(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290711 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.25

(22) Дата подачи заявки
2020.08.27

(51) Int. Cl. ***A61K 31/435*** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
C07D 471/00 (2006.01)
C07D 471/02 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ G12D KRas

(31) **62/893,604; 63/052,840; 63/058,188**
(32) **2019.08.29; 2020.07.16; 2020.07.29**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/048194**
(87) **WO 2021/041671 2021.03.04**

(71) Заявитель:
МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.;
ЭРРЭЙ БИОФАРМА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ван Сяолунь, Бёрнс Аарон Крейг, Кристенсен Джеймс Гейл, Кетчэм Джон Майкл, Лоусон Джон Дэвид, Маркс Мэтью Арнольд, Смит Кристофер Рональд, Аллен Шелли, Блейк Джеймс Фрэнсис, Чикарелли Марк Джозеф, Дальке Джошуа Райан, Дай Дунхуа, Фелл Джэй Брэдфорд, Фишер Джон Питер, Мехия Македонио Дж., Ньюхаус Брэд, Нгуен Пхон, О'Лири Джейкоб Мэтью, Пайк Спенсер, Родригес Марта Е., Савеченков Павел, Тан Тони П., Вайгерс Гай П.А., Чжао Цянь, Кан Дин Расселл, Гаудино Джон, Хилтон Майкл Кристофер (US)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям, которые ингибируют G12D KRas. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют активность G12D KRas, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к способам их применения.

202290711 A1

202290711 A1

ИНГИБИТОРЫ G12D KRAS

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют G12D KRas. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют активность G12D KRas, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена («KRas») является малой ГТФазой и членом семейства онкогенов Ras. KRas служит молекулярным переключателем, осуществляющим переключение между неактивным (ГДФ-связанным) и активным (ГТФ-связанным) состояниями, для преобразования восходящих клеточных сигналов, поступающих от многих тирозинкиназ, к нисходящим эффекторам для регуляции широкого ряда процессов, включая клеточную пролиферацию (см., например, Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmcol. 13:394-401).

[0003] Роль активированных KRas в злокачественных образованиях обнаружена более тридцати лет назад (например, см. et al., (1984) Science 223:661-664). На долю аберрантной экспрессии KRas приходится до 20% всех случаев рака, а онкогенные мутации KRas, которые стабилизируют связывание ГТФ и приводят к конститутивной активации KRas и нисходящей передачи сигналов, описаны в 25-30% случаев аденокарциномы легких. (Например, см. Samatar and Poulikakos (2014) Nat Rev Drug Disc 13(12): 928-942 doi:10.1038/nrd428). Однонуклеотидные замены, которые приводят к миссенс-мутациям в 12 и 13 кодонах первичной аминокислотной последовательности KRas, составляют приблизительно 40% указанных драйверных мутаций KRas при аденокарциноме легких. Мутация G12D KRAS присутствует у 25,0% всех пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, у 13,3% всех пациентов с колоректальной карциномой, у 10,1% всех пациентов с ректальной карциномой, у 4,1% всех пациентов с немелкоклеточной карциномой легких и у 1,7% всех пациентов с мелкоклеточной карциномой легких (например, см. The AACR Project GENIE Consortium, (2017) *Cancer Discovery*;7(8):818-831. Dataset Version 4).

[0004] Благодаря хорошо известной роли KRas при злокачественных заболеваниях и открытию указанных частых мутаций в KRas в различных типах опухолей, в

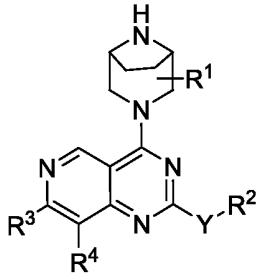
фармацевтической промышленности KRas является весьма перспективной мишенью для противораковой терапии. Несмотря на тридцать лет масштабных исследовательских работ по поиску ингибиторов KRas для лечения рака, до сих пор ни один ингибитор KRas не продемонстрировал достаточную безопасность и/или эффективность для получения разрешения контролирующих органов (например, см. McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21 (8):1797-1801).

[0005] Соединения, которые ингибируют активность KRas, все еще весьма востребованы и находятся в стадии исследования, включая те соединения, которые разрушают эффекторы, такие как факторы обмена гуаниновых нуклеотидов (например, см. Sun et al., (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51(25):6140-6143 doi: 10.1002/anie201201358), а также недавние достижения в ковалентном таргетинге аллостерическго кармана G12C KRas (например, см. Ostrem et al., (2013) Nature 503:548-551, и Fell et al., (2018) *ACS Med. Chem. Lett.* 9:1230-1234). Очевидно, сохраняется неослабевающий интерес и работа по созданию ингибиторов KRas, в частности, ингибиторов мутантов, активирующих KRas, в частности, G12D KRas.

[0006] Таким образом, существует потребность в разработке новых ингибиторов G12D KRas, которые демонстрируют достаточную эффективность для лечения рака, опосредованного G12D KRas.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном аспекте настоящего изобретения предложены соединения, которые ингибируют активность G12D KRas. В некоторых вариантах реализации такие соединения представлены формулой (I):



Формула (I)

[0008] или их фармацевтически приемлемые соли;

[0009] где:

[00010] R^1 представляет собой водород, гидрокси, галоген, C1 – C3 алкил, C1 - C3 цианоалкил, C1 - C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, $-CO_2R^5$, $-CO_2N(R^5)_2$ или 5-6-членный гетероарил;

[00011] Y представляет собой связь, O или NR^5;

[00012] R^2 представляет собой водород, $-N(R^5)_2$, гетероциклил, C1 – C6 алкил, -L-гетероциклил, -L-арил, -L-гетероарил, -L-циклоалкил, $-L-N(R^5)_2$, $-L-NHC(=NH)NH_2$, $-L-C(O)N(R^5)_2$, -L-C1-C6 гелогеналкил, $-L-OR^5$, $-L-(CH_2OR^5)(CH_2)_nOR^5$, $-L-NR^5C(O)$-арил, -L-COOH или -LC(=O)OC1-C6 алкил, причем гетероциклил и арильная часть $-L-NR^5C(O)$-арила, и гетероциклильная часть -L-гетероциклила, и циклоалкильная часть -L-циклоалкила могут быть необязательно замещены одним или более R^6, и при этом арил или гетероарил в указанном -L-ариле и -L-гетероариле могут быть необязательно замещены одним или более R^7;

[00013] каждый L независимо представляет собой C1 – C4 алкилен, необязательно замещенный гидрокси-группой, C1 – C4 гидроксиалкилом или гетероарилом;

[00014] R^3 представляет собой арил или гетероарил, причем арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^8;

[00015] R^4 представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

[00016] каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1 – C3 алкил;

[00017] каждый R^6 независимо представляет собой галоген, гидрокси, C1 - C3 гидроксиалкил, C1 – C3 алкил, C1 - C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси, циано, -Q-фенил, -Q-фенил-SO_2F, -NHC(O)фенил, -NHC(O)фенил-SO_2F, C1-C3 алкил-замещенный пиразолил, araC1-C3 алкил-, трет-бутилдиметилсилилокси-CH_2-, $-N(R^5)_2$, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкил-, (C1-C3 алкил)C(=O), оксо, (C1-C3 галогеналкил)C(=O)-, $-SO_2F$, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкокси, $-CH_2OC(O)N(R^5)_2$, $-CH_2NHC(O)OC1-C6$ алкил, $-CH_2NHC(O)N(R^5)_2$, $-CH_2NHC(O)C1-C6$ алкил, $-CH_2$(пиразолил), $-CH_2NHSO_2C1-C6$ алкил, $-CH_2OC(O)$гетероциклил, $-OC(O)N(R^5)_2$, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил), -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил(C1-C3 алкил)$N(CH_3)_2$, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил или -

OC(O)гетероциклил, -CH_2гетероциклил, причем фенил в указанном -NHC(O)фениле или -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фениле необязательно замещен группой -C(O)H или OH, и при этом гетероциклил в указанном -CH_2гетероциклиле необязательно замещен оксо-группой;

[00018] Q представляет собой связь или O;

[00019] каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидрокси, HC(=O)-, C1 – C4 алкил, C1 – C4 алкокси, C1 – C4 галогеналкил, C1 – C4 гидроксиалкил или -$N(R^5)_2$; и

[00020] каждый R^8 независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, C1 - C4 алкил, -S-C1 - C3 алкил, C2 – C4 алкенил, C2 – C4 алкинил, C2 – C4 гидроксиалкинил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1 - C3 галогеналкил, -O-C1 - C3 галогеналкил, -S-C1 - C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси, гидрокси-C1-C3 алкил, -$CH_2C(=O)N(R^5)_2$, -C3-C4 алкинил($NR^5)_2$, -$N(R^5)_2$, дейтеро-C2-C4 алкинил, (C1-C3 алкокси)галоген-C1-C3 алкил- или C3-C6 циклоалкил, причем указанный C3-C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1-C3 алкилом.

[0010] В другом аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0011] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы ингибирования активности G12D KRas в клетке, включающие приведение в контакт указанной клетки с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, или с их фармацевтической композицией, как описано в данном документе. В одном варианте реализации приведение в контакт осуществляют in vitro. В одном варианте реализации приведение в контакт осуществляют in vivo.

[0012] В настоящем описании предложен также способ ингибирования клеточной пролиферации in vitro или in vivo, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или их фармацевтической композиции, как описано в данном документе.

[0013] Также предложены способы лечения рака у пациента, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

[0014] В настоящем описании предложен также способ лечения заболевания или расстройства, связанного с G12D KRas, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или их фармацевтической композиции, как описано в данном документе.

[0015] В настоящем описании предложено также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в терапии.

[0016] В настоящем описании предложено также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения для лечения рака.

[0017] В настоящем описании предложено также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования G12D KRas.

[0018] В настоящем описании предложено также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения для лечения заболевания или расстройства, связанного с G12D KRas.

[0019] В настоящем описании также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения рака.

[0020] В настоящем описании также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, для производства лекарственного средства для ингибирования активности G12D KRas.

[0021] В настоящем описании также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, для

производства лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с G12D KRas.

[0022] В настоящем описании предложен также способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий (a) определение того, что данный вид рака связан с мутацией G12D KRas (т.е. представляет собой рак, связанный с G12D KRas); и (b) введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или их фармацевтической композиции.

[0023] В настоящем описании предложен также способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0024] В настоящем документе предложено также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, полученная способом получения соединения, описанным в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0025] Настоящее изобретение относится к ингибиторам G12D KRas. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют активность G12D KRas, к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество указанных соединений, и к способам их применения.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0026] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты, патентные заявки и публикации, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки.

[0027] В данном контексте «G12D KRas» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающих, которая содержит аминокислотную замену глицина аспарагиновой кислотой в аминокислотном положении 12. Указание аминокислотного кодона и положений остатков для KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp.

[0028] В данном контексте «ингибитор G12D KRas» относится к соединениям согласно настоящему изобретению, которые представлены формулой (I), описанной в данном документе. Указанные соединения могут отрицательно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности G12D KRas.

[0029] «Заболевание или расстройство, связанное с G12D KRas» в данном контексте относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с мутацией G12D KRas, или опосредованным ей, или включающим ее. Неограничивающим примером заболевания или расстройства, связанного с G12D KRas, является рак, связанный с G12D KRas.

[0030] В данном контексте термины «субъект», «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах реализации пациентом является человек. В некоторых вариантах реализации субъект испытывает и/или проявляет по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предупреждению. В некоторых вариантах реализации у субъекта идентифицировано или диагностировано наличие мутации G12D KRas (например, при определении с помощью анализа или набора, одобренного контролирующими органами, например, FDA). В некоторых вариантах реализации субъект имеет опухоль, которая положительна по мутации G12D KRas (например, при определении с помощью анализа или набора, одобренного контролирующими органами). Указанный субъект может быть субъектом с опухолью(ями), которая положительна по мутации G12D KRas (например, положительна при определении с помощью анализа или набора, одобренного контролирующими органами, например, FDA). Указанный субъект может быть субъектом, опухоли которого имеют мутацию G12D KRas (например, если указанная опухоль идентифицирована как таковая с помощью набора или анализа, одобренного контролирующими органами, например, FDA). В некоторых вариантах реализации субъект предположительно имеет рак, связанный с геном G12D KRas. В некоторых вариантах реализации у субъекта есть медицинская карта, свидетельствующая о том, что данный субъект имеет опухоль с мутацией G12D KRas (и необязательно в данной медицинской карте указано, что субъекта следует лечить любыми композициями, предложенными в настоящем документе).

[0031] В некоторых вариантах реализации любых способов или любого применения, описанных в данном документе, анализ, используемый для определения того, имеет ли

данный пациент мутацию G12D KRas, с применением образца (например, биологического образца или биопсийного образца (например, залитого в парафин биопсийного образца), полученного от пациента (например, пациента, с подозрением на наличие рака, связанного с G12D KRas, пациента, имеющего один или более симптомов рака, связанного с G12D KRas, и/или пациента с повышенным риском развития рака, связанного с G12D KRas), может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с зондом «Break Apart», саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР и количественную ОТ-ПЦР в реальном времени). Как известно в данной области техники, указанные анализы обычно проводят, например, с использованием по меньшей мере одного меченого зонда нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одного меченого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0032] Термин «контролирующий орган» относится к государственному органу, дающему разрешение на медицинское применение фармацевтических агентов в данной стране. Например, неограничивающим примером контролирующего органа является Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA).

[0033] Термин «ацил» относится к $-C(O)CH_3$.

[0034] Термины «C1-C6 алкил», «C1-C4 алкил» и «C1-C3 алкил», используемые в данном контексте, относятся к неразветвленным и разветвленным алифатическим группам, содержащим 1-6 атомов углерода, или 1-4 атома углерода, или 1-3 атома углерода, соответственно. Примеры алкильных групп включают, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

[0035] Термины «C1-C3 галогеналкил» и «C1-C4 галогеналкил» относятся к C1-C3 алкильной цепи или C1-C4 алкильной цепи, соответственно, определение которых приведено в данном документе, в которых один или более атомов водорода заменены на галоген. Примеры включают трифторметил, дифторметил и фторметил.

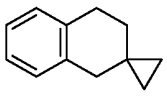
[0036] «C1-C4 алкиленовая» группа представляет собой C1-C4 алкильную группу, определение которой приведено выше, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их связи. Примеры алкиленовых групп включают, без ограничения, метилен, этилен, пропилен и бутилен.

[0037] Термины «C1-C3 алкокси» и «C1 – C4 алкокси» относятся к –OC1 – C3 алкилу и -OC1-C4 алкилу, соответственно, в которых алкильная часть имеет значение, приведенное выше.

[0038] Термин «циклоалкил», используемый в данном контексте, включает насыщенные и частично ненасыщенные циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 12 атомов углерода, например, от 3 до 8 атомов углерода, и, в качестве дополнительного примера, от 3 до 6 атомов углерода, причем циклоалкильная группа дополнительно необязательно замещена одной или более группами R^6, определение которых приведено в данном документе. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Термин «циклоалкил» также включает мостиковые циклоалкилы, такие как бицикло[1.1.1]пентанил.

[0039] В данном контексте термины «C1-C3 гидроксиалкил» и «C1-C4 гидроксиалкил» относится к группам –C1-C3 алкилен-OH и -C1-C4 алкилен-OH, соответственно.

[0040] В данном контексте термин «C2-C4 гидроксиалкинил» относится к группе -C2-C4 алкинилен-OH.

[0041] «Арильная» группа представляет собой C_6-C_{14} ароматический фрагмент, содержащий от одного до трех ароматических колец, который необязательно замещен одним или более R^6 или одним или более R^7, определение которых приведено в данном документе. В качестве одного варианта реализации, арильная группа представляет собой C_6-C_{10} арильную группу. Примеры арильных групп включают, без ограничения, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил и дигидробензофуранил. «Арил» также относится к бициклическим или трициклическим кольцевым системам, в которых одно или два кольца, соответственно, указанной арильной кольцевой системы могут быть насыщенными или частично насыщенными, и при этом, если указанная кольцевая система содержит два насыщенных кольца, то указанные насыщенные кольца могут быть конденсированными или спироциклическими. Пример арильной кольцевой системы, содержащей два насыщенным кольца, где указанные кольца являются спироциклическими, включает следующую кольцевую систему. .

[0042] «АраС1-С6 алкил» или «арилалкильная» группа содержит арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, любая из которых независимо может быть необязательно замещенной или незамещенной. Примером аралкильной группы является (C_6-C_{10})арил(C_1-C_6)алкил-, включая, без ограничения, бензил, фенэтил и нафтилметил. Примером замещенного араС1-С6 алкила является случай, когда алкильная группа замещена гидроксиалкилом.

[0043] «Гетероциклил» или «гетероциклическая группа» представляет собой кольцевую структуру, содержащую от 3 до 12 атомов, например, от 4 до 8 атомов, в которой один или более атомов выбраны из группы, состоящей из N, O и S, причем кольцевой атом N может быть окислен до N-O, а кольцевой атом S может быть окислен до SO или SO_2, и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Гетероциклил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, спироциклическую или мостиковую кольцевую систему. Гетероциклическая группа необязательно замещена одним или более R^6 у кольцевого атома углерода или кольцевого атома азота в одном или более положениях, причем R^6 является таким, как определено для формулы I. Гетероциклическая группа также независимо необязательно замещена у кольцевого атома азота алкилом, аралкилом, алкилкарбонилом, или у атома серы низшим алкилом. Примеры гетероциклических групп включают, без ограничения, эпокси, азетидинил, азиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, имидазопиридинил, тиазолидинил, дитианил, тритианил, диоксоланил, оксазолидинил, оксазолидинонил, декагидрохинолинил, пиперидонил, 4-пиперидинонил, хинуклидинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, морфолинил, азепанил, оксазепанил, азабициклогексанилы, азабициклогептанилы, азабициклооктанилы, азабициклононанилы (например, октагидроиндолизинил), азаспирогептанилы, дигидро-1H,3H,5H-оксазоло[3,4-с]оксазолил, тетрагидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин], гексагидро-1H-пирролизинил, гексагидро-1H-пирроло[2,1-с][1,4]оксазинил, октагидроиндолизинил, оксаазаспирононанилы, оксаазаспирооктанилы, диазаспирононанилы, оксаазабициклогептанилы, гексагидропирролизинил-4(1H)-оксид, тетрагидро-2H-тиопиранил-1-оксид и тетрагидро-2H-тиопиранил-1,1-диоксид. Из объема указанного термина специально исключены соединения, имеющие смежные кольцевые атомы O и/или S.

[0044] В данном контексте термин «гетероарил» относится к группам, содержащим от 5 до 14 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов; имеющим 6, 10 или 14 р-электронов, распределенных в циклической структуре; и имеющим, помимо атомов углерода, от одного до трех гетероатомов на кольцо, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. «Гетероарил» также относится к бициклическим кольцевым системам, содержащим, помимо атомов углерода, от одного до трех гетероатомов на кольцо, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, в которых одна кольцевая система может быть насыщенной или частично насыщенной.

[0045] В данном контексте «эффективное количество» соединения представляет собой такое количество, которого достаточно для отрицательного модулирования или ингибирования активности G12D KRas. Такое количество может быть введено в виде одной дозы, или может быть введено в соответствии со схемой, что обеспечивает его эффективность.

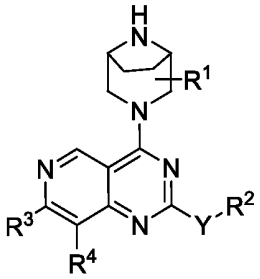
[0046] В данном контексте «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой такое количество, которого достаточно для улучшения или какого-либо ослабления симптома, или остановки или реверсирования прогрессирования патологического состояния, или отрицательного модулирования или ингибирования активности G12D KRas. Такое количество может быть введено в виде одной дозы, или может быть введено в соответствии со схемой, что обеспечивает его эффективность.

[0047] В данном контексте лечение означает любой способ, посредством которого происходит облегчение или иное благоприятное изменение симптомов или патологии состояния, расстройства или заболевания. Лечение также включает любое фармацевтическое применение композиций согласно настоящему описанию.

[0048] В данном контексте улучшение симптомов конкретного расстройства посредством введения определенной фармацевтической композиции относится к любому ослаблению, постоянному или временному, длительному или краткосрочному, которое может быть отнесено или связано с введением указанной композиции.

