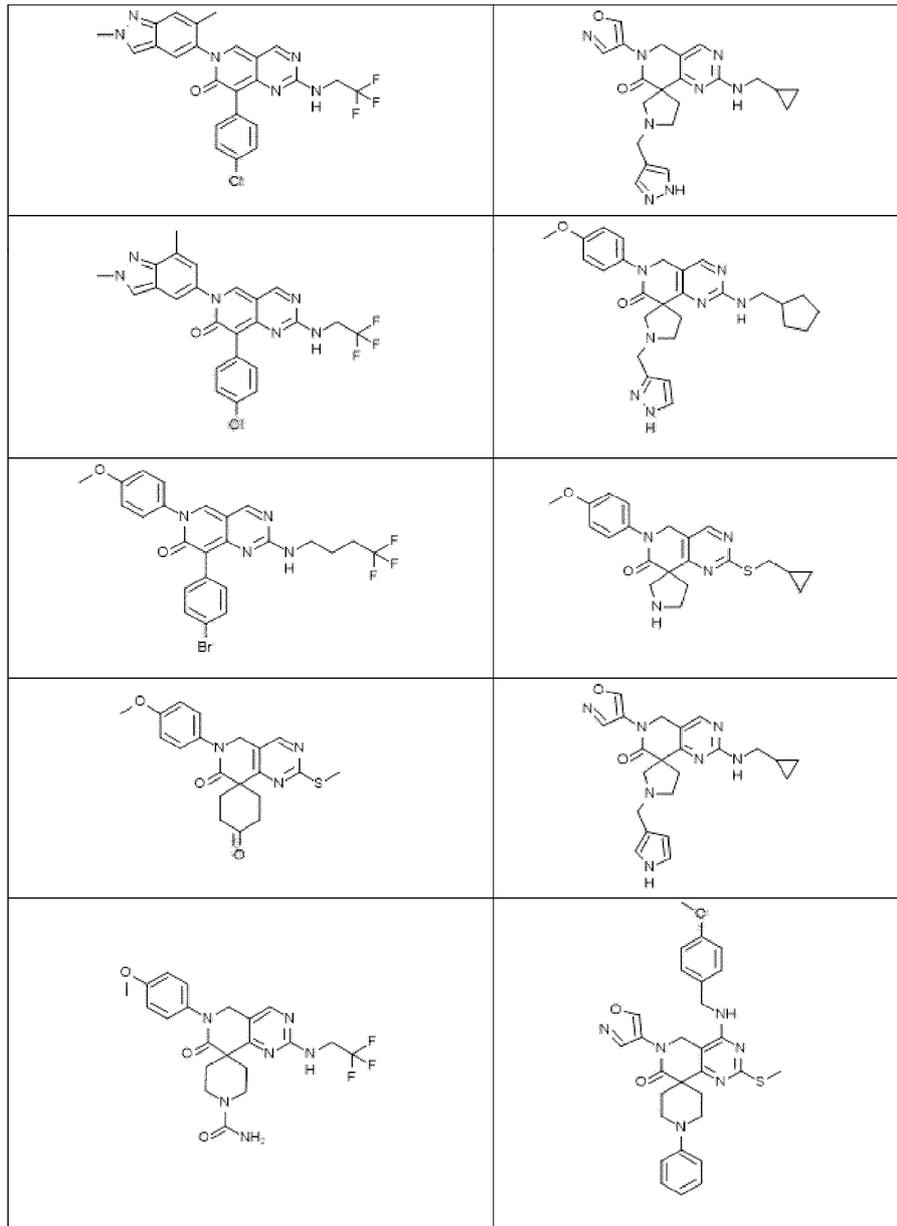
134-A	A	A	A	C
135-A	B	NT	NT	NT
136-A	A	NT	NT	NT
137-A	A	A	A	B
138-A	A	B	B	B
139-A	A	A	A	B
140-A	A	A	A	C
141-A	A	A	A	B
142-A	A	B	B	C
143-A	A	A	A	B
144-A	A	A	B	B
145-A	A	A	A	B
146-A	A	A	A	B
147-A	A	A	A	C
148-A	A	A	B	B
149-A	A	A	B	B
150-A	A	A	B	B

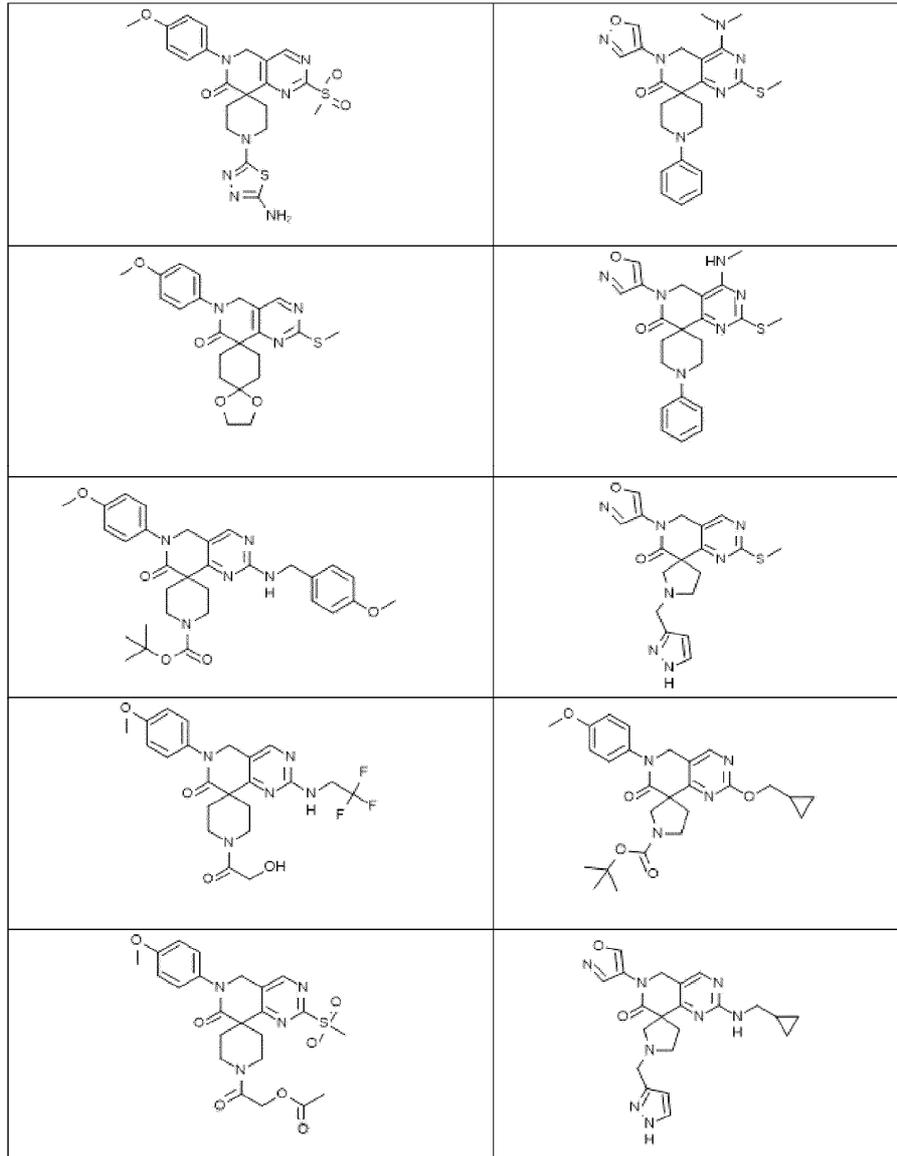
Дополнительные соединения, представленные ниже в табл. 5, характеризуются ингибированием фермента более 10 мкМ (пример 275) или ингибированием, составляющим менее 50% при максимальной концентрации.