СОЕДИНЕНИЯ

[0100] В одном аспекте настоящего изобретения предложены соединения, представленные формулой (I):



Формула (I)

[0101] или их фармацевтически приемлемые соли;

[0102] где:

[0103] R^1 представляет собой водород, гидрокси, галоген, C1 – C3 алкил, C1 - C3 цианоалкил, C1 - C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, $-CO_2R^5$, $-CO_2N(R^5)_2$ или 5-6-членный гетероарил;

[0104] Y представляет собой связь, O или NR^5;

[0105] R^2 представляет собой водород, $-N(R^5)_2$, гетероциклил, C1 – C6 алкил, -L-гетероциклил, -L-арил, -L-гетероарил, -L-циклоалкил, $-L-N(R^5)_2$, $-L-NHC(=NH)NH_2$, $-L-C(O)N(R^5)_2$, -L-C1-C6 гелогеналкил, $-L-OR^5$, $-L-(CH_2OR^5)(CH_2)_nOR^5$, $-L-NR^5C(O)$-арил, -L-COOH или -LC(=O)OC1-C6 алкил, причем гетероциклил и арильная часть $-L-NR^5C(O)$-арила, и гетероциклильная часть -L-гетероциклила, и циклоалкильная часть -L-циклоалкила могут быть необязательно замещены одним или более R^6, и при этом арил или гетероарил в указанном -L-ариле и -L-гетероариле могут быть необязательно замещены одним или более R^7;

[0106] каждый L независимо представляет собой C1 – C4 алкилен, необязательно замещенный гидрокси-группой, C1 – C4 гидроксиалкилом или гетероарилом;

[0107] R^3 представляет собой арил или гетероарил, причем арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^8;

[0108] R^4 представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

[0109] каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1 – C3 алкил;

[0110] каждый R^6 независимо представляет собой галоген, гидрокси, C1 - C3 гидроксиалкил, C1 – C3 алкил, C1 - C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси, циано, -Q-фенил, $-Q-фенил-SO_2F$, -NHC(O)фенил, $-NHC(O)фенил-SO_2F$, C1-C3 алкил-замещенный пиразолил, араC1-C3 алкил-, трет-бутилдиметилсилилокси-CH_2-, $-N(R^5)_2$, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкил-, (C1-C3 алкил)C(=O), оксо, (C1-C3 галогеналкил)C(=O)-, $-SO_2F$, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкокси, $-CH_2OC(O)N(R^5)_2$, $-CH_2NHC(O)OC1-C6$ алкил, $-CH_2NHC(O)N(R^5)_2$, $-CH_2NHC(O)C1-C6$ алкил, $-CH_2$(пиразолил), $-CH_2NHSO_2C1-C6$ алкил, $-CH_2OC(O)$гетероциклил, $-OC(O)N(R^5)_2$, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил), -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил(C1-C3 алкил)$N(CH_3)_2$, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил или -OC(O)гетероциклил, $-CH_2$гетероциклил, причем фенил в указанном -NHC(O)фениле или -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фениле необязательно замещен группой -C(O)H или OH, и при этом гетероциклил в указанном $-CH_2$гетероциклиле необязательно замещен оксо-группой;

[0111] Q представляет собой связь или O;

[0112] каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидрокси, HC(=O)-, C1 – C4 алкил, C1 – C4 алкокси, C1 – C4 галогеналкил, C1 – C4 гидроксиалкил или $-N(R^5)_2$; и

[0113] каждый R^8 независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, C1 - C4 алкил, -S-C1 - C3 алкил, C2 – C4 алкенил, C2 – C4 алкинил, C2 – C4 гидроксиалкинил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1 - C3 галогеналкил, -O-C1 - C3 галогеналкил, -S-C1 - C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси, гидрокси-C1-C3 алкил, $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$, -C3-C4 алкинил$(NR^5)_2$, $-N(R^5)_2$, дейтеро-C2-C4 алкинил, (C1-C3 алкокси)галоген-C1-C3 алкил- или C3-C6 циклоалкил, причем указанный C3-C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1-C3 алкилом.

[0114] В одном варианте реализации соединений формулы (I) R^1 представляет собой галоген, гидрокси, C1 – C3 алкил, C1-C3 цианоалкил, C1-C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, $-CO_2R^5$ или $-CO_2N(R^5)_2$.

[0115] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

[0116] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой гидрокси.

[0117] В других вариантах реализации R^1 представляет собой $-CO_2R^5$. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой водород. В других вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой C1 – C3 алкил.

[0118] В другом варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)_2N(R^5)_2$. В некоторых вариантах реализации каждый R^5 представляет собой водород, каждый R^5 представляет собой независимо выбранный C1 – C3 алкил, или один R^5 представляет собой водород, а второй R^5 представляет собой C1 – C3 алкил.

[0119] В одном варианте реализации Y представляет собой связь.

[0120] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой связь, и R^2 представляет собой водород, $-N(R^5)_2$ или гетероциклил, необязательно замещенный одним или более R^6.

[0121] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-N(R^5)_2$. В одном варианте реализации каждый R^5 представляет собой водород. В одном варианте реализации каждый R^5 представляет собой независимо выбранный C1 – C3 алкил. В одном варианте реализации один R^5 представляет собой водород, а второй R^5

представляет собой C1 – C3 алкил. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой связь, и R^2 представляет собой -$N(R^5)_2$.

[0122] В других вариантах реализации R^2 представляет собой гетероциклил. В одном варианте реализации R^2 представляет собой гетероциклил, и указанный гетероциклил представляет собой азетидинил, пирролидинил, тетрагидро-2*H*-тиопиран-1,1-диоксид или 1,6λ^2-диазаспиро[3.3]гептанил. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой связь, и R^2 представляет собой гетероциклил.

[0123] В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклил представляет собой азетидинил, замещенный одним R^6. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклил представляет собой азетидинил, замещенный одним R^6, причем R^6 представляет собой гидрокси, г идроксиалкил или -$N(R^5)_2$. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой азетидинил, замещенный двумя группами R^6, независимо выбранными из -$N(R^5)_2$ и C1 – C3 алкила. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой связь, и указанный гетероциклил представляет собой азетидинил, замещенный одним R^6, причем R^6 представляет собой гидрокси, гидроксиалкил или -$N(R^5)_2$. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой связь, и гетероциклил представляет собой азетидинил, замещенный двумя группами R^6, независимо выбранными из -$N(R^5)_2$ и C1 – C3 алкила.

[0124] В одном варианте реализации Y представляет собой O.

[0125] В одном варианте реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой C1 – C6 алкил, -L-гетероциклил, необязательно замещенный одним или более R^6, -L-гетероарил, причем гетероарильная часть необязательно замещена одним или более R^7, -L-арил, причем арильная часть необязательно замещена одним или более R^7, -L-циклоалкил, причем циклоалкильная часть необязательно замещена одним или более R^6, -L-$N(R^5)_2$, -L-NC(=NH)-NH_2, -L-C(O)$N(R^5)_2$, -L-C1-C6 галогеналкил, -L-COR^5, -L-$(CH_2OR^5)(CH_2)_nOR^5$, -L-NR^5C(O)-арил.

[0126] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой O, и R^2 представляет собой C1 – C6 алкил. В некоторых вариантах реализации C1 – C6 алкил представляет собой метил, этил, изопропил или изобутил.

[0127] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероциклил, необязательно замещенный одним или более R^6.

[0128] В одном варианте реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой гетероциклил, причем указанный гетероциклил представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный двумя галогенами. В некоторых вариантах реализации указанные два галогена представляют собой фтор.

[0129] В другом варианте реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероциклил, где L представляет собой метилен, и гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил, гексагидро-3H-пирролизин-3-он, гексагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазинил, октагидроиндолизинил, гексагидропирролизин-4(1H)-оксид, азетидинил, пирролидинил, пирролидин-2-он, оксетанил, пиперидинил, 1-азабицикло[2.2.1]гептанил, морфолинил, окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил, тиопиранил, 6-окса-2λ^2-азаспиро[3.4]октанил, 7-окса-2λ^2-азаспиро[3.5]нонанил, 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инденил], (2S)-1-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил или тетрагидрофуранил.

[0130] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероциклил, где L представляет собой метилен, и гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил.

[0131] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероциклил, где L представляет собой метилен, и гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил, необязательно замещенный одним R^6, при этом R^6 представляет собой галоген, гидрокси, г идроксиалкил, C1 - C3 галогеналкил, C1 – C3 алкил, C1-C3 алкокси, фенил, трет-бутилдиметилсилилокси-CH_2- или пиразолил, причем пиразолил необязательно замещен C1-C3 алкилом. В одном варианте реализации C1 - C3 галогеналкил представляет собой хлорметил. В другом варианте реализации пиразолил замещен C1 – C3 алкилом. В других вариантах реализации гексагидро-1*H*-пирролизинил замещен двумя группами R^6, причем каждая группа R^6 представляет собой независимо выбранный C1 – C3 алкил. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил, который является незамещенным.

[0132] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероциклил, где L представляет собой метилен, и гетероциклил представляет собой азетидинил, замещенный одним R^6, при этом R^6 представляет собой C1 – C3 алкил.

[0133] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероциклил, где L представляет собой метилен, и гетероциклил представляет собой пирролидинил, замещенным одним R^6, причем R^6 представляет собой C1 - C3 гидроксиалкил, C1 - C3 галогеналкил, C1 – C3 алкил, C1 - C3 алкокси, C1-C3 аралкил или -Q-фенил, где Q представляет собой O, и -NHC(O)фенил. В одном варианте реализации фенильная группа -Q-фенила замещена группой SO_2F. В другом варианте реализации фенильная группа -NHC(O)фенила замещена группой SO_2F. В одном варианте реализации C1-C3 аралкил представляет собой бензил.

[0134] В других вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероциклил, где L представляет собой метилен, и пирролидинил замещен двумя группами R^6, причем одна группа R^6 представляет собой C1 – C3 алкил, а другая группа R^6 представляет собой C1 - C3 алкокси или галоген.

[0135] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероциклил, где L представляет собой метилен, и гетероциклил представляет собой пирролидин-2-он, замещенный одним R^6, при этом R^6 представляет собой C1 – C3 алкил.

[0136] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероциклил, где L представляет собой метилен, и гетероциклил представляет собой пиперидинил, замещенный одним R^6, при этом R^6 представляет собой ацетил, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкокси или $-C(O)CH_2Cl$.

[0137] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероциклил, где L представляет собой метилен, и гетероциклил представляет собой (2S)-1-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил.

[0138] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой O, R^2 представляет собой -L-гетероциклил, где L представляет собой этилен или пропилен, и гетероциклил представляет собой морфолинил или окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил.

[0139] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероарил, причем гетероарильная часть необязательно замещена одним или более R^7. В некоторых вариантах реализации L представляет собой этилен, и гетероарил представляет собой бензимидазолил, необязательно замещенный одним или более R^7. В одном варианте реализации R^7 представляет собой C1 – C4 алкил.

[0140] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероарил.

[0141] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероарил, где L представляет собой метилен или этилен. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероарил, где L представляет собой метилен или этилен, и гетероарил представляет собой пиридил, пиразолил, имидазолил, триазолил, 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил или пиримидинил.

[0142] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероарил, причем гетероарил представляет собой пиридил, замещенный одним R^7. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероарил, причем гетероарил представляет собой пиридил, замещенный одним R^7, при этом R^7 представляет собой галоген, C1 – C4 галогеналкил, C1 – C4 гидроксиалкил, C1 – C4 алкил, $-N(R^5)_2$ или C1 – C4 алкокси.

[0143] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероарил, где L представляет собой метилен или этилен, и гетероарил представляет собой пиразолил, замещенный одним R^7. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероарил, где L представляет собой метилен или этилен, и гетероарил представляет собой пиразолил, замещенный одним R^7, причем R^7 представляет собой галоген, C1 – C4 галогеналкил, C1 – C4 гидроксиалкил, C1 – C4 алкил, алкокси или $-N(R^5)_2$.

[0144] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероарил, где L представляет собой метилен или этилен, и гетероарил представляет собой имидазолил, замещенный одним R^7. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероарил, где L представляет собой метилен или этилен, и гетероарил представляет собой имидазолил, замещенный одним R^7, причем R^7 представляет собой C1 – C4 алкил, C1 – C4 галогеналкил или C1 – C4 гидроксиалкил.

[0145] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероарил, где L представляет собой метилен или этилен, и гетероарил представляет собой триазолил, замещенный одним R^7. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероарил, где L представляет собой метилен или этилен, и гетероарил представляет собой триазолил, замещенный одним R^7, причем R^7 представляет собой C1 – C4 алкил.

[0146] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-арил, причем арильная часть необязательно замещена одним или более R^7. В некоторых вариантах реализации L представляет собой этилен, и арил представляет собой фенил. В одном варианте реализации фенил замещен одним R^7. В одном варианте реализации фенил замещен одним R^7, причем R^7 представляет собой галоген. В одном варианте реализации фенил замещен двумя группами R^7. В одном варианте реализации фенил замещен двумя группами R^7. В одном варианте реализации фенил замещен двумя группами R^7, причем одна группа R^7 представляет собой гидрокси, и одна группа R^7 представляет собой HC(=O)-.

[0147] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-циклоалкил, причем циклоалкильная часть необязательно замещена одним или более R^6. В одном варианте реализации L представляет собой метилен. В одном варианте реализации циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах реализации каждый циклопропил и циклопентил замещен одним R^6. В некоторых вариантах реализации каждый циклопропил и циклопентил замещен одним R^6, причем R^6 представляет собой галогеналкил. В некоторых вариантах реализации каждый циклобутил и циклогексил замещен двумя группами R^6. В некоторых вариантах реализации каждый циклобутил и

циклогексил замещен двумя группами R^6, причем каждая группа R^6 представляет собой галоген.

[0148] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-N(R^5)$_2$. В некоторых вариантах реализации L представляет собой этилен. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C1 – C3 алкил.

[0149] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-NC(=NH)-NH_2. В некоторых вариантах реализации L представляет собой этилен или пропилен.

[0150] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-C(O)N(R^5)$_2$. В некоторых вариантах реализации каждый R^5 представляет собой C1 – C3 алкил.

[0151] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-C1-C6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации L представляет собой метилен. В некоторых вариантах реализации галогеналкил представляет собой 1,1,3,3-тетрафторпропанил или трифторметил. В других вариантах реализации L представляет собой этилен или пропилен, и галогеналкил представляет собой трифторметил.

[0152] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-C(O)R^5. В некоторых вариантах реализации L представляет собой пропилен, и R^5 представляет собой водород или C1 – C3 алкил. В некоторых вариантах реализации L представляет собой пропилен, который замещен гидрокси-группой, гидроксиалкилом или гетероарилом, и R^5 представляет собой водород или C1 – C3 алкил. В одном варианте реализации гетероарил представляет собой пиридил.

[0153] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-(CH_2OR^5)(CH_2)$_n$OR^5. В некоторых вариантах реализации L представляет собой метилен, каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1 – C3 алкил, и n равен одному или двум.

[0154] В одном варианте реализации соединений формулы (I) Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-NR^5C(O)-арил. В некоторых вариантах реализации L представляет собой метилен, R^5 представляет собой водород. В одном варианте

реализации арил представляет собой фенил. В одном варианте реализации фенил замещен одним R^6, причем R^6 представляет собой $-SO_2F$.

[0155] В одном варианте реализации соединений формулы (I) R^3 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более R^8. В некоторых вариантах реализации указанный арил выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, 1,2,3,4-тетрагидронафталенила и 2,3-дигидро-1H-инденила, причем каждый необязательно замещен одним или более R^8.

[0156] В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^8. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^8, независимо выбранными из галогена, C1 - C3 галогеналкила и -O-C1 - C3 галогеналкила. В некоторых вариантах реализации фенил замещен двумя группами R^8. В некоторых вариантах реализации фенил замещен двумя группами R^8, причем указанные две группы R^8 представляет собой две группы, независимо выбранные из C1 - C3 галогеналкильных групп или -O-C1 - C3 галогеналкила и галогена.

[0157] В одном варианте реализации указанный арил представляет собой 2,3-дигидро-1H-инденил, необязательно замещенный одним или более R^8. В одном варианте реализации указанный арил представляет собой 2,3-дигидро-1H-инденил, необязательно замещенный одним R^8. В одном варианте реализации R^8 представляет собой C1 – C алкил.

[0158] В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одной или более группами R^8. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одной или более группами R^8, независимо выбранными из галогена, циано, гидрокси, C1 - C3 алкила, -S-C1 - C3 алкила, C2 – C4 алкенила, C2 – C4 алкинила, C2 – C4 гидроксиалкинила, C1-C3 цианоалкила, триазолила, C1-C3 галогеналкила и -O-C1-C3 галогеналкила.

[0159] В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный гидрокси-группой. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах реализации галоген представляет собой хлор, фтор или бром. В других вариантах реализации галоген представляет собой хлор.

[0160] В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный C1 - C3 алкилом, причем C1 - C3 алкил представляет собой метил или этил.

[0161] В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный C2 – C4 алкенилом. В некоторых вариантах реализации C2 – C4 алкенил представляет собой проп-2-енил.

[0162] В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный C2 – C4 алкинилом. В некоторых вариантах реализации C2 – C4 алкинил представляет собой этин или проп-2-инил.

[0163] В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одним или двумя R^8, причем каждый R^8 представляет собой галоген, циано, гидрокси, C1 - C3 алкил, -S-C1 - C3 алкил, C2 – C4 алкенил, C2 – C4 алкинил, C2 – C4 гидроксиалкинил, C1 – C3 цианоалкил или триазолил. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный двумя группами R^8, независимо выбранными из галогена, гидрокси, C1 - C3 алкила и C2 – C4 алкинила.

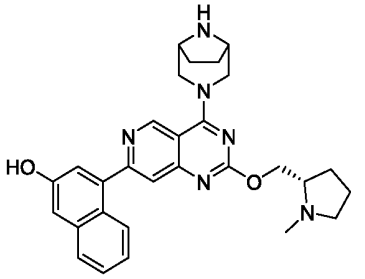
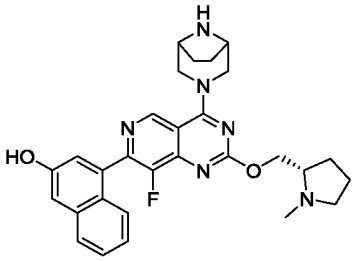
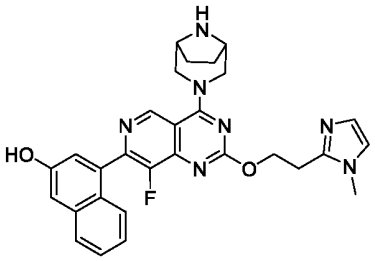
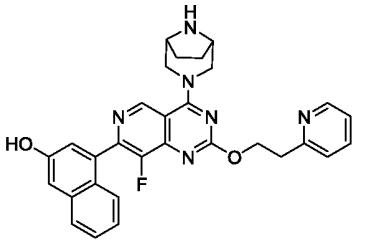
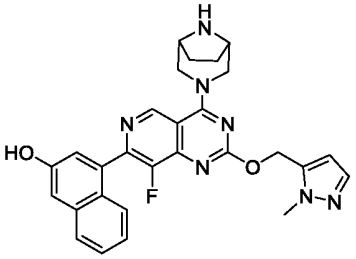
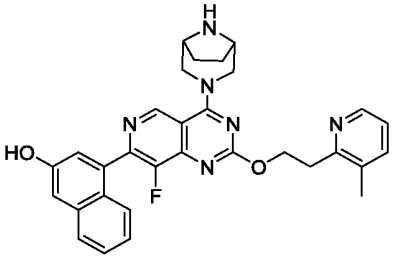
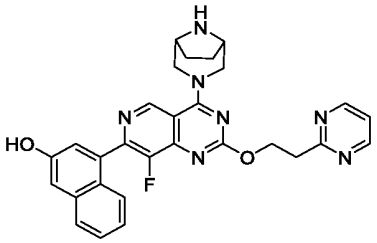
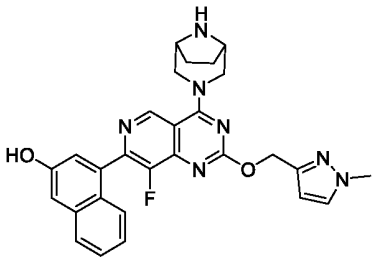
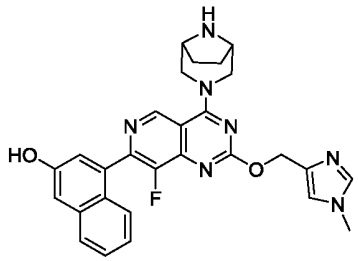
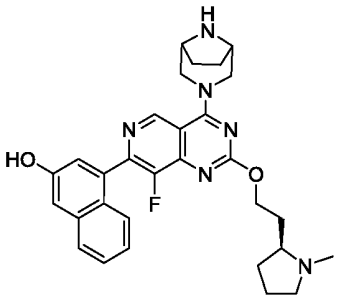
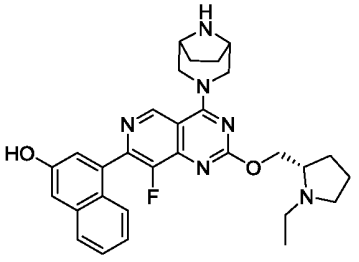
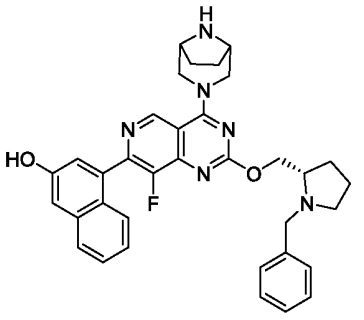
[0164] В одном варианте реализации соединений формулы (I) R^3 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^8. В одном варианте реализации указанный гетероарил представляет собой изохинолинил, индазолил или бензо[d][1,3]диоксолил, необязательно замещенный одним или более R^8. В одном варианте реализации гетероарил представляет собой индазолил, необязательно замещенный одним или более R^8. В одном варианте реализации гетероарил представляет собой индазолил, необязательно замещенный C1-C3 алкилом. В других вариантах реализации гетероарил представляет собой изохинолинил, необязательно замещенный одним или более R^8. В других вариантах реализации гетероарил представляет собой изохинолинил, необязательно замещенный галогеном или C2-C4 алкинилом. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой бензо[d][1,3]диоксолил, необязательно замещенный двумя группами R^8. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой бензо[d][1,3]диоксолил, необязательно замещенный двумя группами R^8, причем каждая группа R^8 представляет собой независимо выбранный галоген. В одном варианте реализации указанные два галогена представляют собой гем-дифтор-замещения.

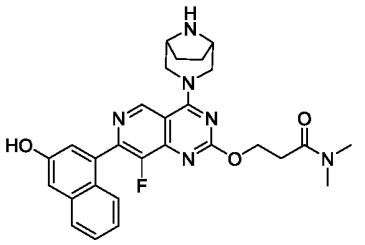
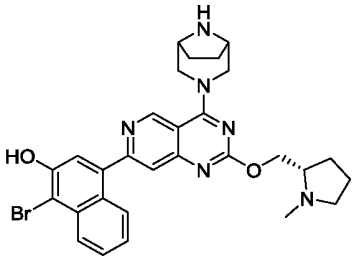
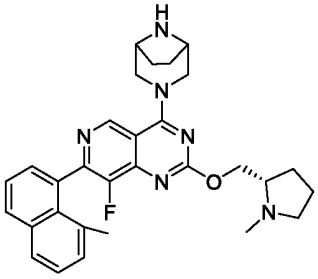
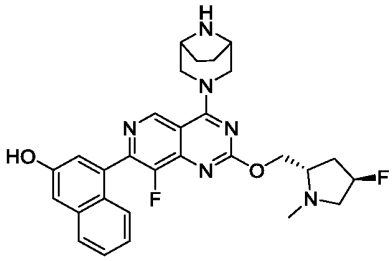
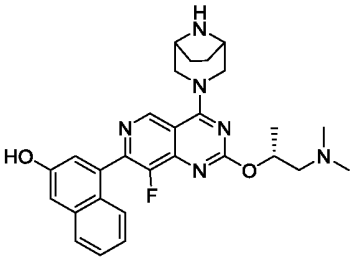
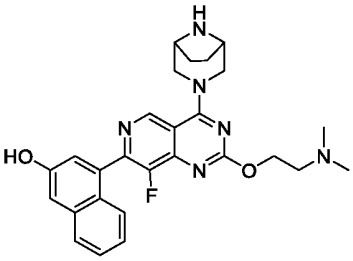
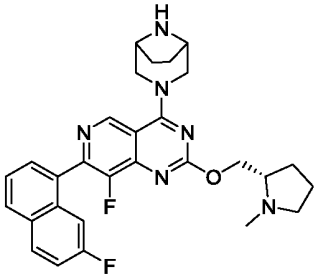
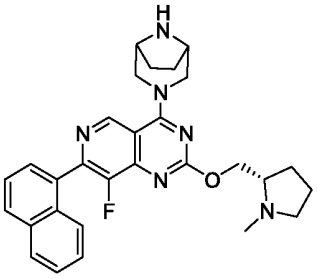
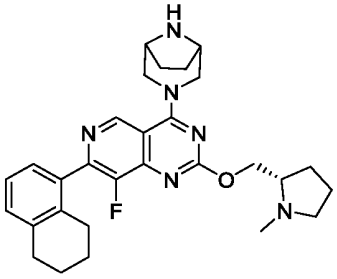
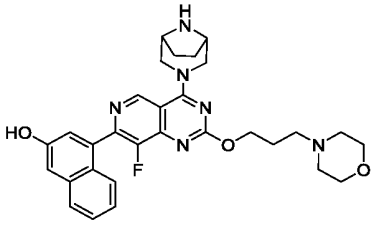
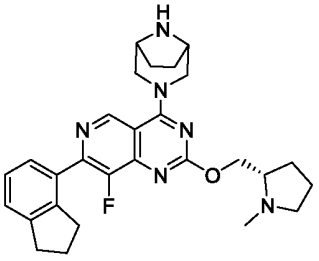
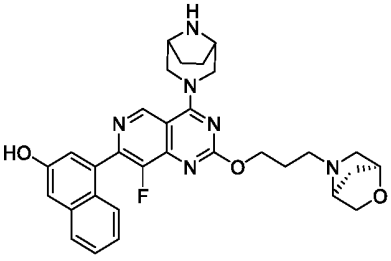
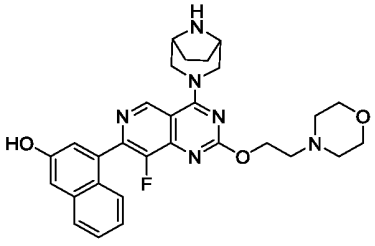
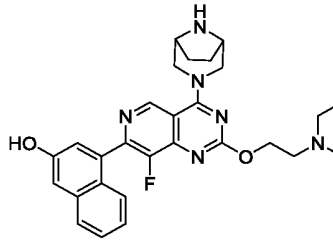
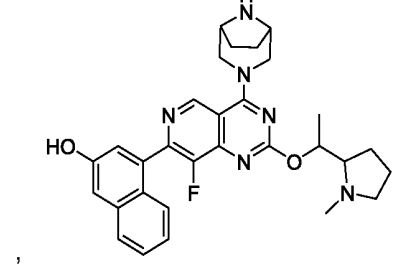
[0165] В одном варианте реализации соединений формулы (I) R^4 представляет собой водород.

[0166] В одном варианте реализации соединений формулы (I) R^4 представляет собой галоген. В одном варианте реализации R^4 представляет собой фтор. В одном варианте реализации R^4 представляет собой хлор.

[0167] В одном варианте реализации соединений формулы (I) R^4 представляет собой C1 – C3 алкил. В одном варианте реализации R^4 представляет собой метил.

Неограничивающие примеры соединений формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:

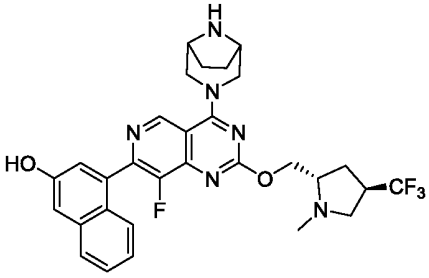
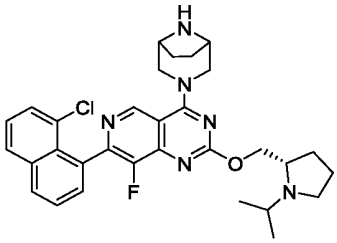
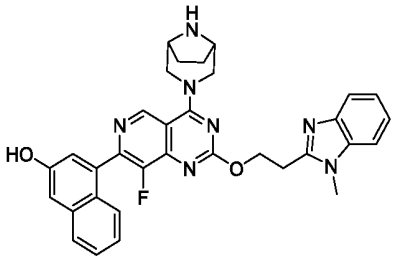
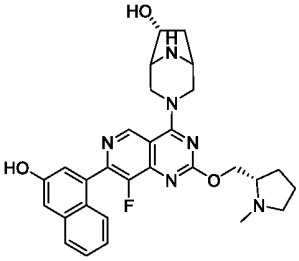
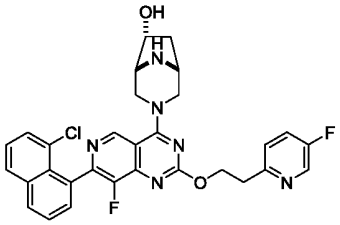
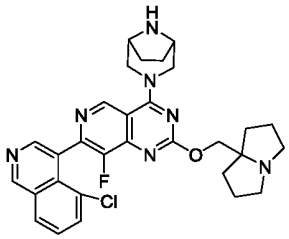
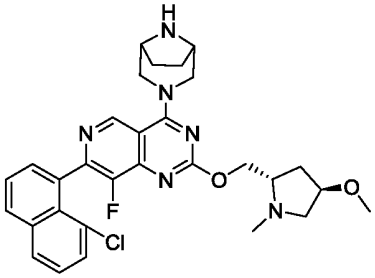
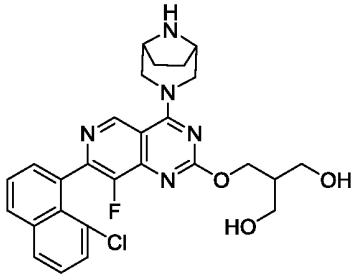
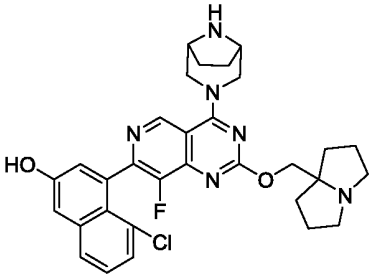
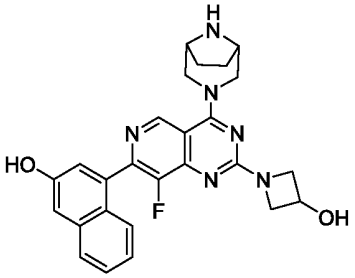
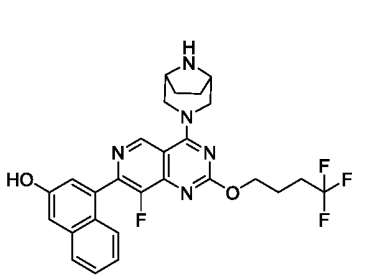
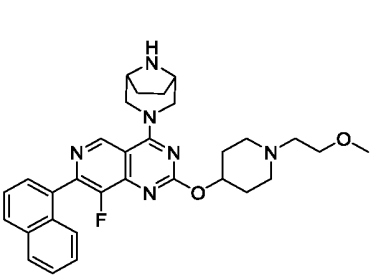
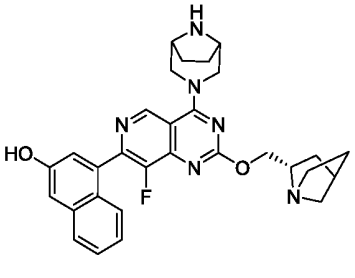
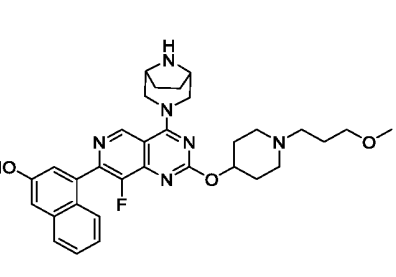
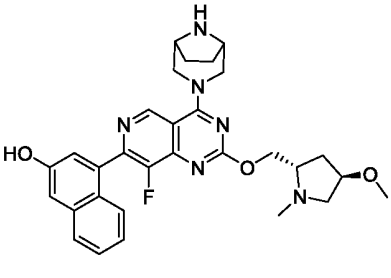

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

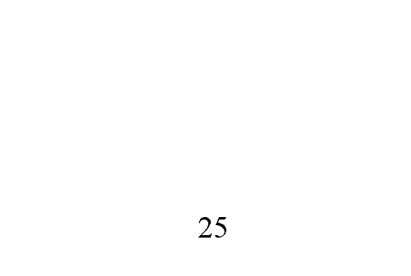

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

,

,

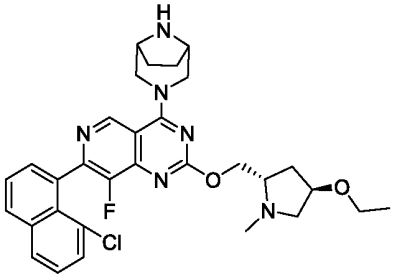
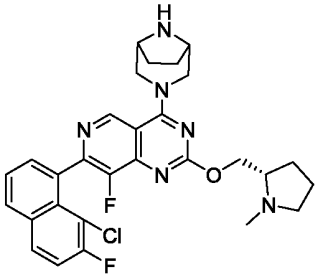
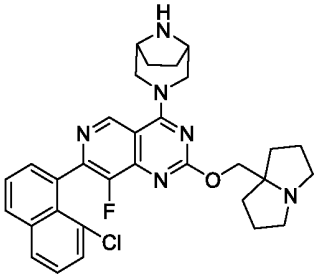
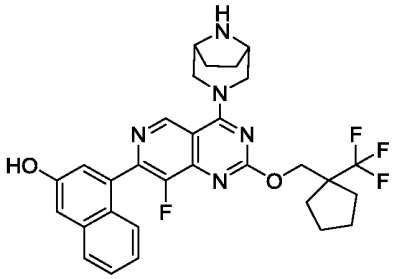
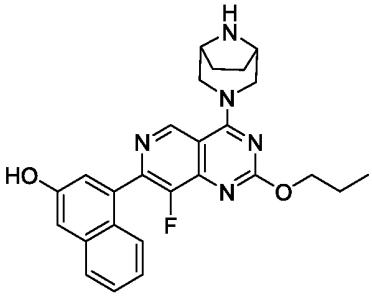
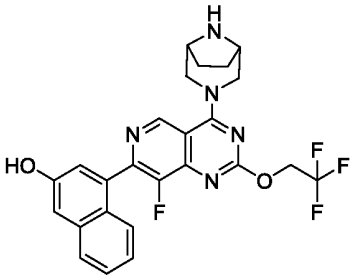
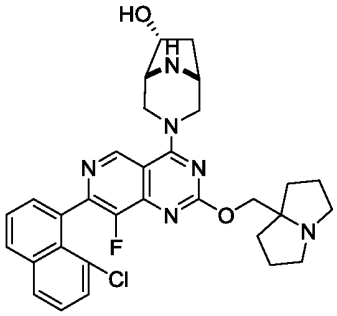
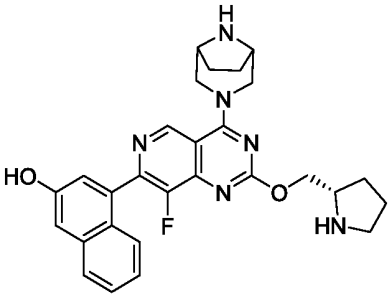
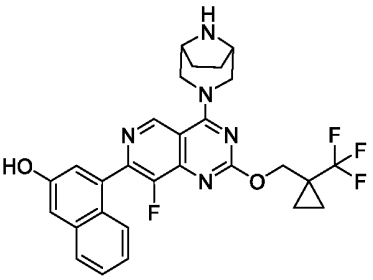
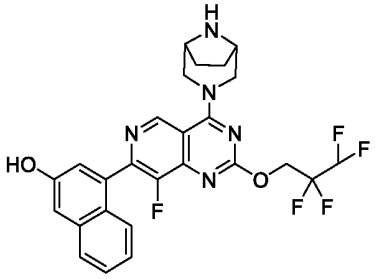
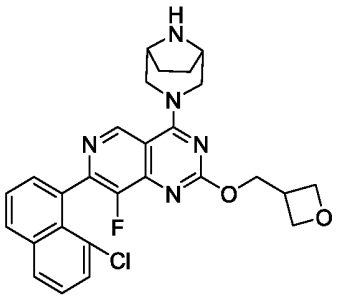
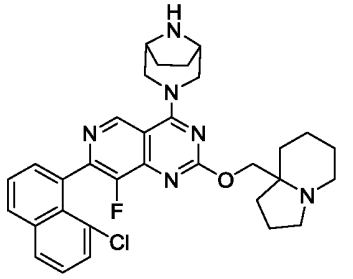
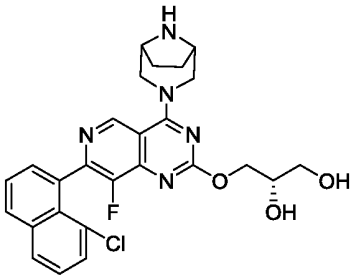
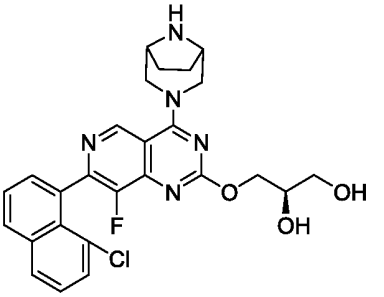
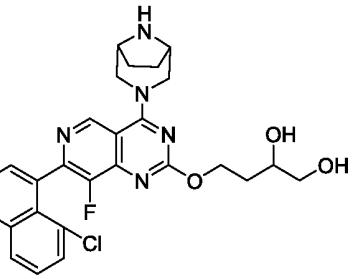
,

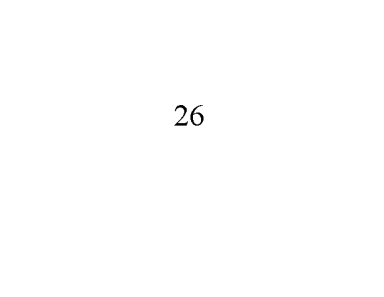
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