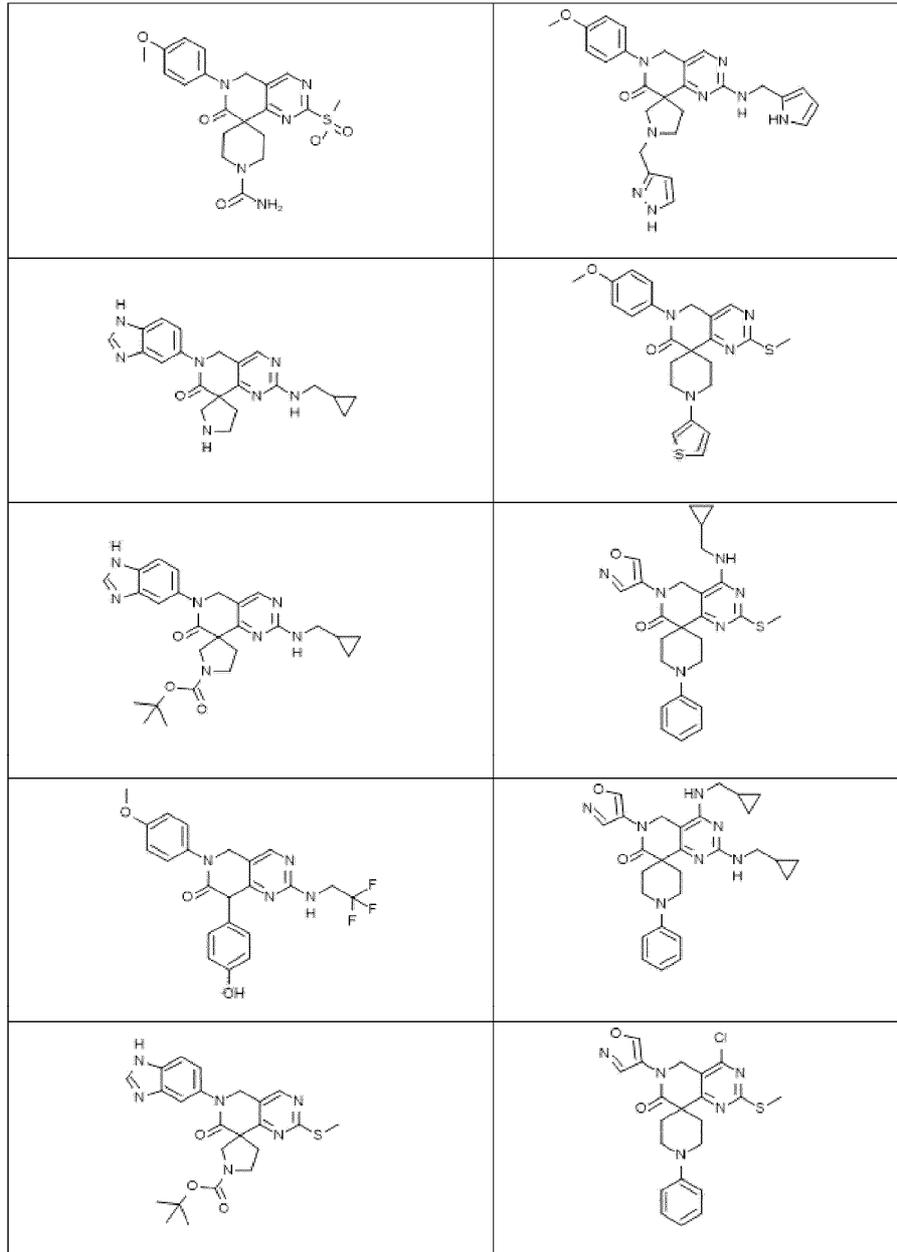
Таблица 5

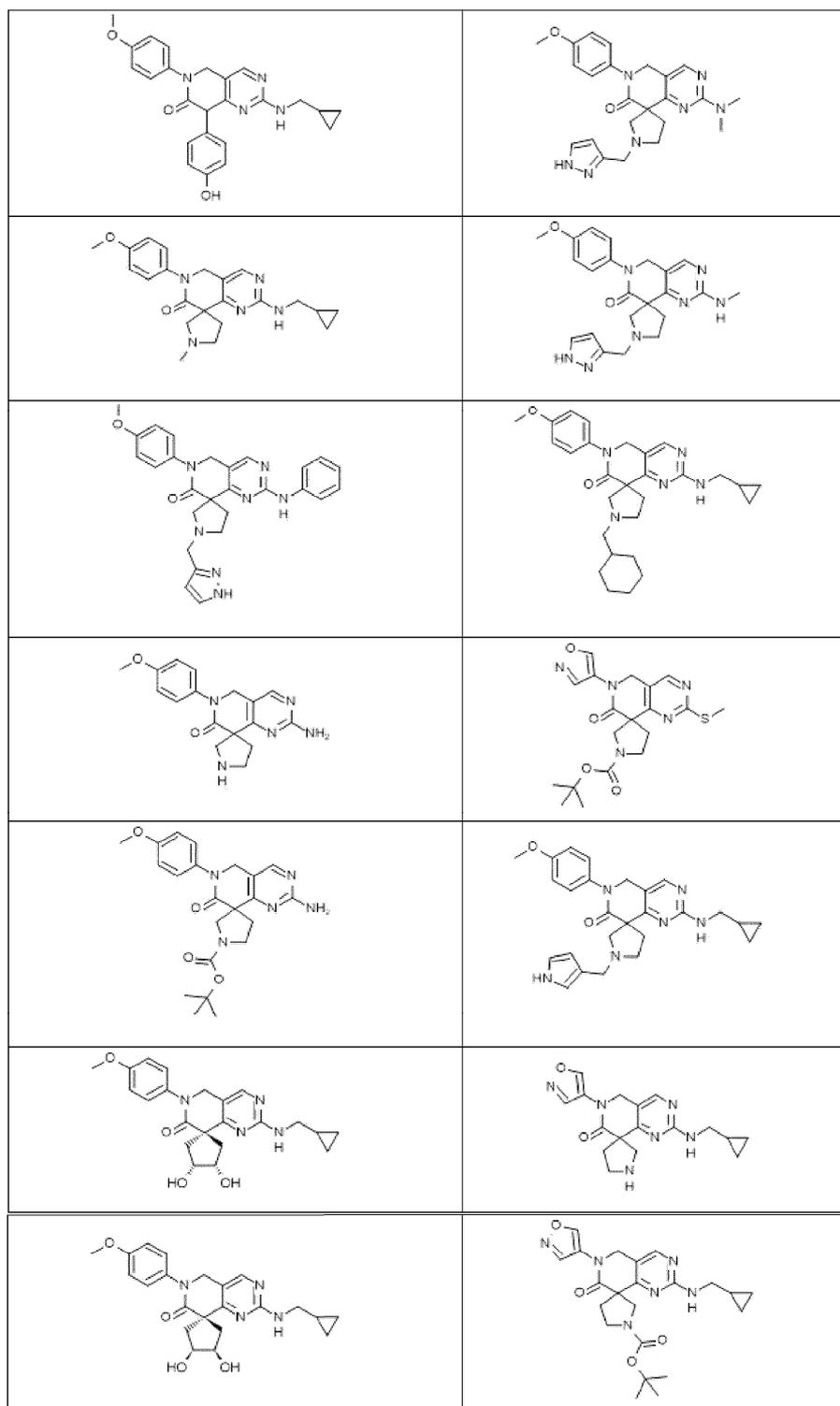






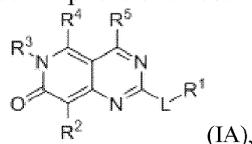






ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с формулой (IA)



где L представляет собой O, S, NR или связь;

R представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-карбоциклила, где любой алкил в R¹ является неразветвленным или разветвленным, и

R¹ необязательно замещен 1-6 галогенами;

или если L представляет собой NR, то R и R¹ в сочетании с L представляют собой 3-6-членный гетероциклоалкил, где 1-4 атомов кольца независимо выбраны из N, O и S;

R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S, и 3-14-членного гетероциклоалкила, где 1-4 атомов гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S,

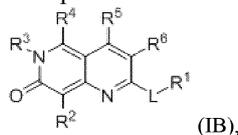
где R² и R³ независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, которые выбраны из группы, состоящей из R^A, OR^A и галогена;

R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₆-алкила;

R^A выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, -C₃-C₁₄-карбоциклила, 3-14-членного гетероциклоалкила, где 1-4 атомов гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S, и 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

где каждый алкильный или алкоксильный фрагмент в составе R^A необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид, галогена и -S(O)_{0,2}-(C₁-C₆-алкил).

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с формулой (IB)



где L представляет собой O, S, NR или связь;

R представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-карбоциклила, где любой алкил в R¹ является неразветвленным или разветвленным, и

R¹ необязательно замещен 1-6 галогенами;

или если L представляет собой NR, то R и R¹ в сочетании с L представляют собой 3-6-членный гетероциклоалкил, где 1-4 атомов кольца независимо выбраны из N, O и S;

R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S, и 3-14-членного гетероциклоалкила, где 1-4 атомов гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S,

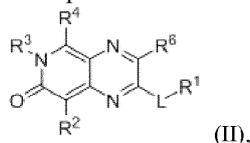
где R² и R³ независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, которые выбраны из группы, состоящей из R^A, OR^A, NR^AR^B и галогена;

R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₆-алкила;

R^A и R^B независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, -C₃-C₁₄-карбоциклила и 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

где каждый алкильный или алкоксильный фрагмент в составе R^A необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид, галогена и -S(O)_{0,2}-(C₁-C₆-алкил).

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с формулой (II)



где L представляет собой O, S, NR или связь;

R представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-карбоциклила, где любой алкил в R¹ является неразветвленным или разветвленным, и

R¹ необязательно замещен 1-6 галогенами;

или если L представляет собой NR, то R и R¹ в сочетании с L представляют собой 3-6-членный ге-

тероциклоалкил, где 1-4 атомов кольца независимо выбраны из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими R^A;

R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила и 5-10-членного гетероарила, где 1-4 атомов гетероарила независимо выбраны из N, O и S, и 3-14-членного гетероциклоалкила, где 1-4 атомов гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S,

где R² и R³ независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, которые выбраны из группы, состоящей из R^A, OR^A, галогена;

оба R⁴ и R⁶ представляют собой H;

R^A выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси;