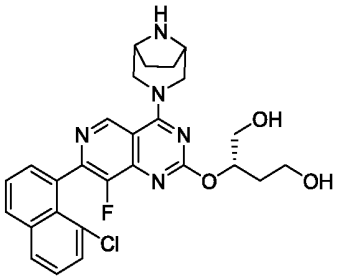
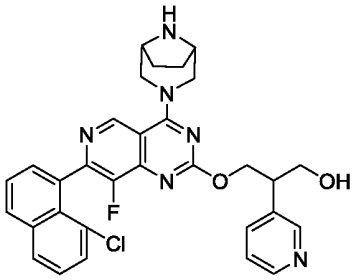
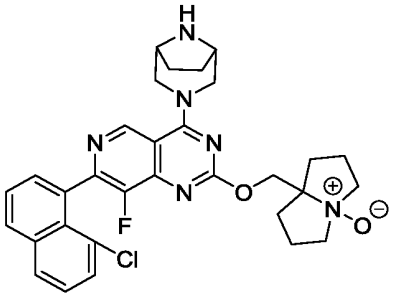
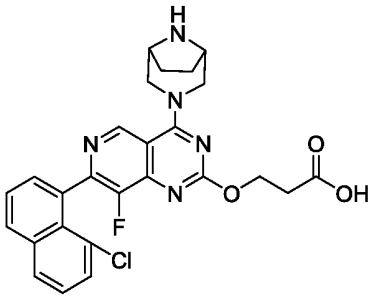
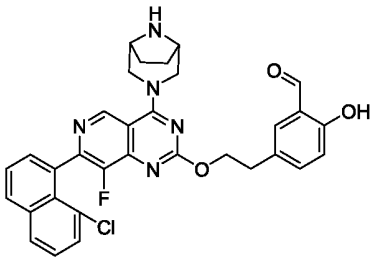
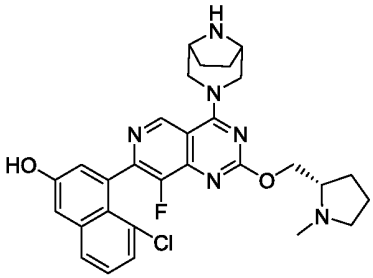
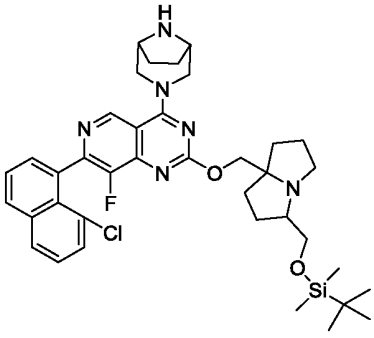
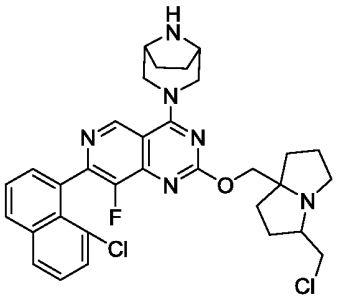
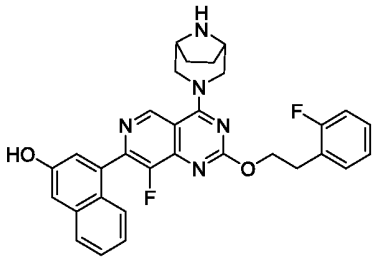
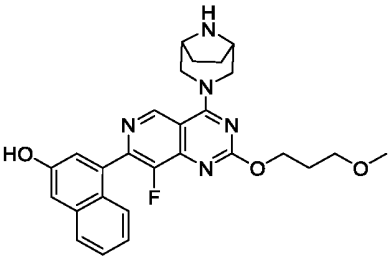
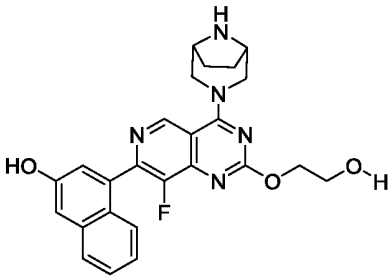
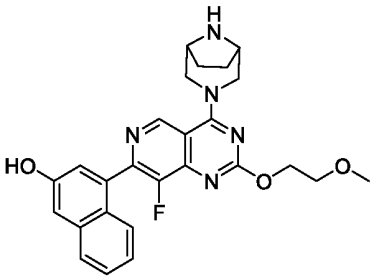
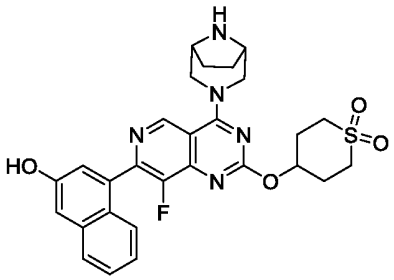
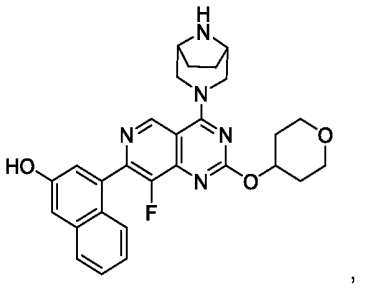
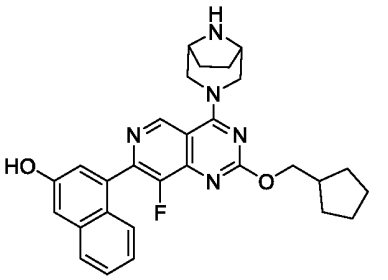
,

,

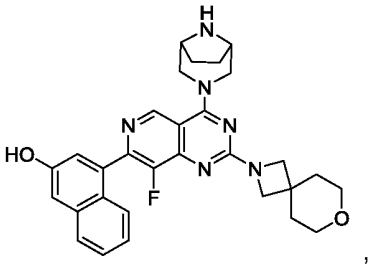
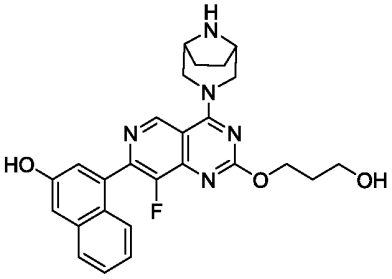
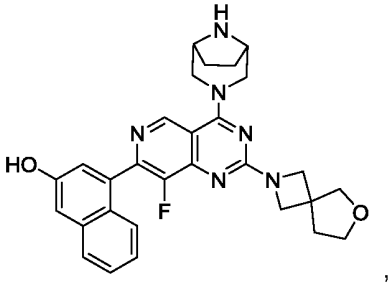
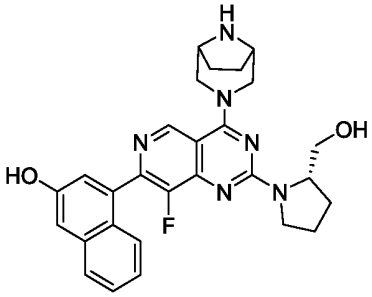
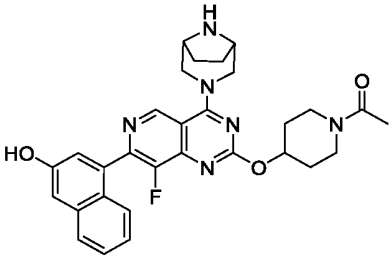
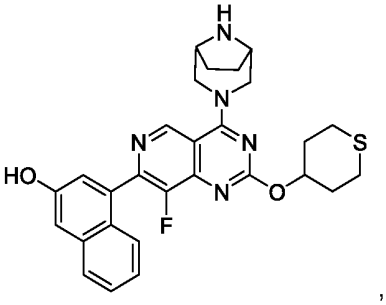
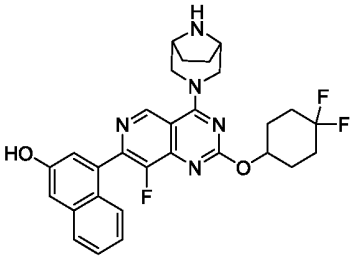
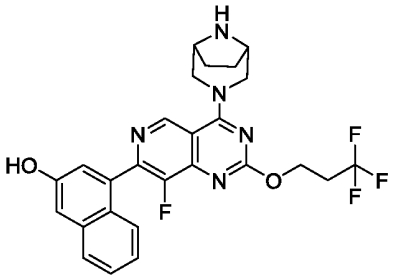
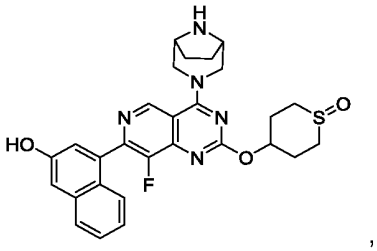
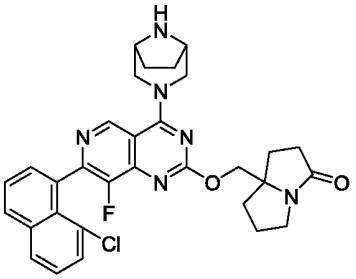
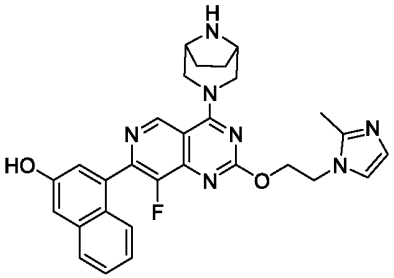
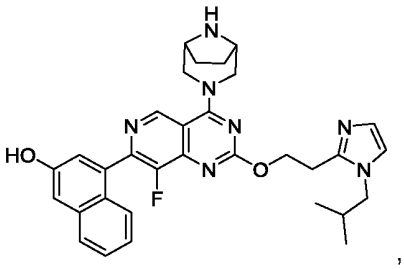
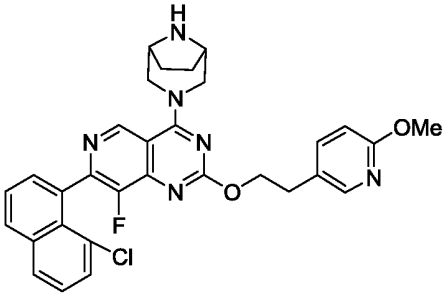
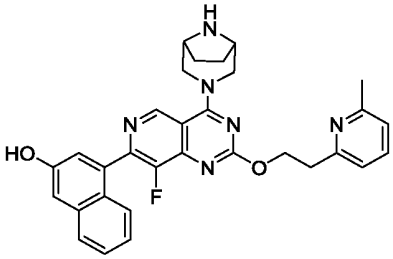
,

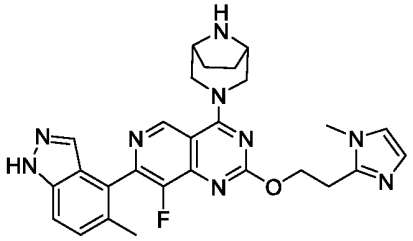
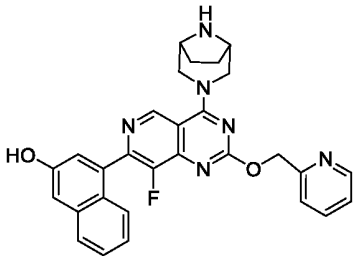
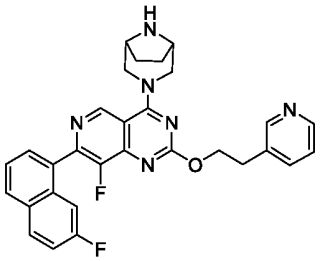

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

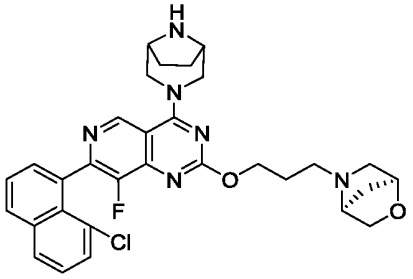
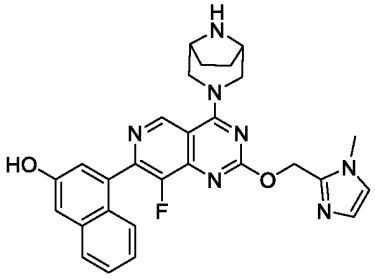
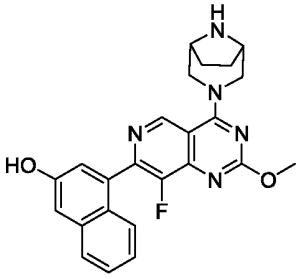
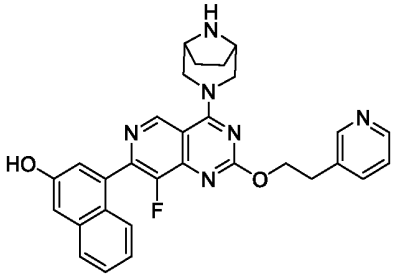
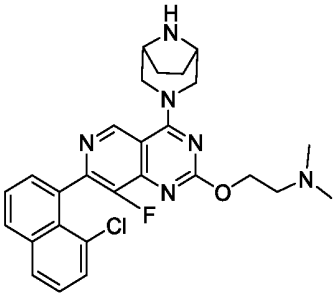
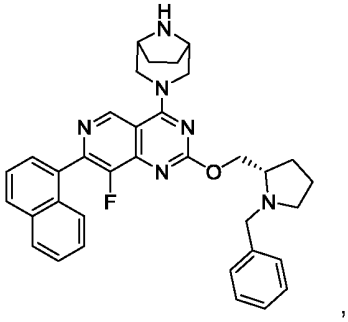
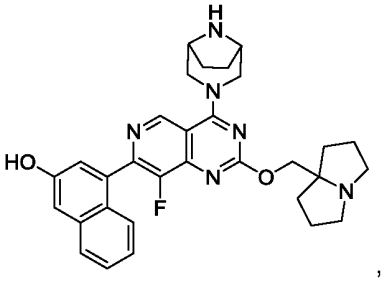
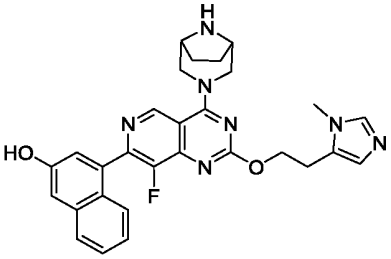
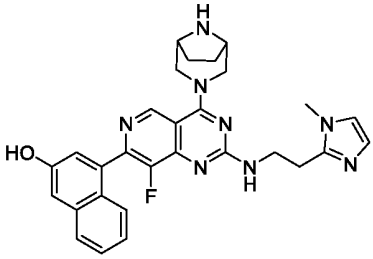
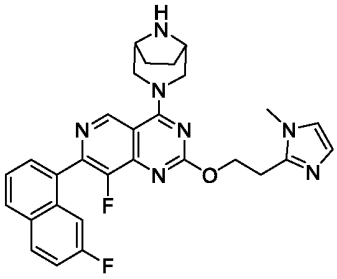
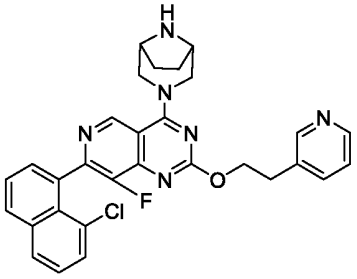
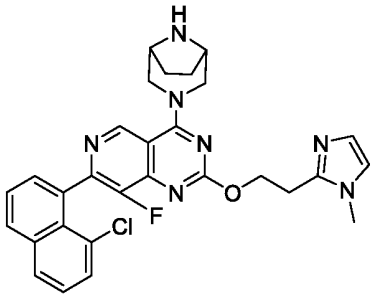
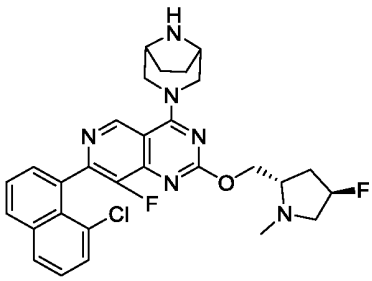
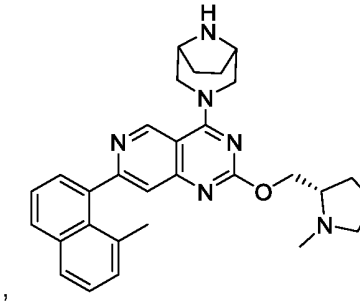
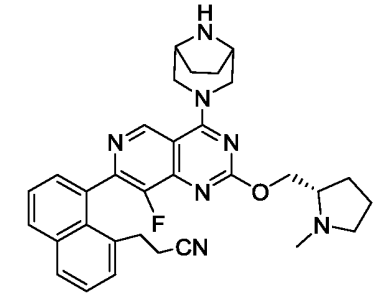
,

,

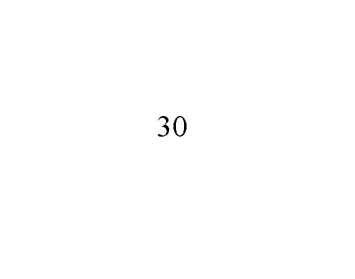
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

,

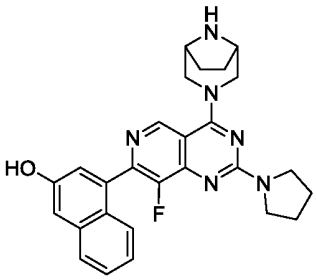
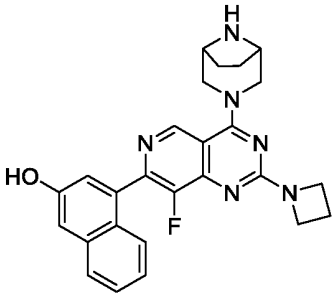
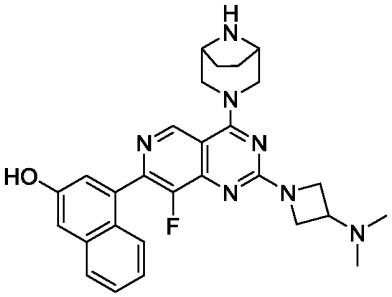
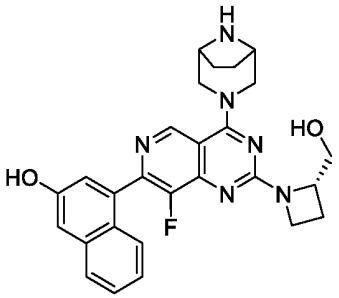
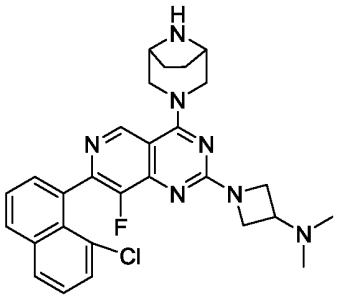
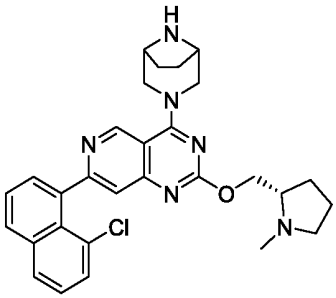
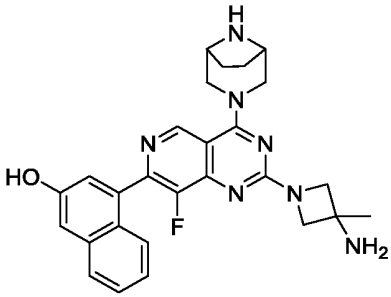
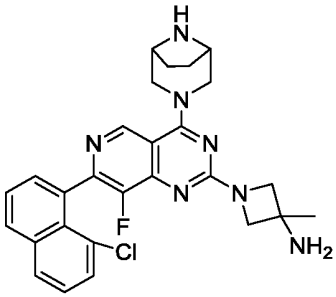
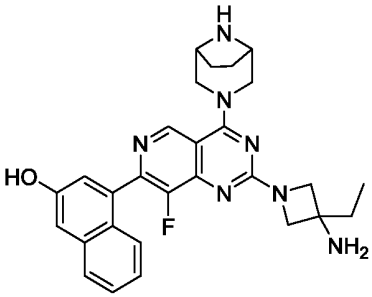
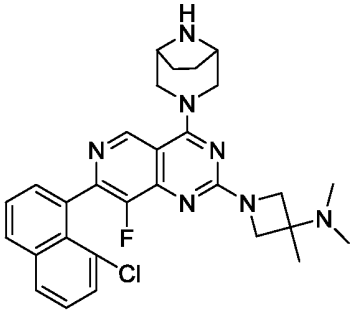
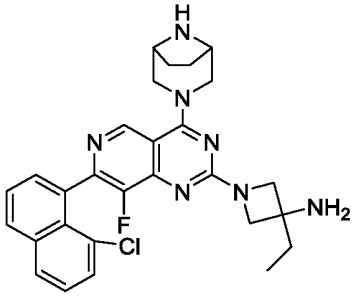
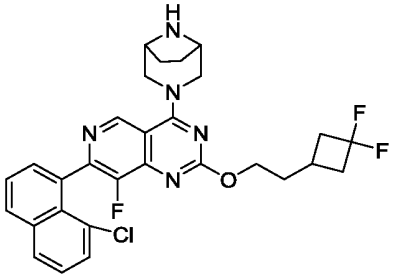
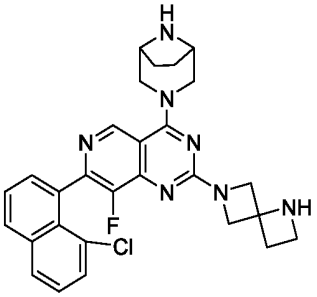
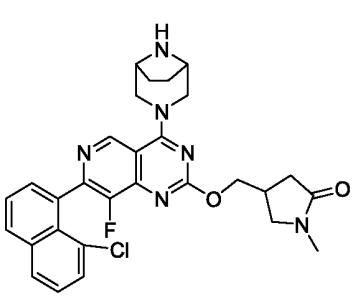
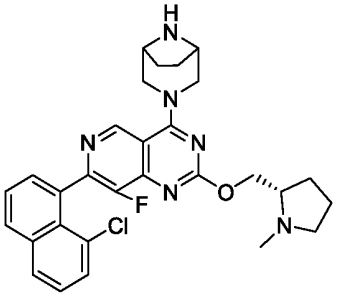