где каждый алкильный и алкоксильный фрагмент в составе R^A необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пп.1, 2, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵ и R⁶ (при наличии) представляет собой H.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-2 или 4, где каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ (при наличии) представляет собой H.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R² представляет собой C₆-C₁₀-арил или 5-10-членный гетероарил.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.6, где R² представляет собой C₆-C₁₀-арил, предпочтительно фенил.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.6, где R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, и где 1 атом кольца представляет собой N, предпочтительно пиридил.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-8, где R³ представляет собой 3-14-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензотиазолила, бензоизотиазолила, бензоксазолила, пиридинила, пиридионила, бензимидазолила, бензотриазолила, индазолила, хиноксалинила, хинолинила, хиназолинила, имидазопиридинила, пиразолопиридинила, циннолинила, изоксазолила, пиразолила, бензофуранила, дигидробензофуранила и тетрагидробензодиоксинила.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-8, где R³ представляет собой C₆-C₁₀-арил.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-10, где L представляет собой O или NR.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.11, где R¹ представляет собой C₁-C₃-алкил, который необязательно замещен 1-3 F.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где

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

R¹ представляет собой C₁-C₃-алкил, который необязательно замещен 1-3 F;

R² представляет собой 3-14-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где 1 атом гетероциклоалкила или гетероарила представляет собой N, или C₆-C₁₀-арил;

R³ представляет собой 3-14-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где 1-3 атомов гетероциклоалкила или гетероарила независимо выбраны из N, O и S; и

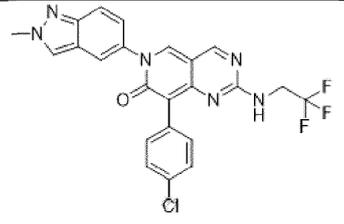
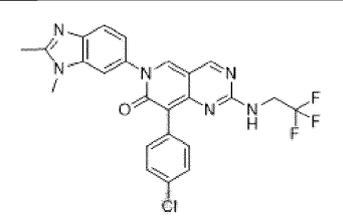
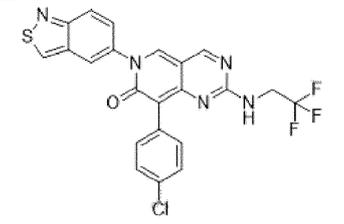
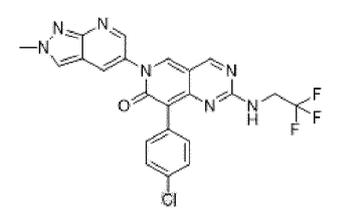
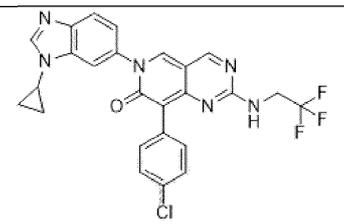
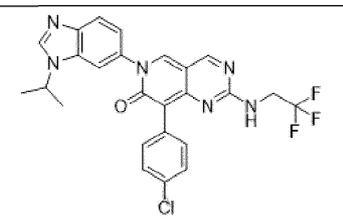
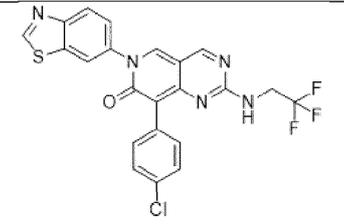
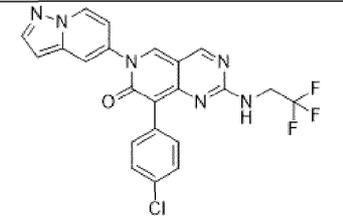
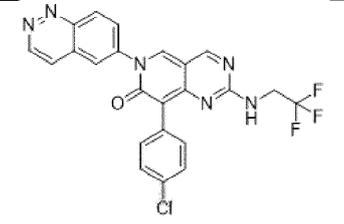
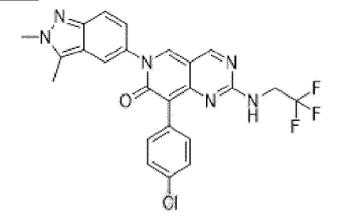
каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ (при наличии) представляет собой H.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.13, где L представляет собой NR.

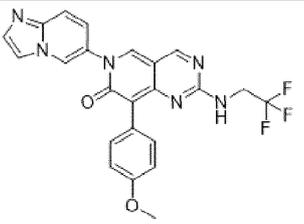
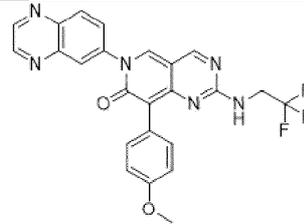
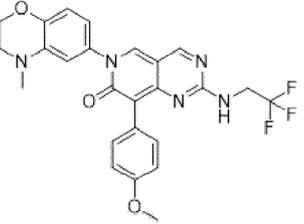
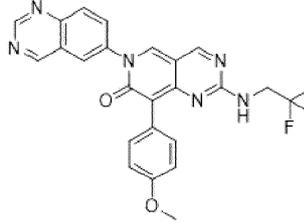
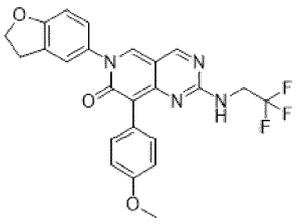
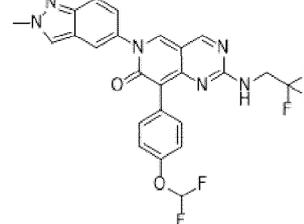
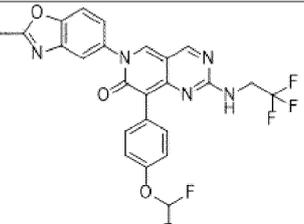
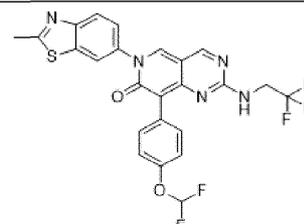
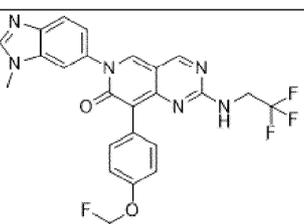
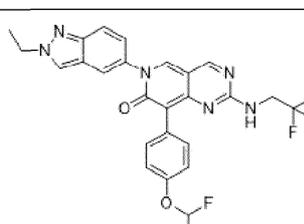
15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.13 или 14, где R³ представляет собой 5-10-членный гетероарил, где 2 атома гетероарила независимо выбраны из N, O и S.