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

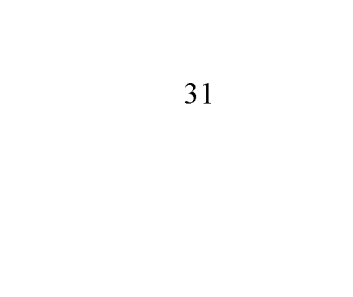

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

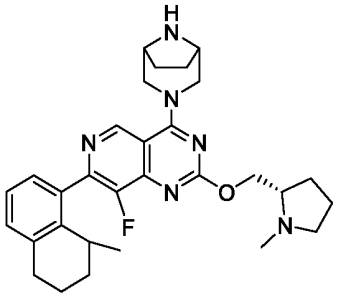
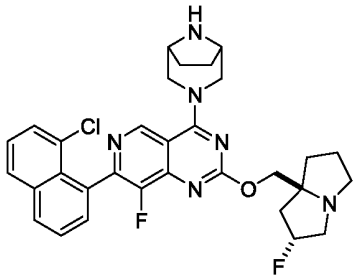
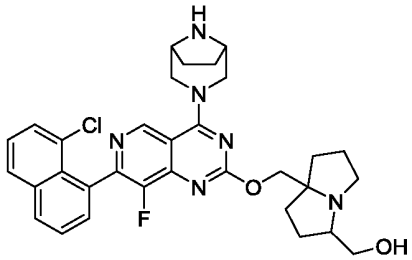
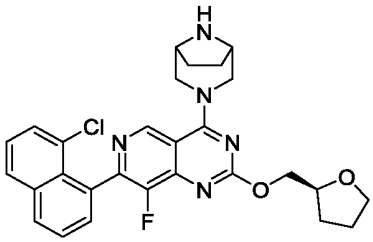
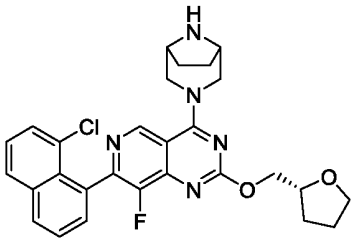
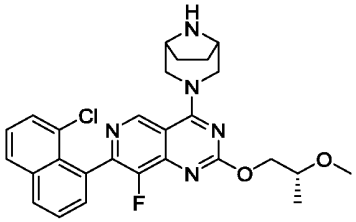
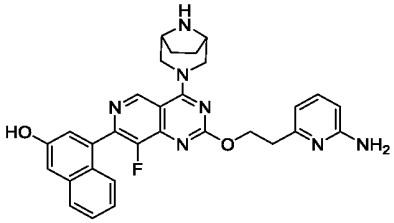
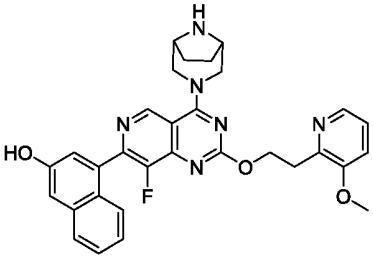
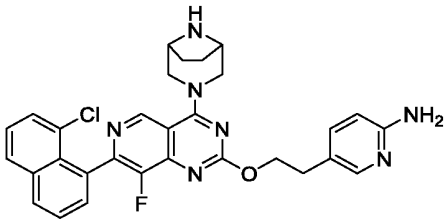
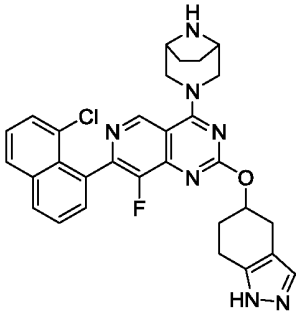
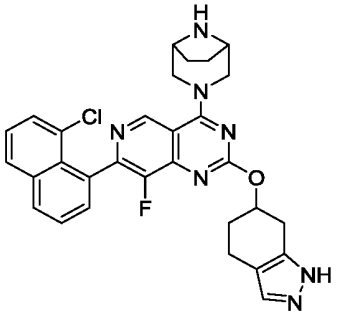
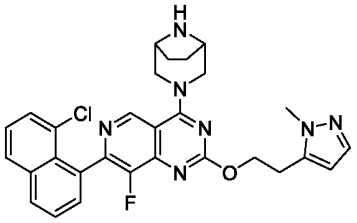
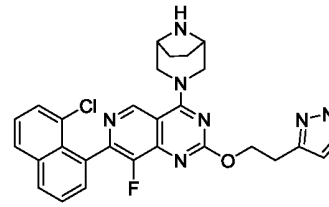
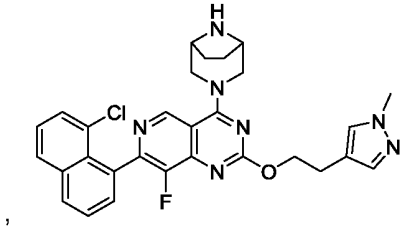
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

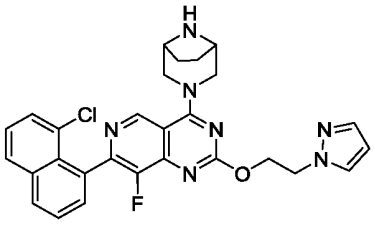
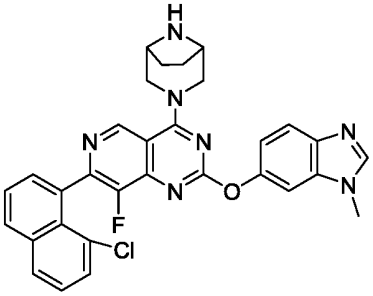
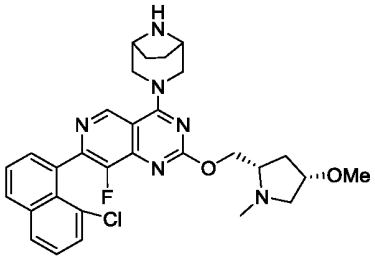
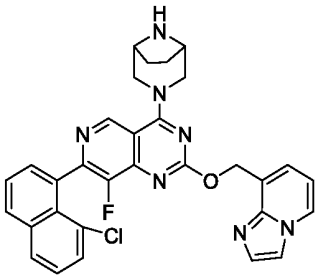
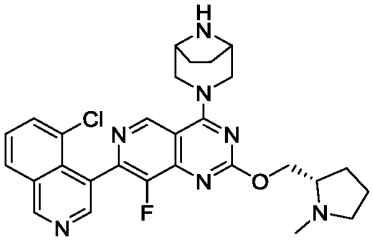
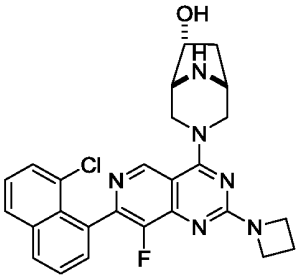
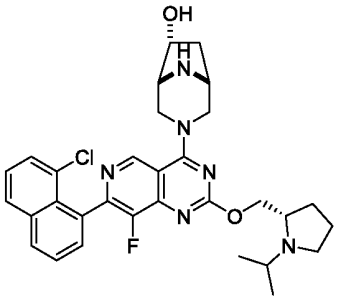
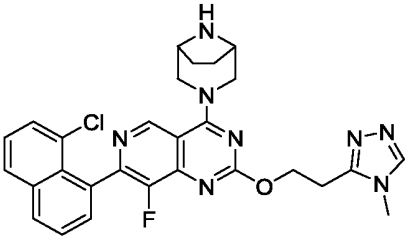
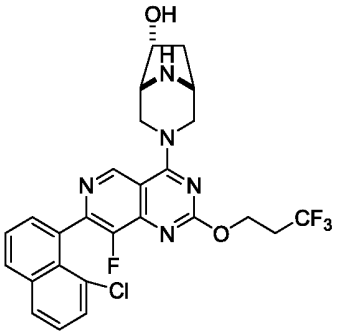
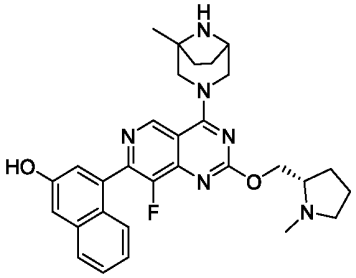
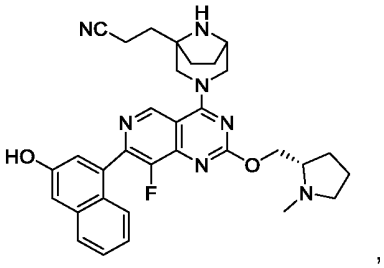
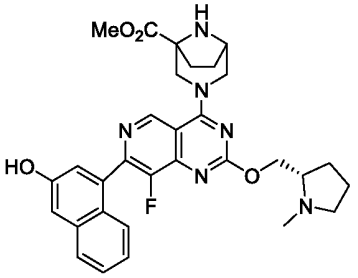
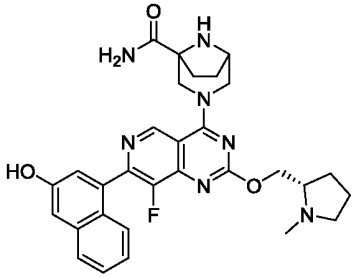
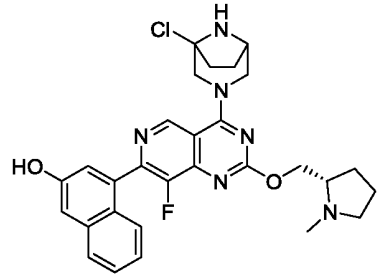
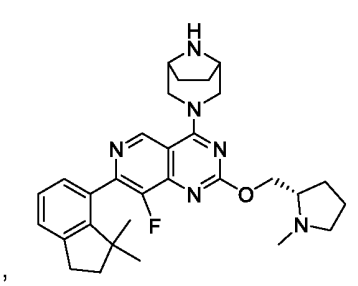
,

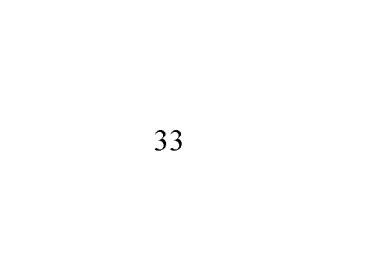

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

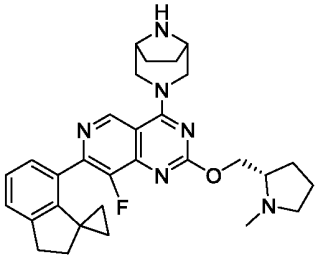
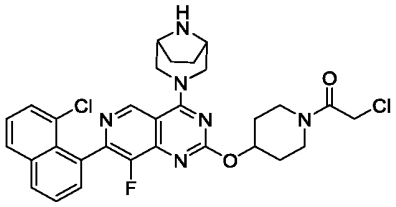
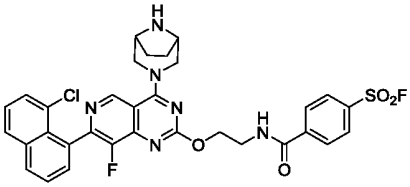
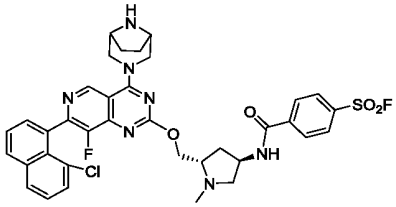
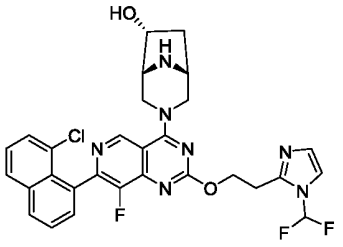
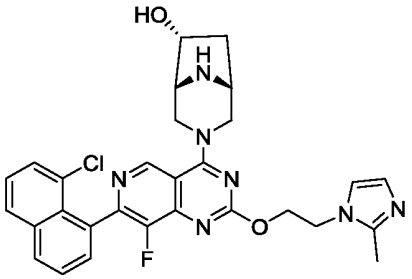
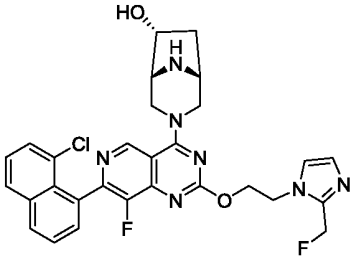
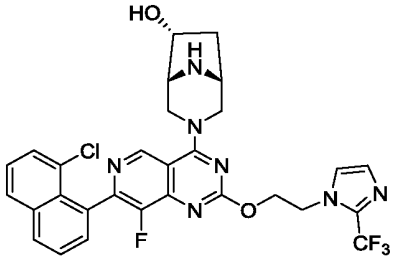
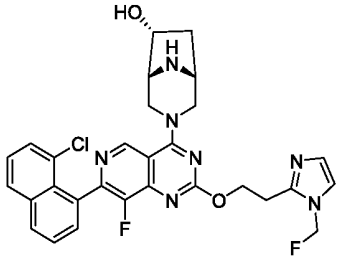
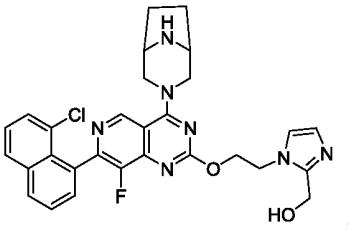
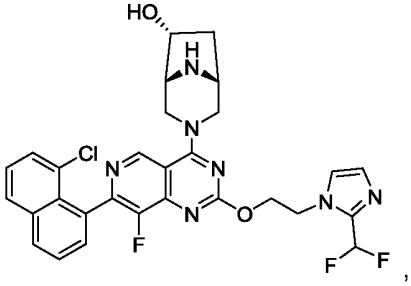
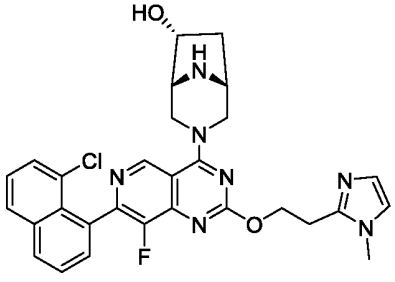
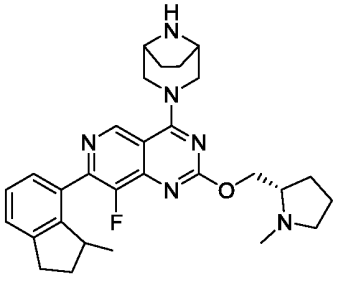
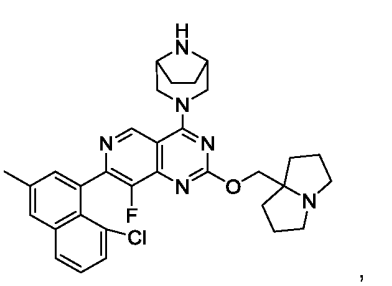
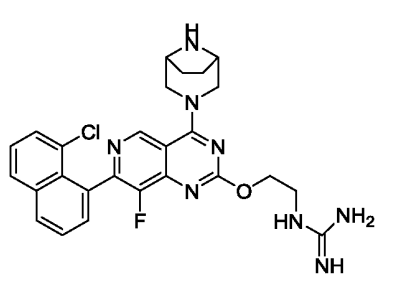
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

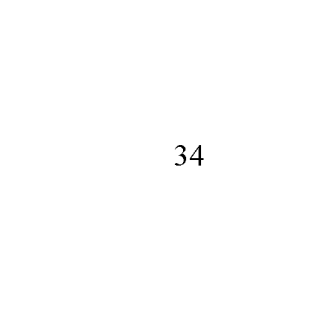
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

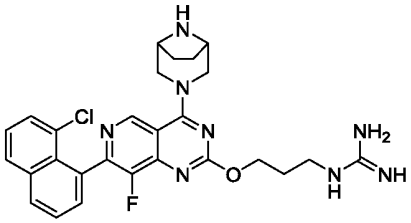
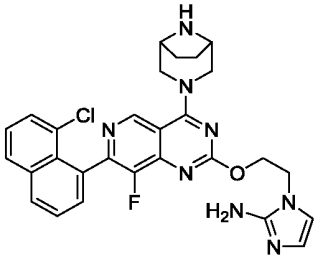
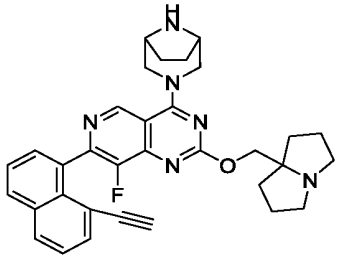
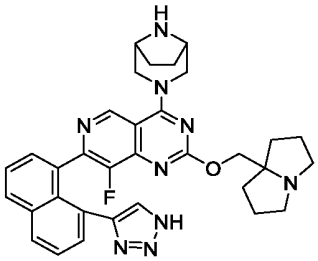
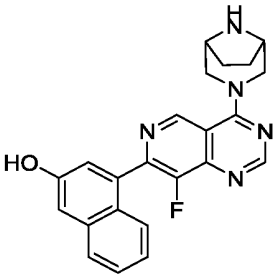
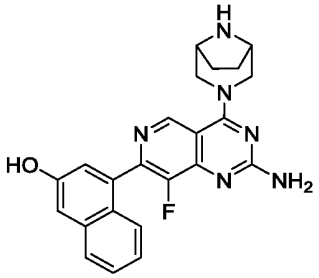
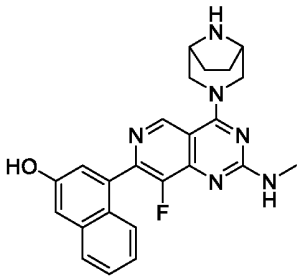
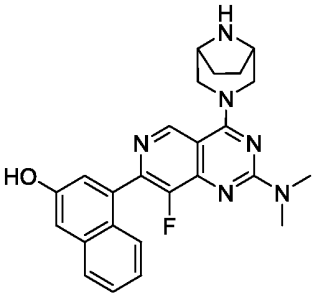
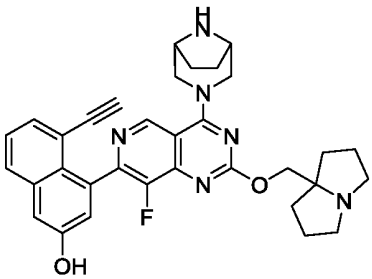
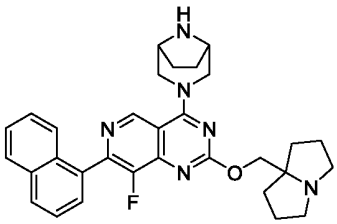
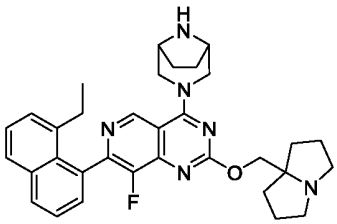
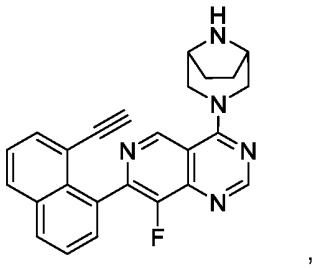
,

,

,

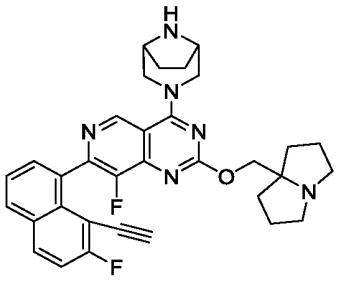
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

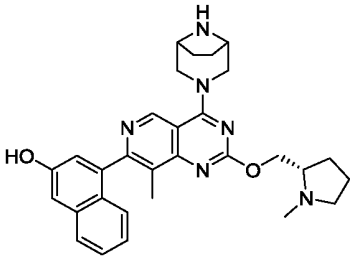
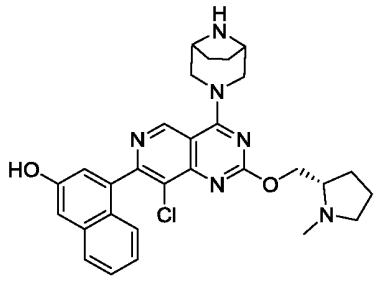
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