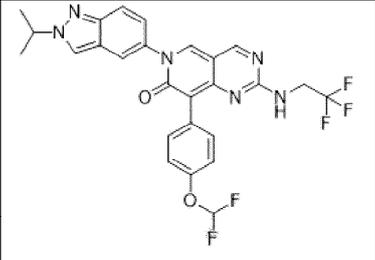
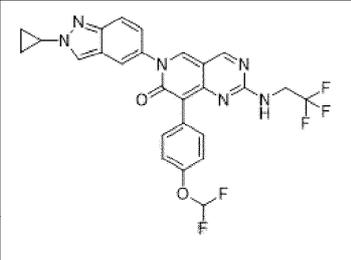
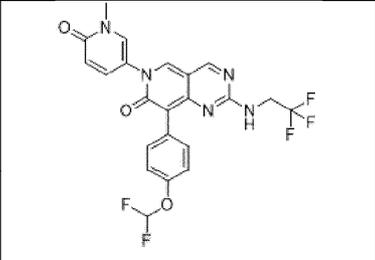
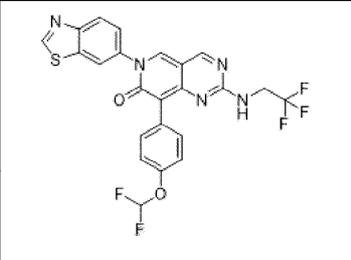
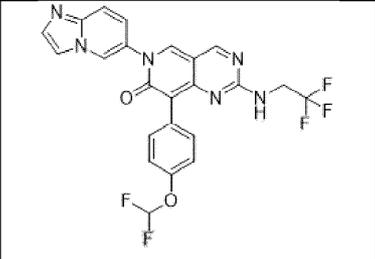
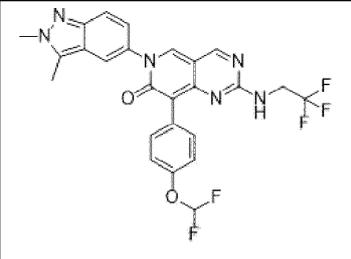
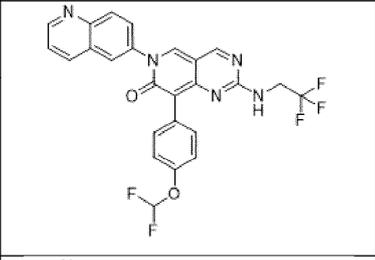
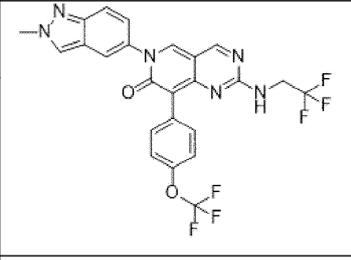
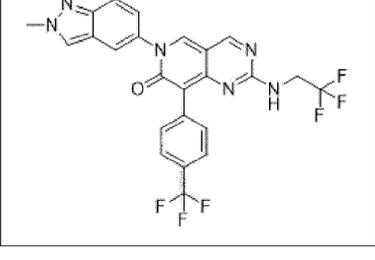
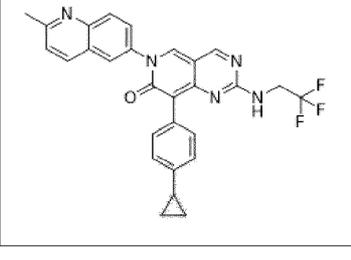
16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.13 или 14, где R³ представляет собой C₆-C₁₀-арил.

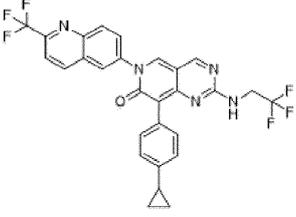
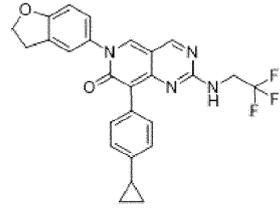
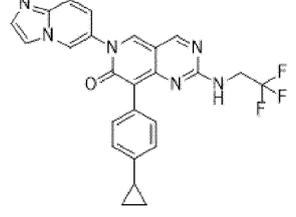
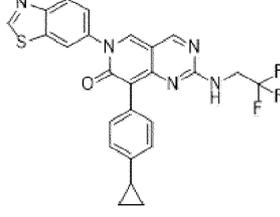
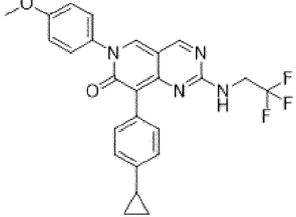
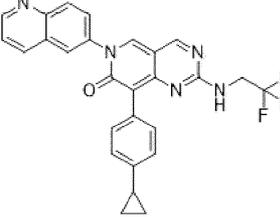
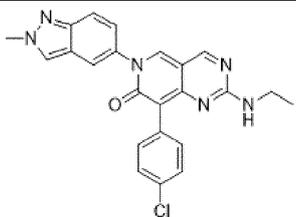
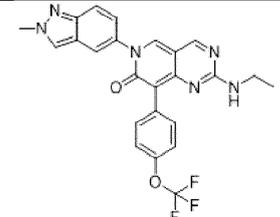
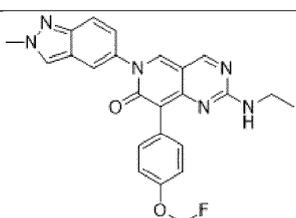
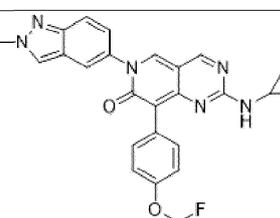
17. Соединение по п.1, где соединение выбрано из следующей таблицы:

123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	

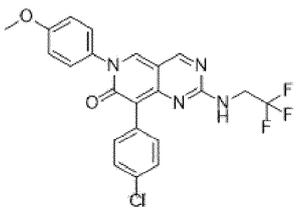
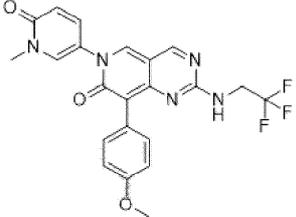
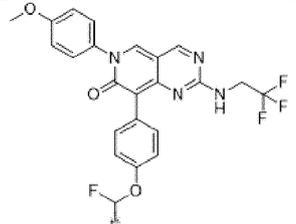
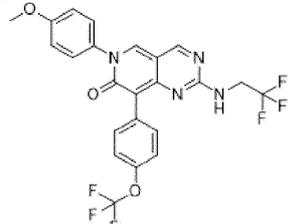
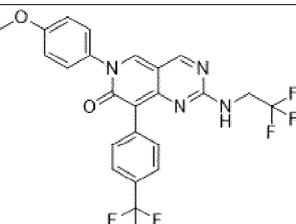
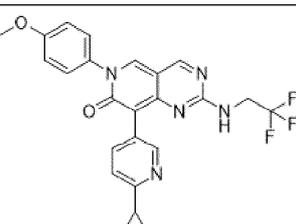
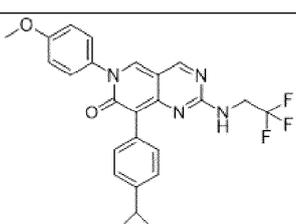
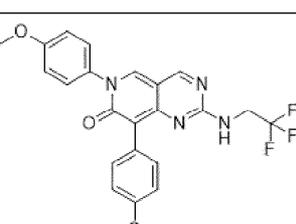
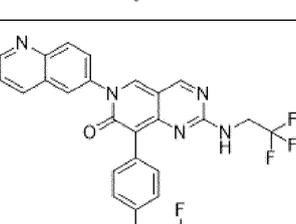
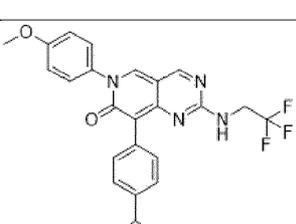
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

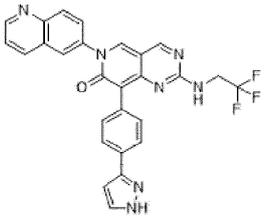
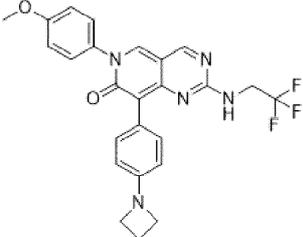
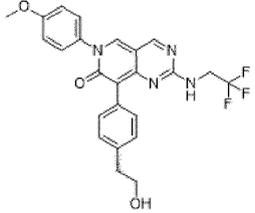
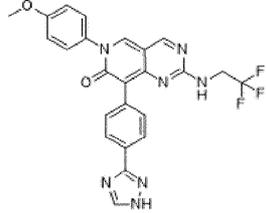
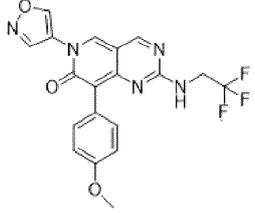
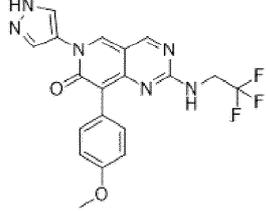
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	

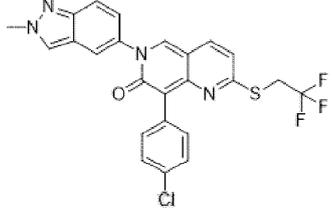
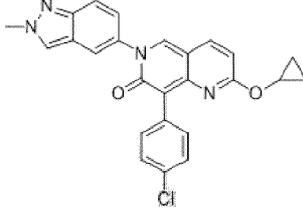
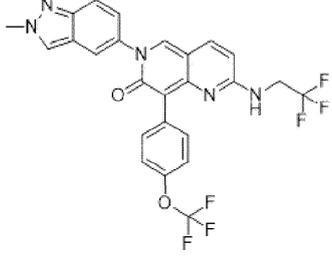
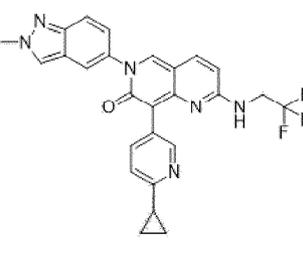
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

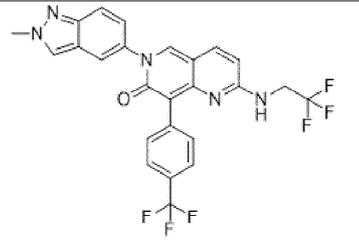
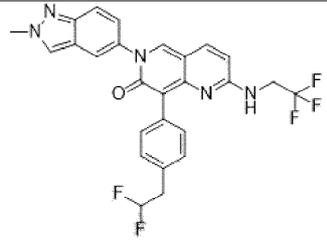
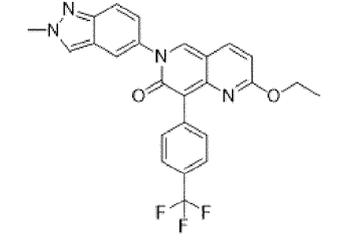
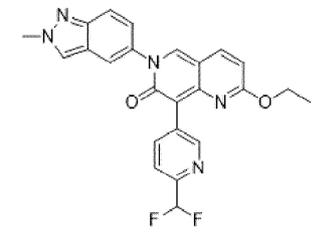
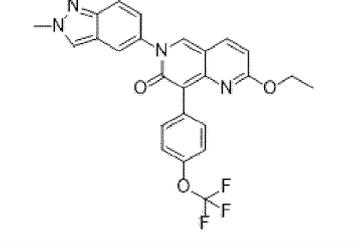
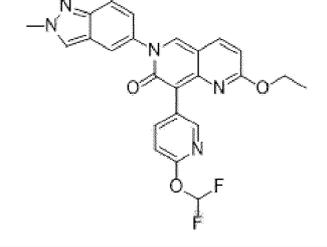
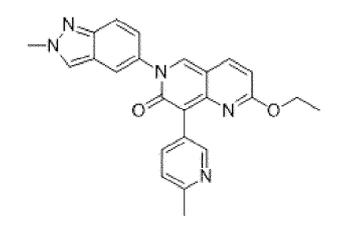
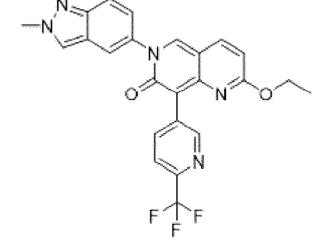
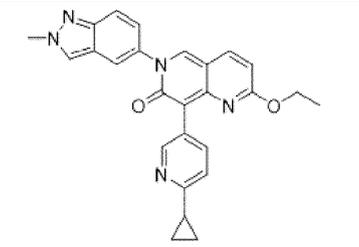
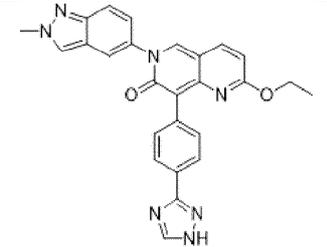
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