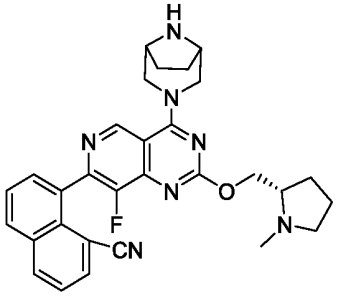
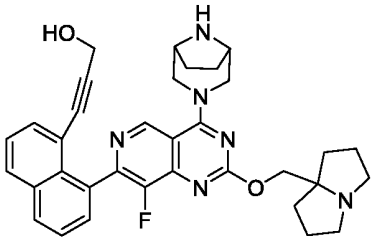
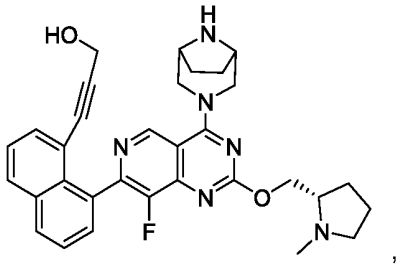
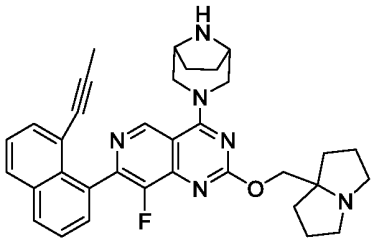
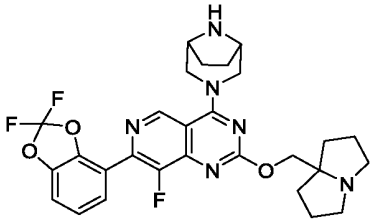
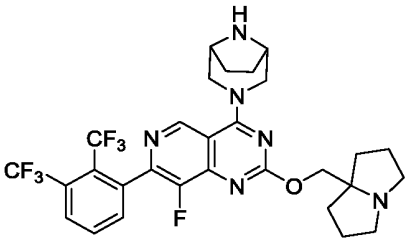
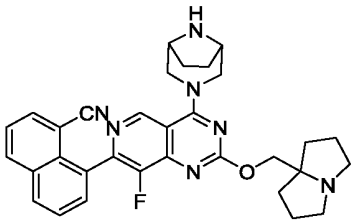
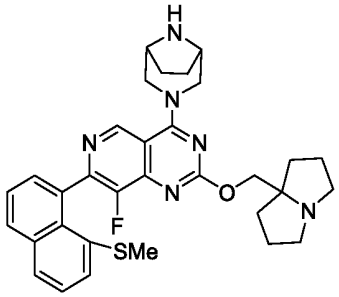
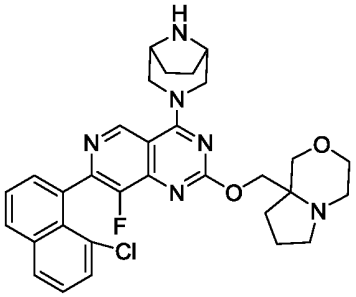
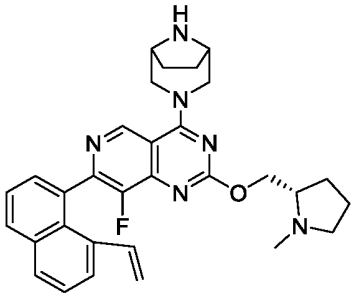
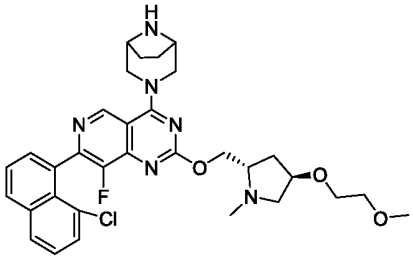
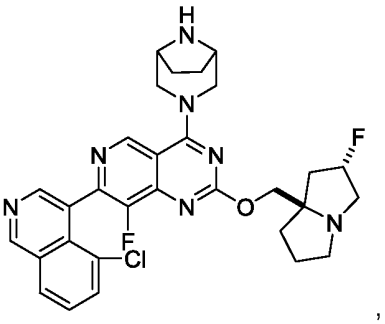
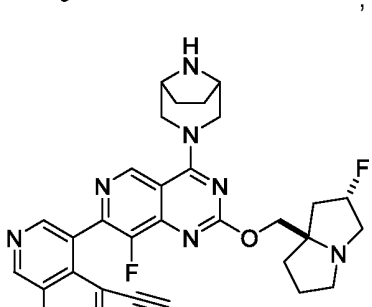
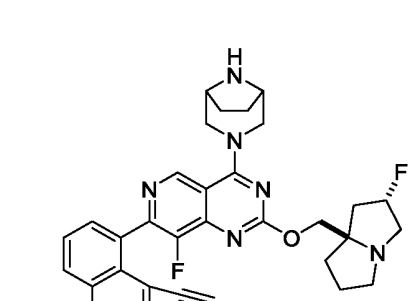
,

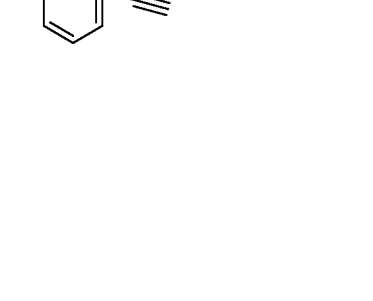
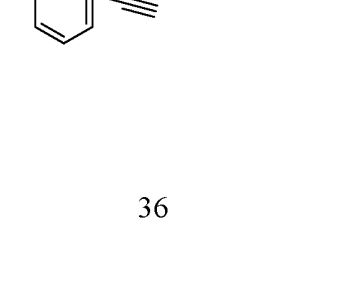
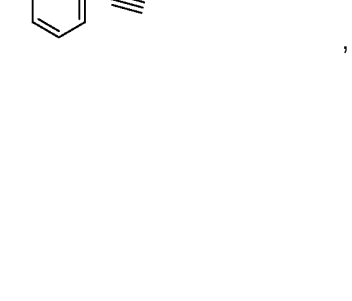
,

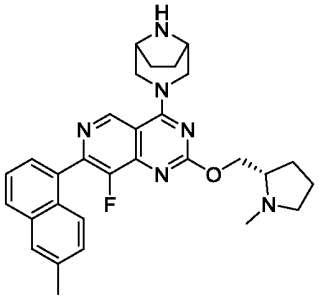
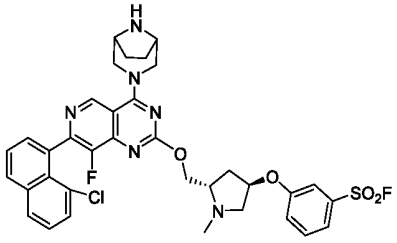
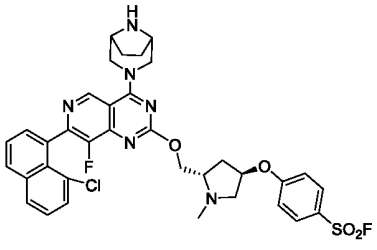
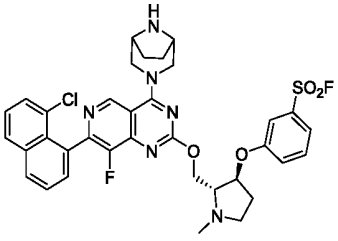
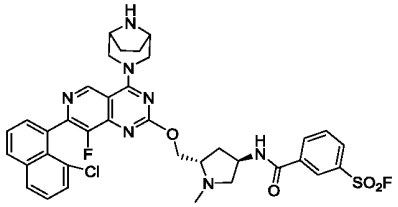
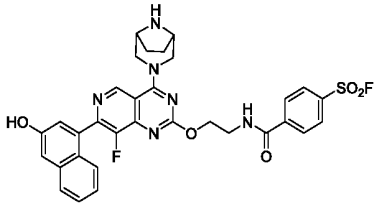
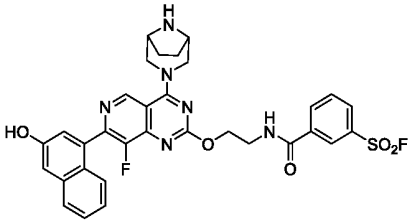
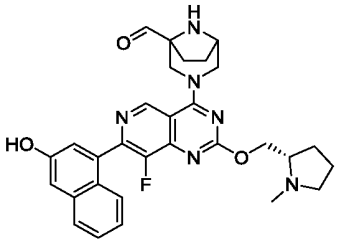
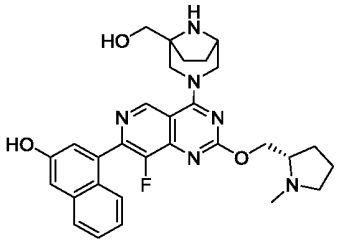
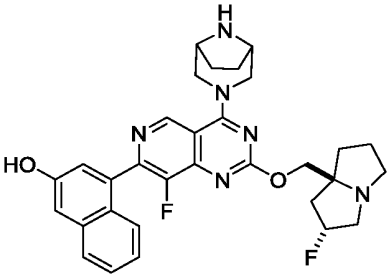
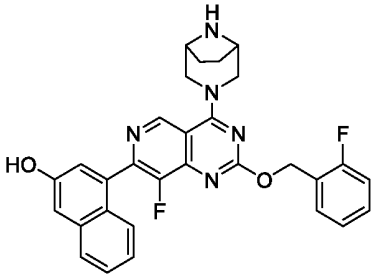
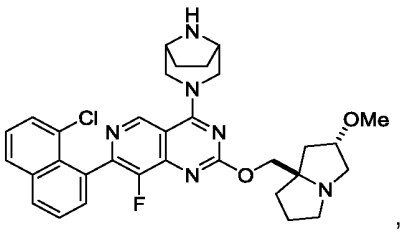
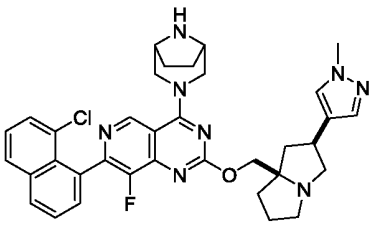
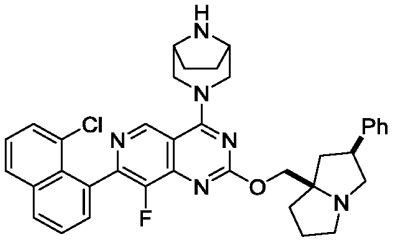
,

,

,

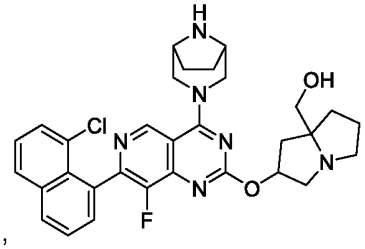
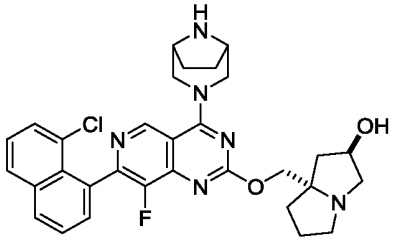
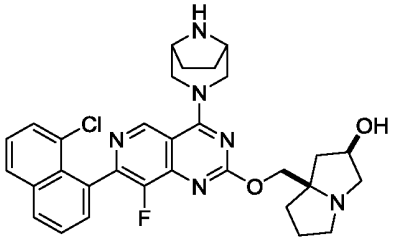
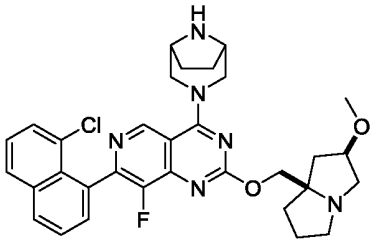
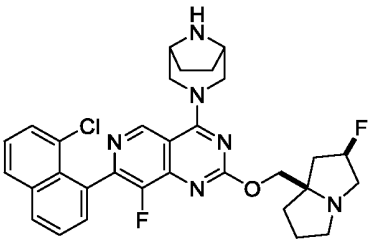
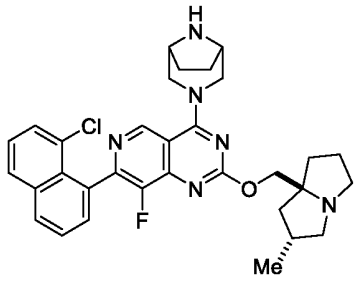
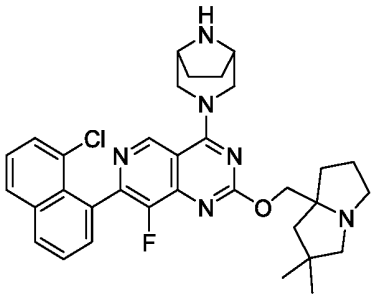
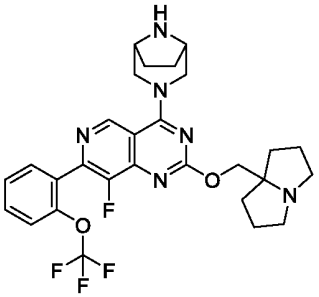
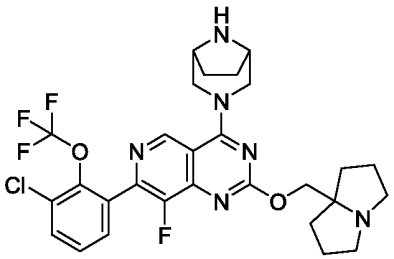
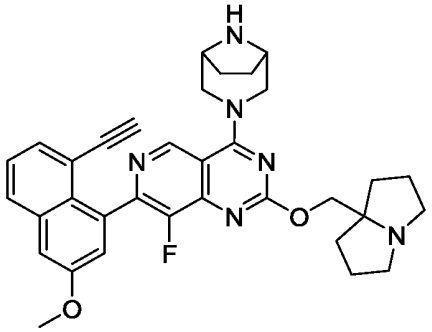
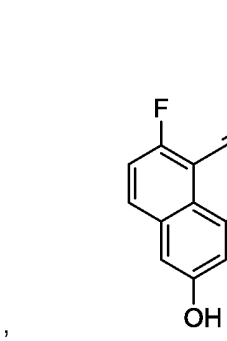
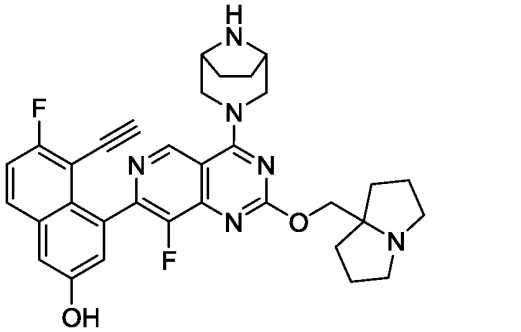
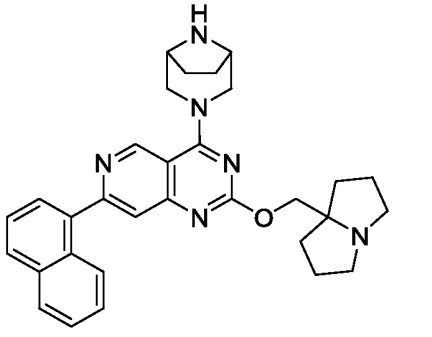
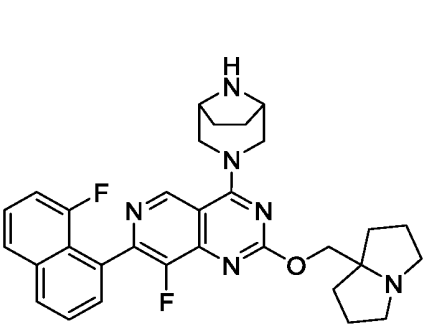

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

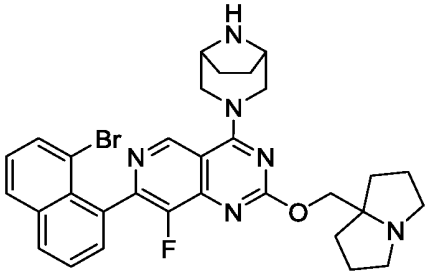
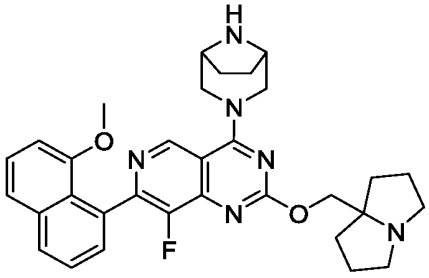
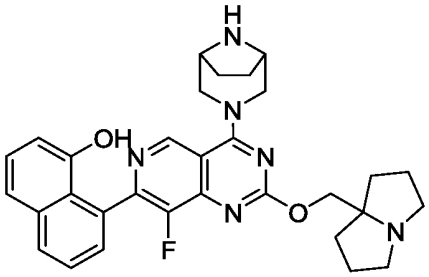
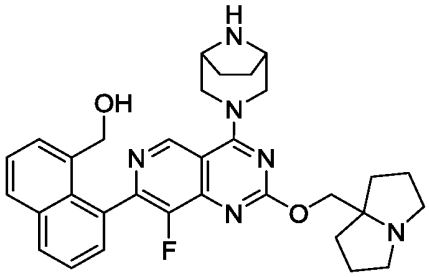
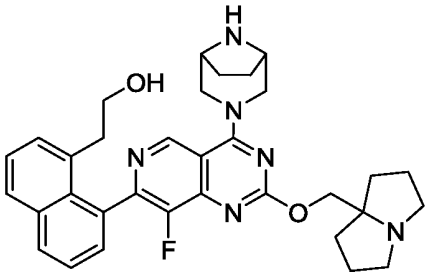
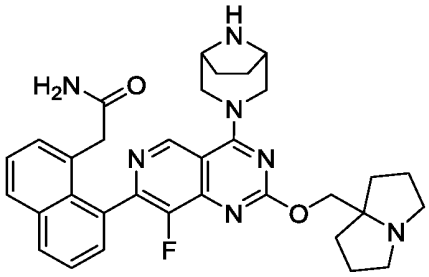
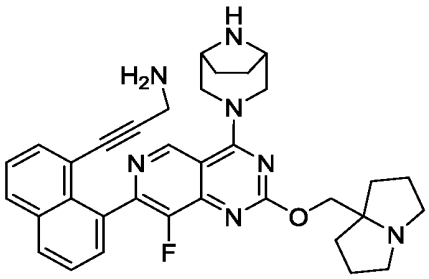
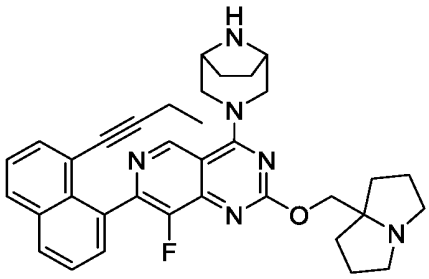
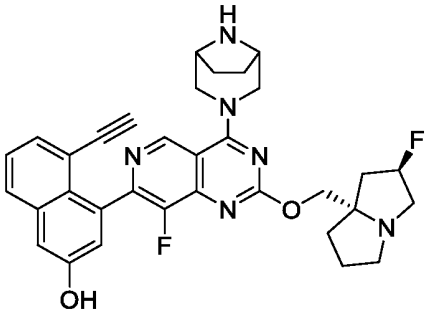
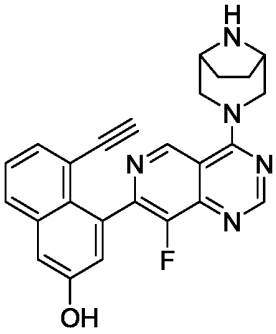
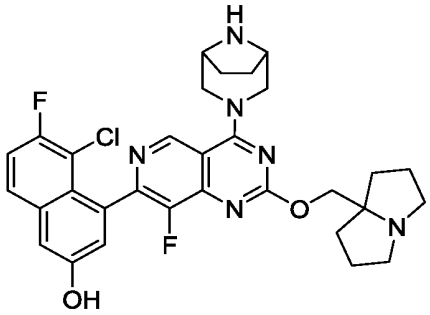
,