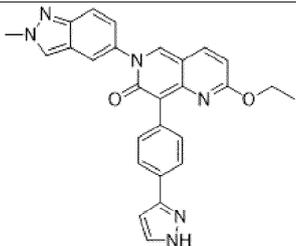
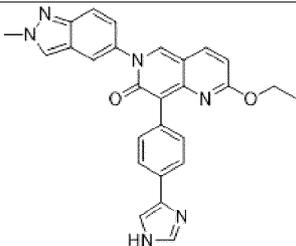
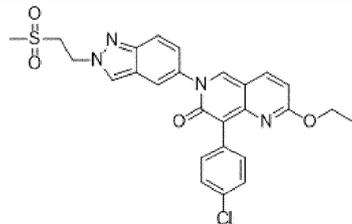
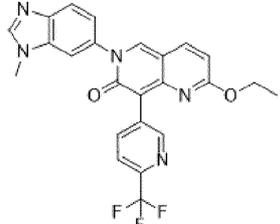
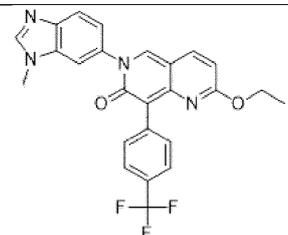
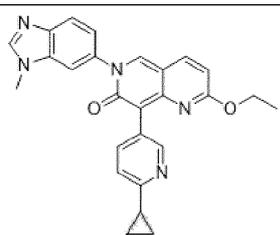
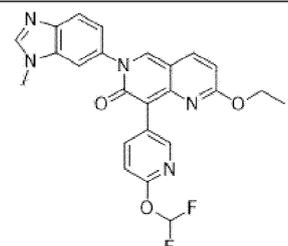
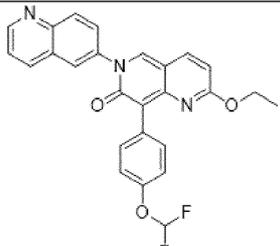
203		204	
205		206	
207		208	

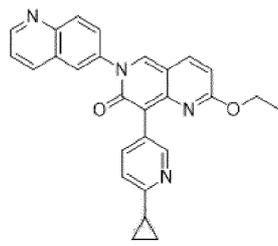
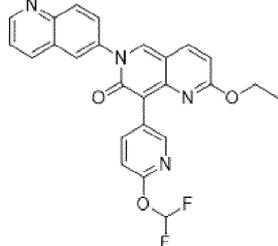
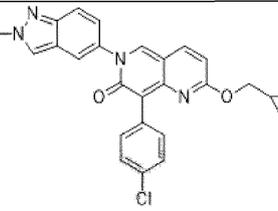
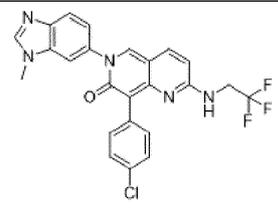
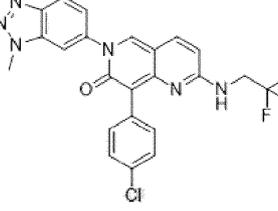
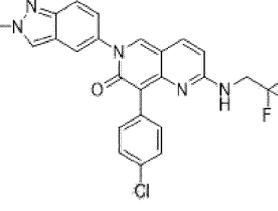
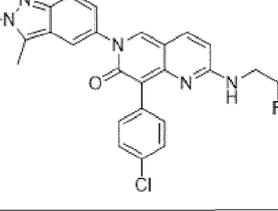
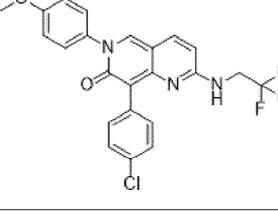
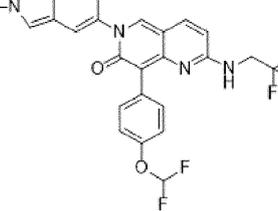
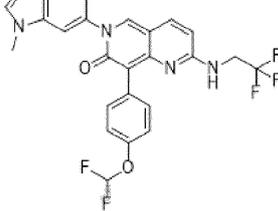
или его фармацевтически приемлемая соль.

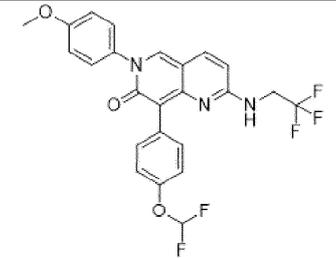
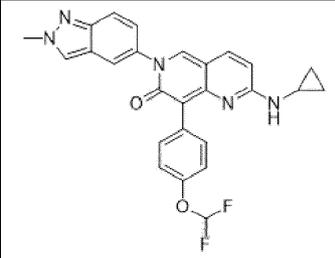
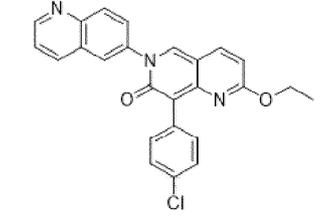
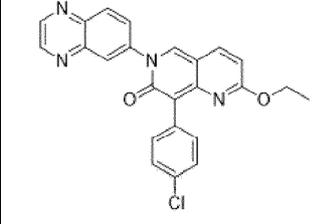
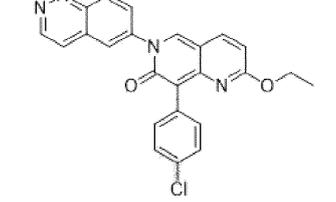
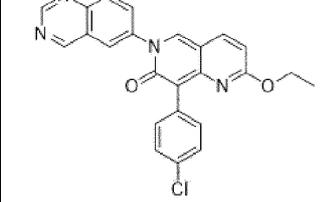
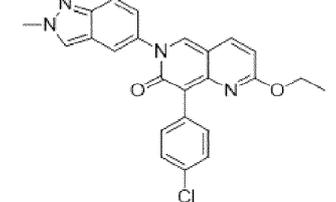
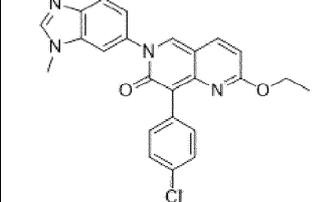
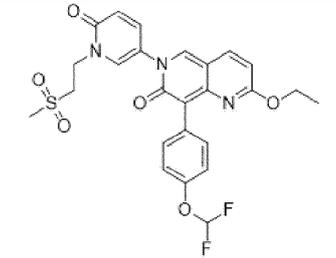
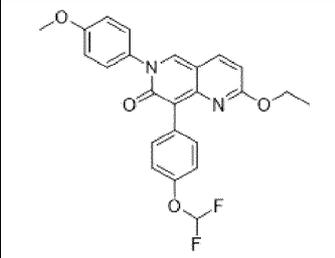
18. Соединение по п. 1 или 2, где соединение выбрано из следующей таблицы:

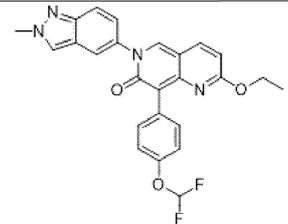
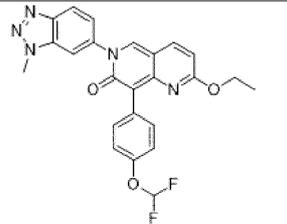
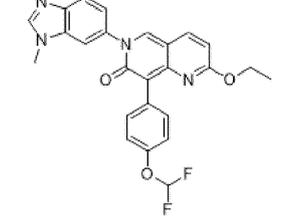
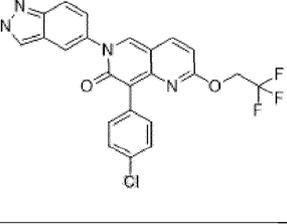
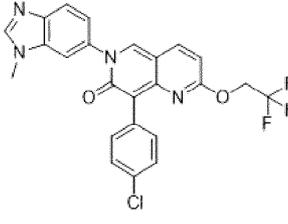
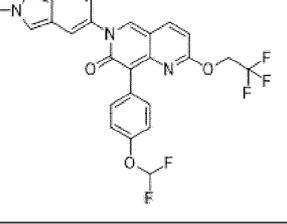
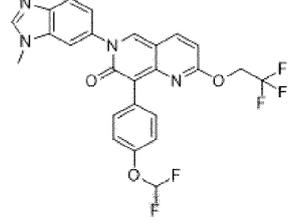
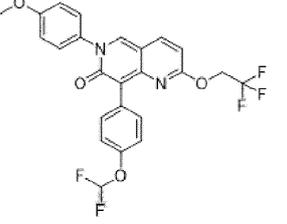
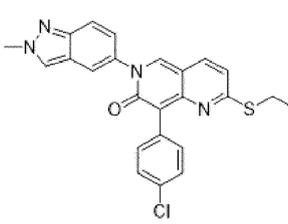
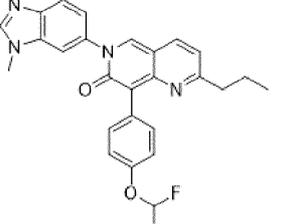
209		210	
211		212	

213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	

223		224	
225		226	
227		228	
229		230	

231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	

241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	

251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	

или его фармацевтически приемлемая соль, или выбрано из следующей таблицы:

101-A		102-A	
103-A		104-A	
105-A		106-A	
107-A		108-A	

109-A		110-A	
111-A		112-A	
113-A		114-A	
115-A		116-A	
117-A		118-A	
119-A		120-A	
121-A		122-A	

123-A		124-A	
125-A		126-A	
127-A		128-A	
129-A		130-A	
131-A		132-A	
133-A		134-A	
135-A		136-A	
137-A		138-A	

или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.3, где соединение выбрано из следующей таблицы:

139-A		140-A	
141-A		142-A	
143-A		144-A	
145-A		146-A	
147-A		148-A	
149-A		150-A	

или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Способ лечения злокачественной опухоли у страдающего опухолью субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-19.

21. Способ по п.20, где злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль с делецией метилтиоаденозин-фосфорилазы (МТАР), выбранную из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, карциномы прямой кишки, карциномы толстой кишки, семейной аденоматозной полипозной карциномы и наследственного неполипозного колоректального рака, карциномы пищевода, карциномы губы, карциномы гортани, карциномы гипотаринкса, карциномы языка, карциномы слюнной железы, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, почечной карциномы, карциномы паренхимы почки, карциномы яичника, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, хориокарциномы, карциномы поджелудочной железы, карциномы предстательной железы, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы молочной железы, карциномы мочевых путей, меланомы, опухолей головного мозга, лимфомы, злокачественной опухоли головы и шеи, острого лимфолейкоза (ALL), хронического лимфолейкоза (CLL), острого миелолейкоза (AML), хронического миелолейкоза (CML), гепатоклеточной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, множественной миеломы, базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы сосудистой оболочки, семиномы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, липосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмоцитомы.

22. Способ по п.20 или 21, где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из острого В-лимфоцитарного лейкоза (В-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, злокачественной опухоли легкого, злокачественной опухоли желудка, злокачественной опухоли пищевода, карциномы мочевого пузыря, злокачественной опухоли головного мозга, злокачественной опухоли головы и шеи, меланомы и злокачественной опухоли молочной железы.

23. Способ по п.22, где злокачественная опухоль легкого выбрана из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого и плоскоклеточной карциномы легкого, злокачественная опухоль головного мозга представляет собой злокачественную

опухоль головного мозга, выбранную из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы, злокачественная опухоль молочной железы представляет собой злокачественную опухоль молочной железы с тройным негативным фенотипом (TNBC), злокачественная опухоль представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из мантийноклеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомы и Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых.

24. Способ лечения злокачественной опухоли у страдающего опухолью субъекта, где злокачественная опухоль характеризуется снижением или отсутствием экспрессии гена метилтиоаденозин-фосфорилазы (МТАР), отсутствием гена МТАР, или ослабленной функцией белка МТАР, по сравнению со злокачественными опухолями, в которых 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 пп.1-19.