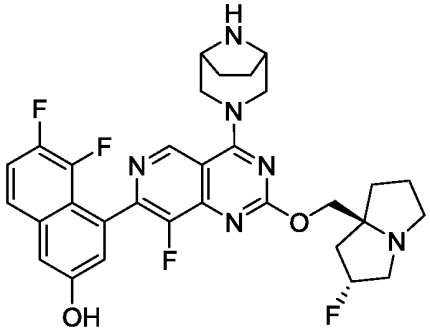
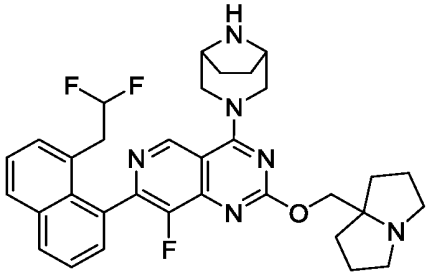
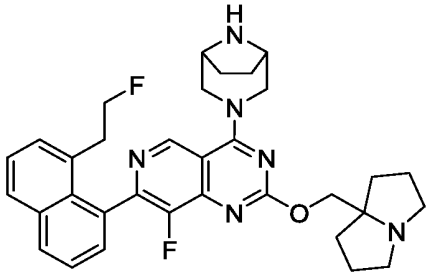
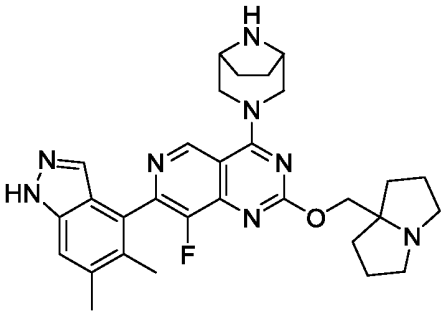
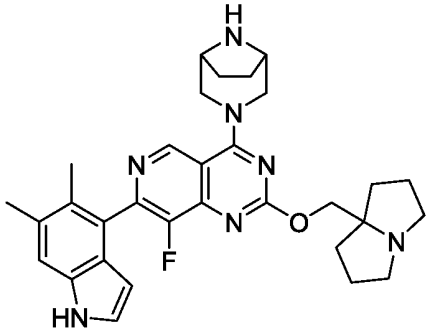
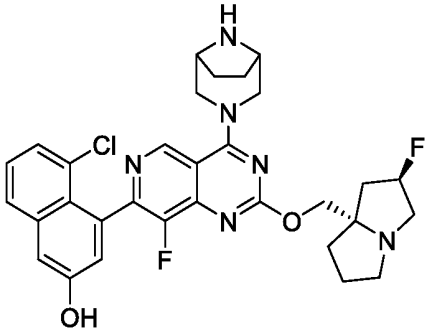
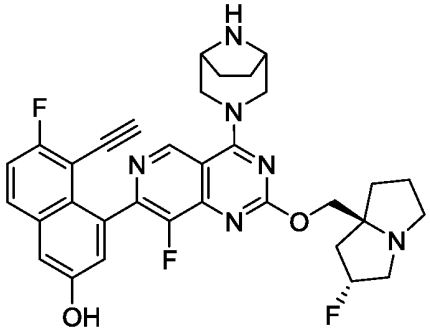
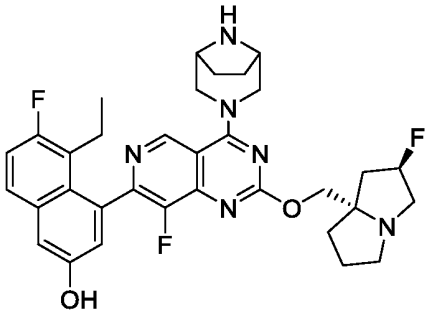
,

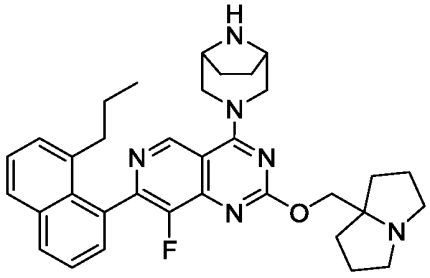
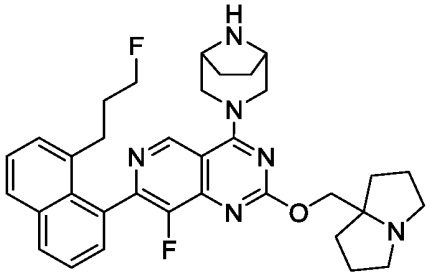
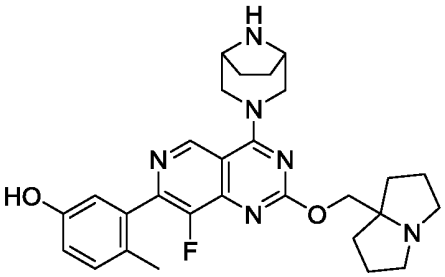
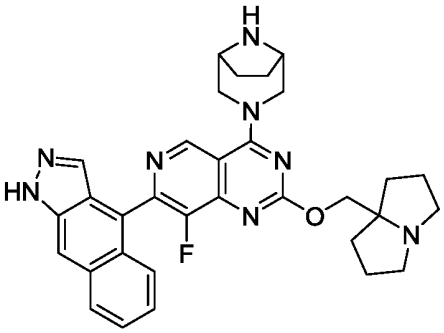
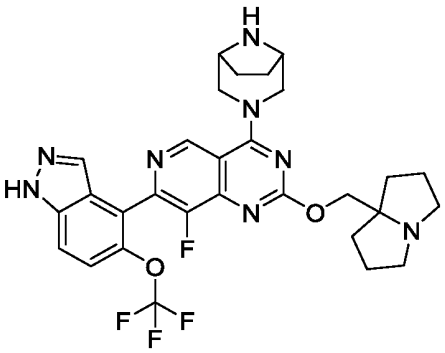
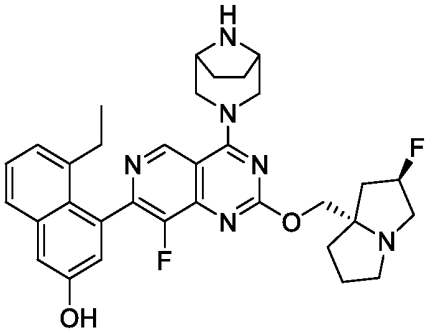
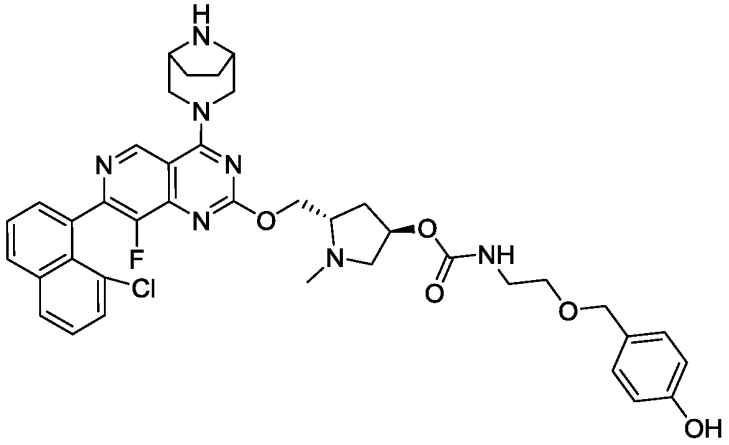
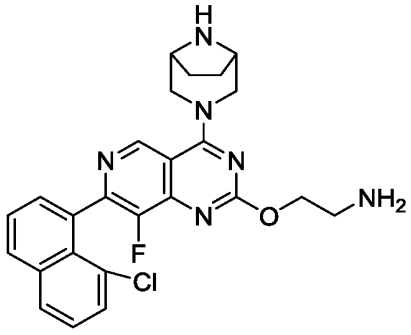

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

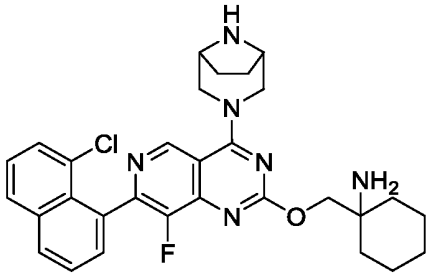
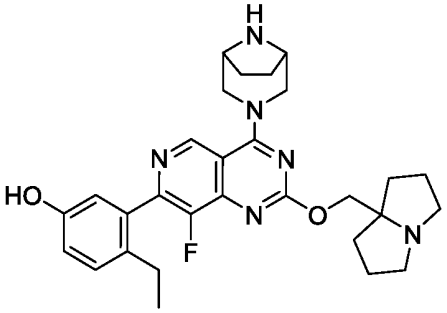
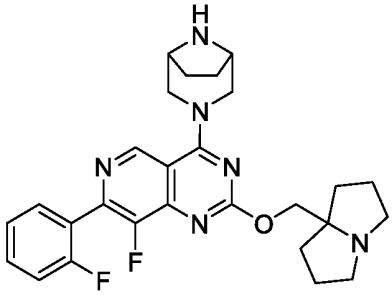
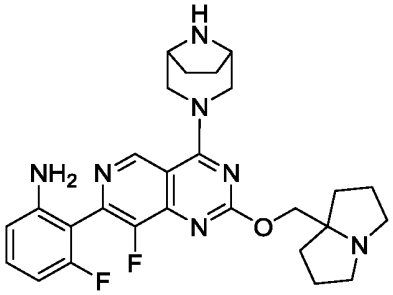
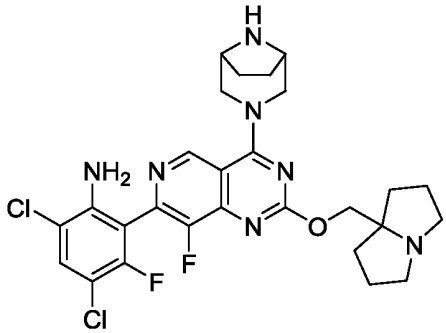
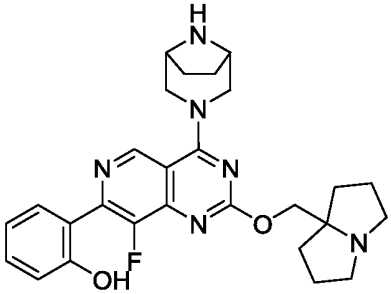
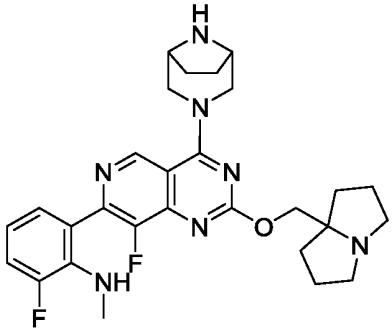
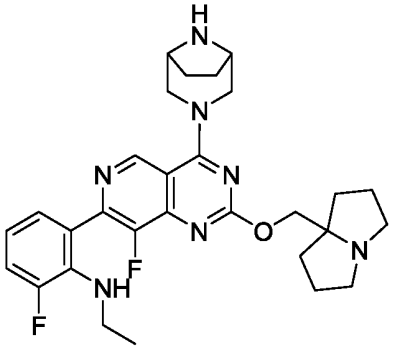
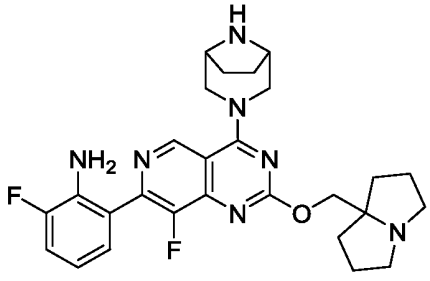
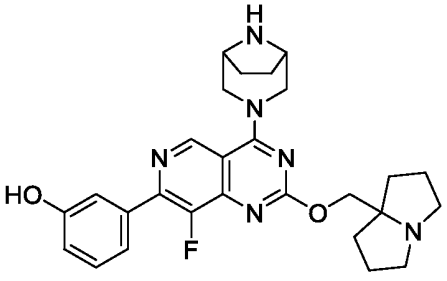
,

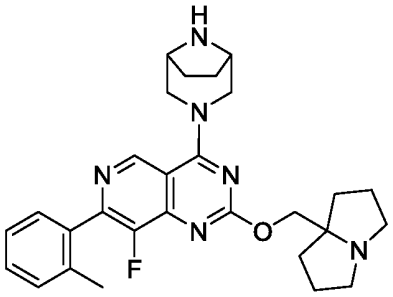
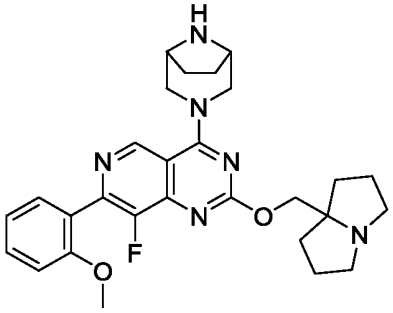
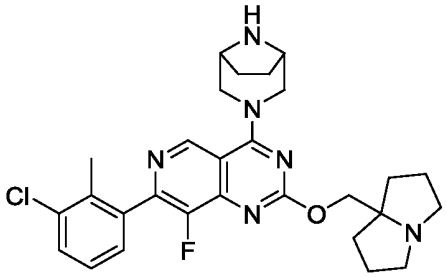
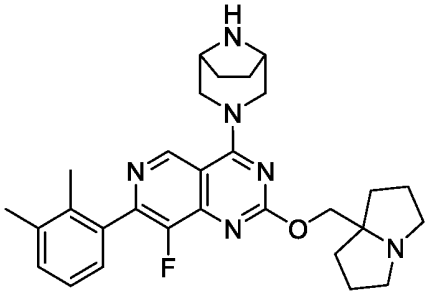
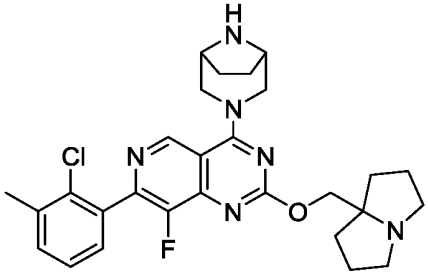
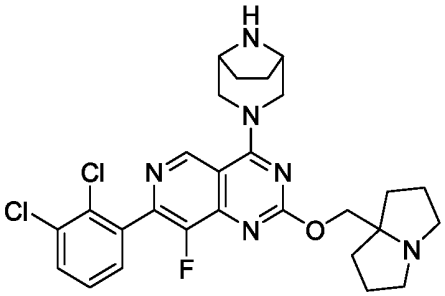
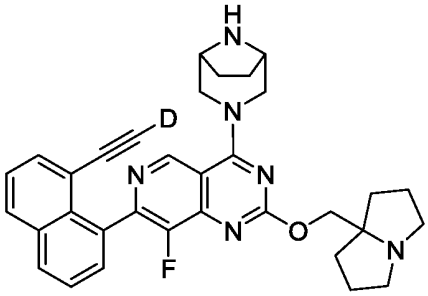
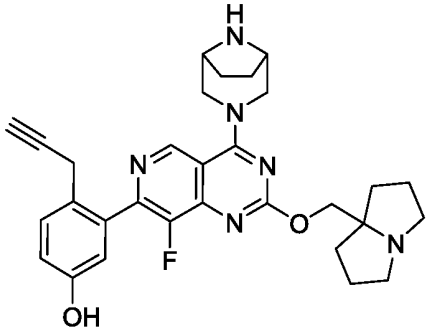
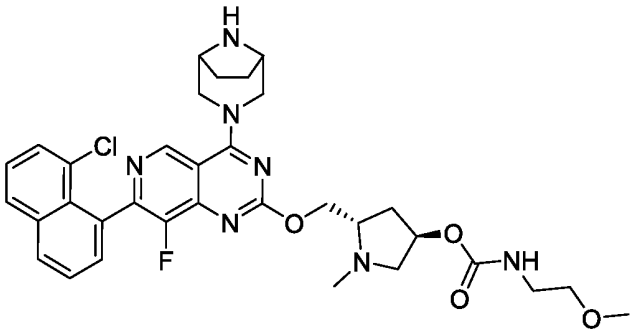
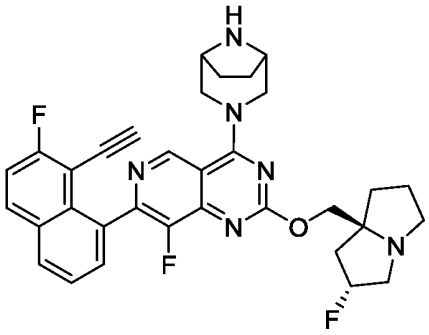
,

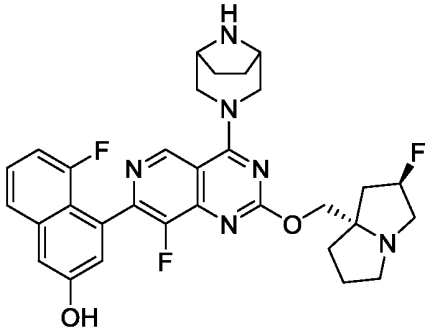
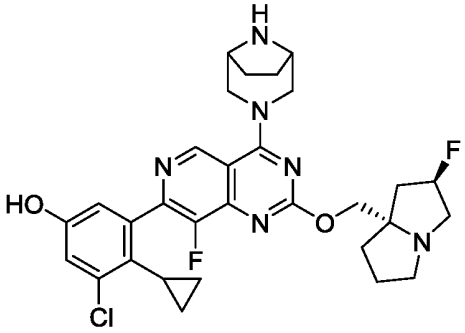
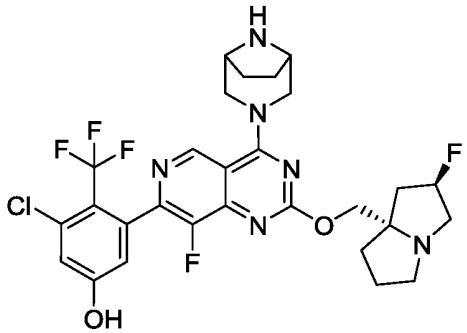
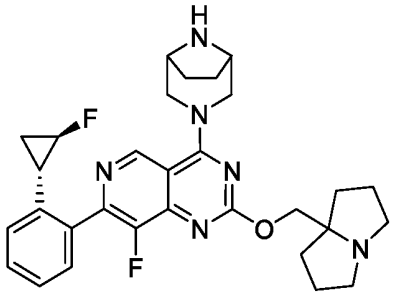
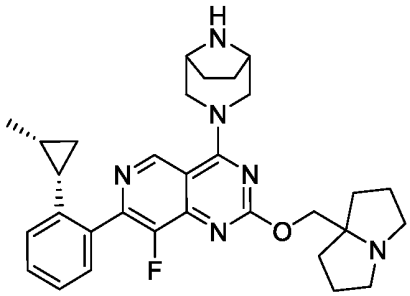
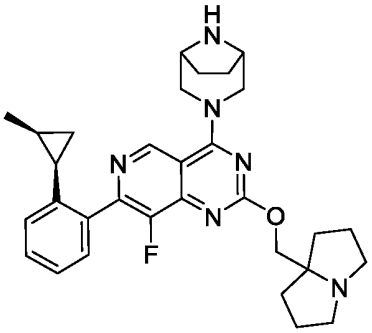
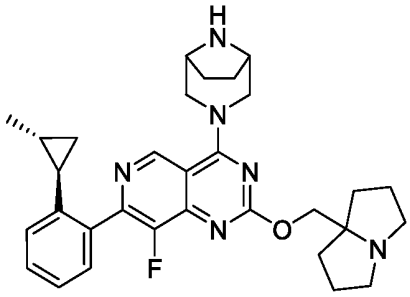
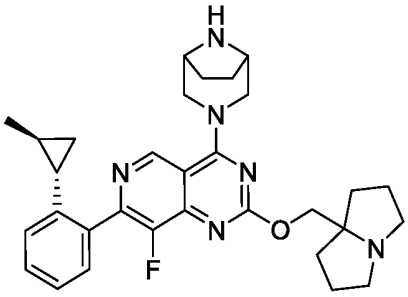

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

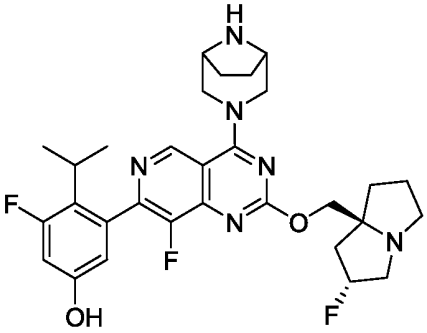
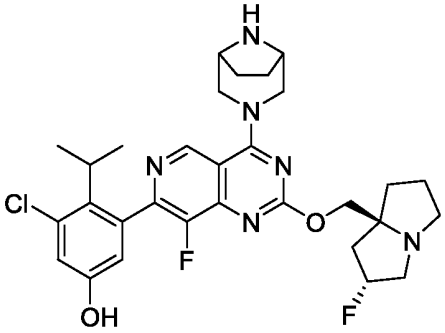
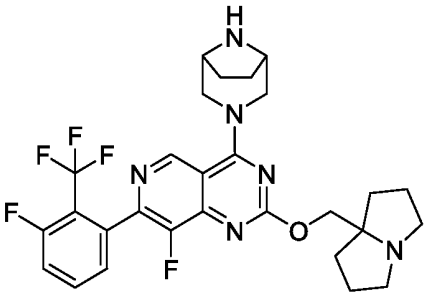
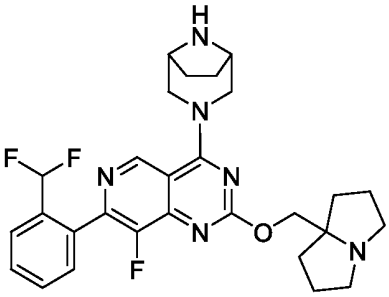
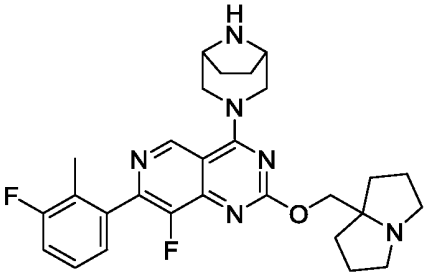
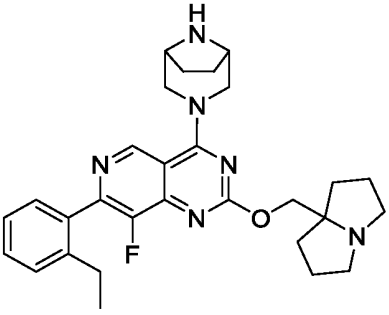
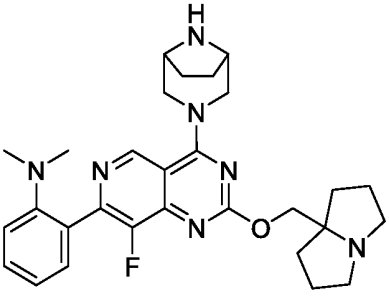
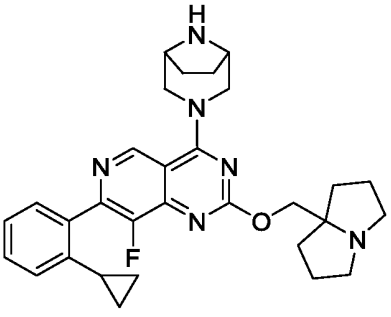
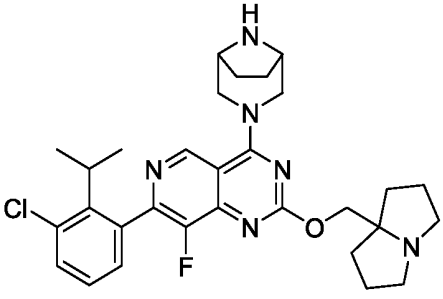
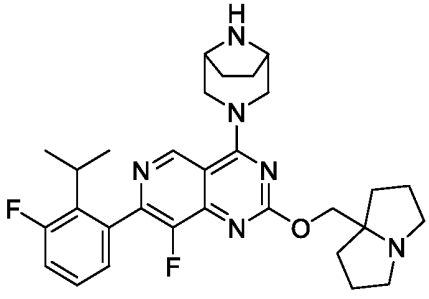

,

,

,

,

,

,

,

,

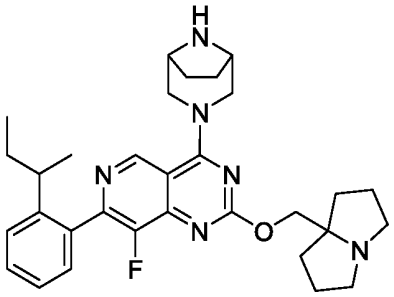
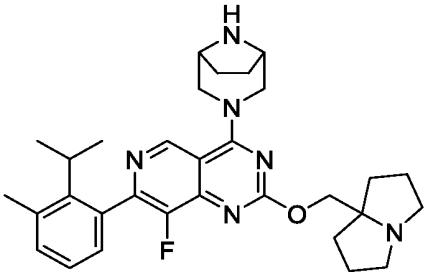
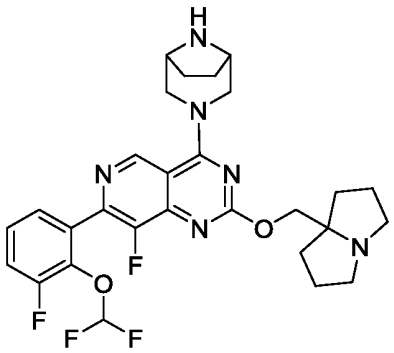
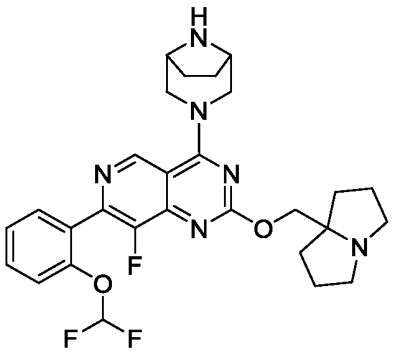
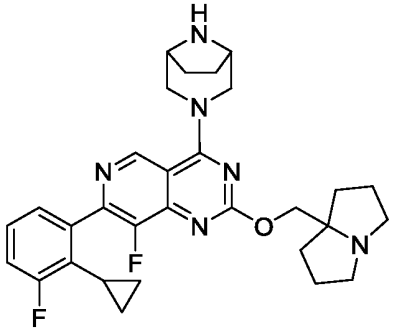
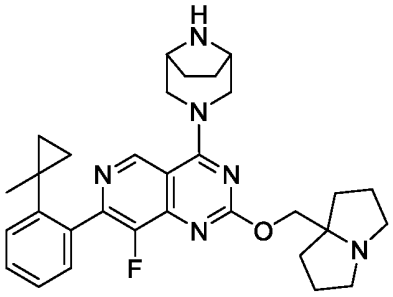
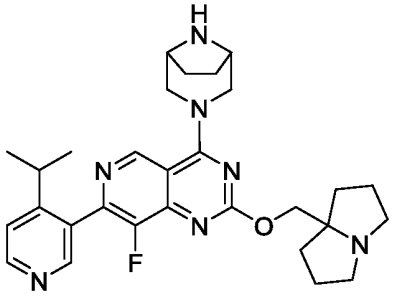
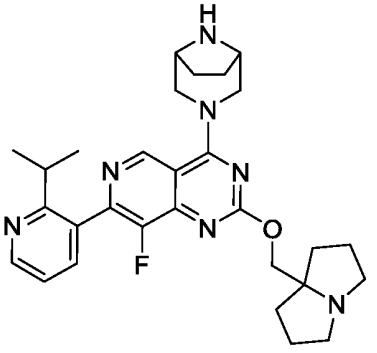

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5


,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

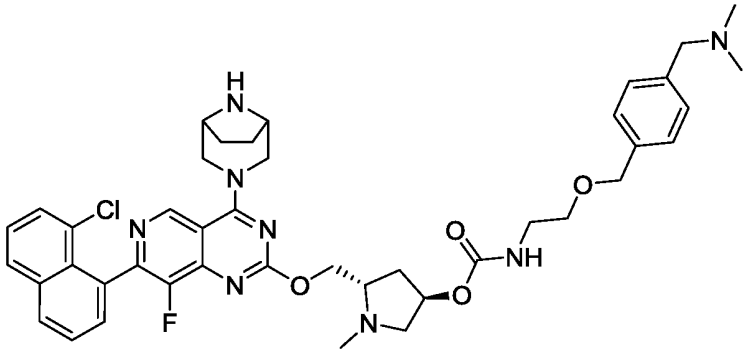
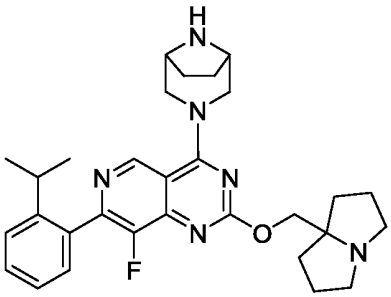
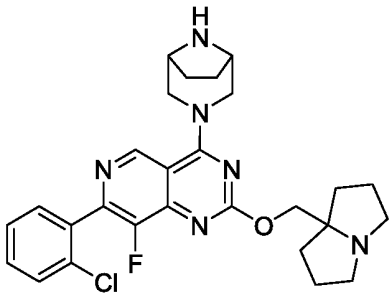
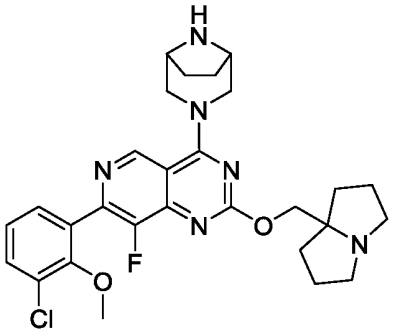
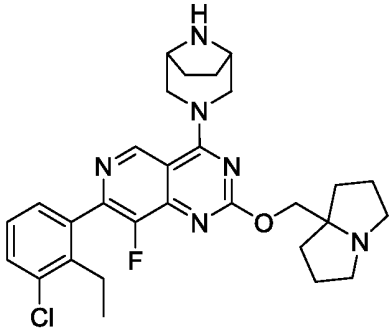
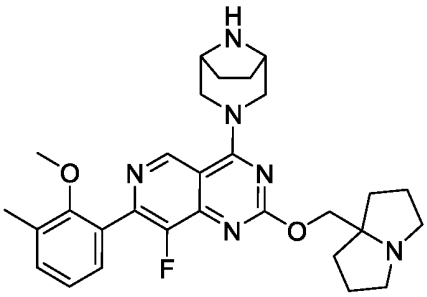
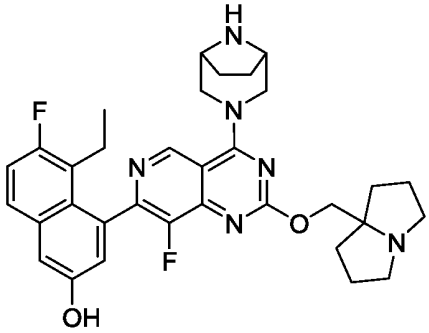

,

,

,

,

,

,

,

,

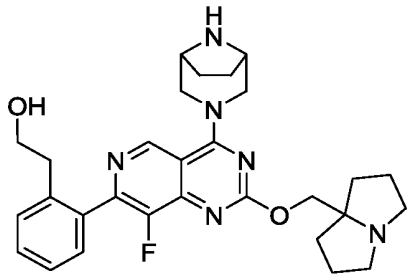

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

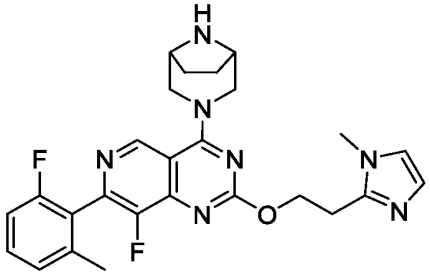
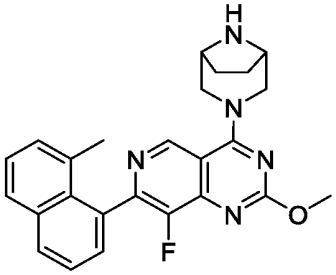
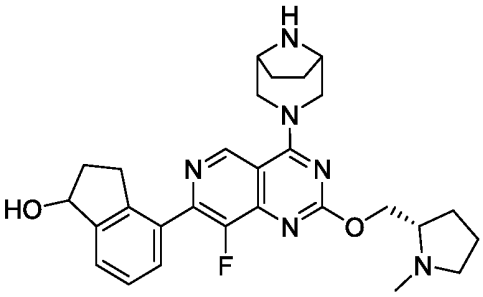
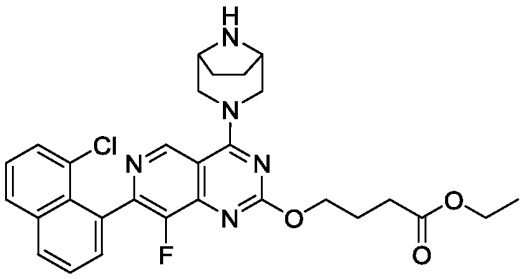
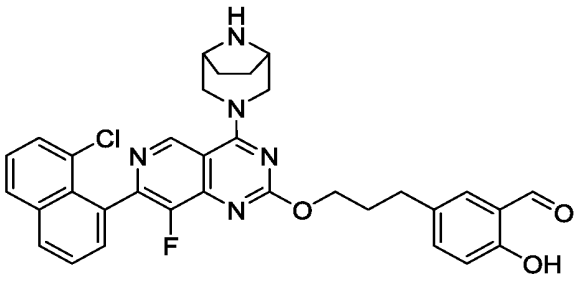
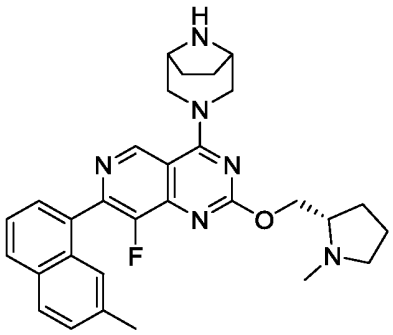
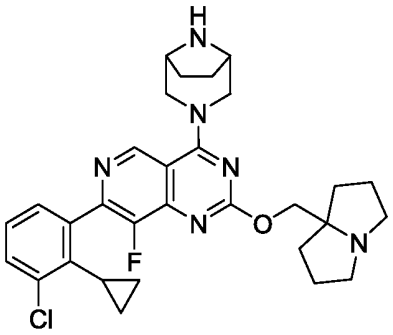
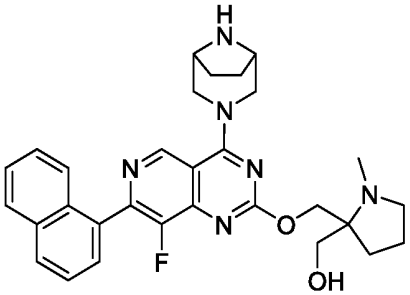
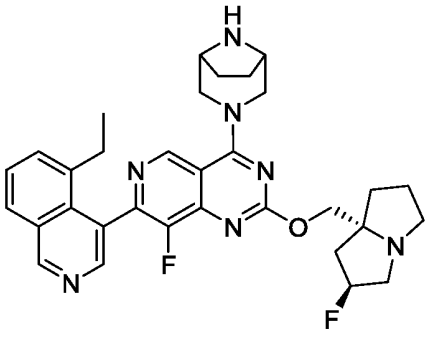
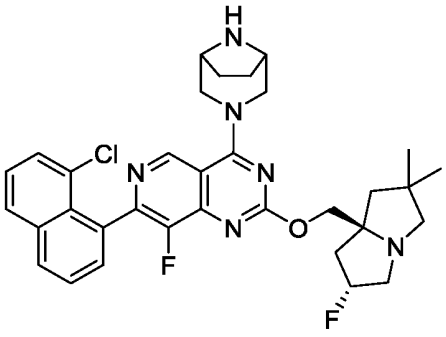
,

,

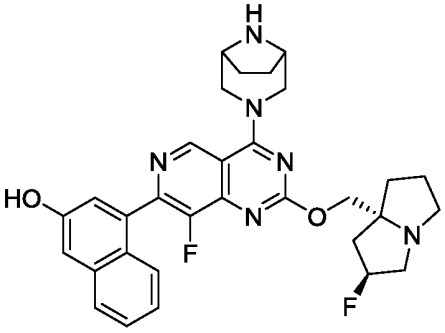
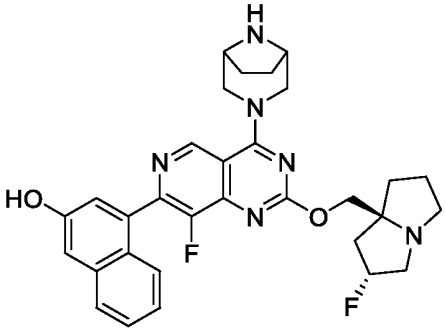
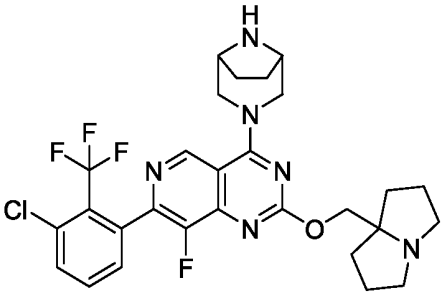
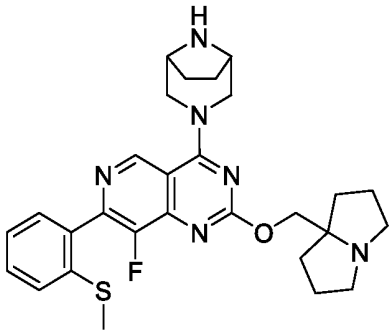
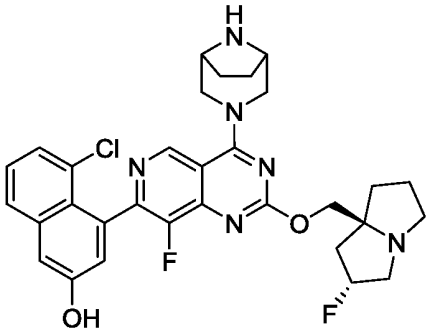
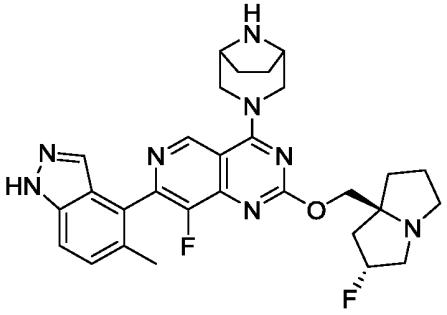
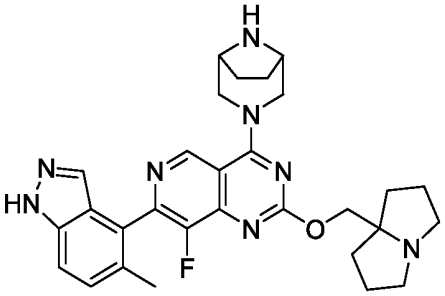
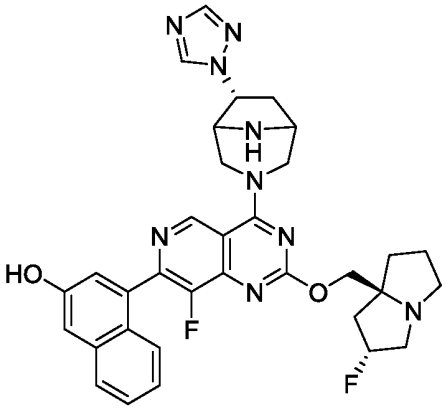
,

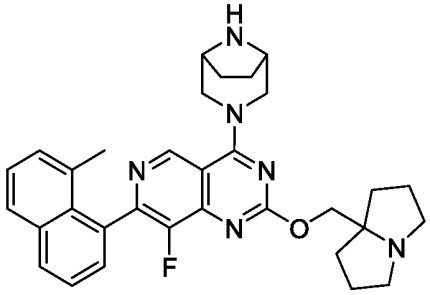
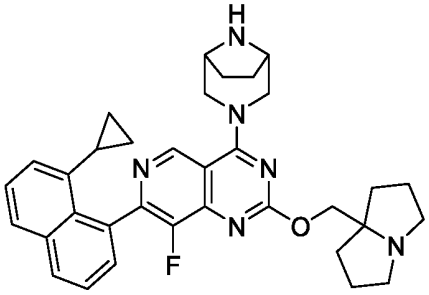
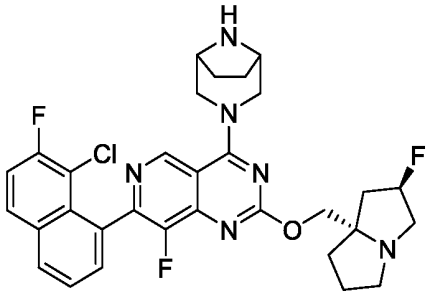
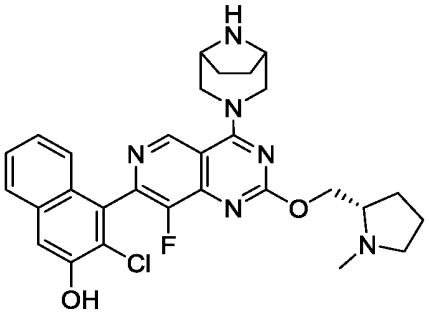
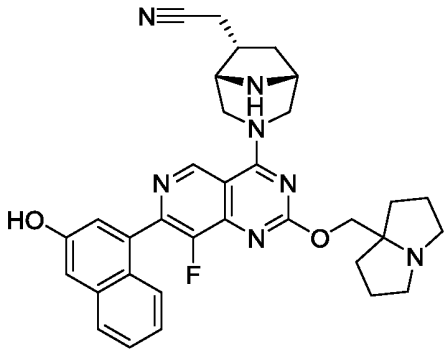
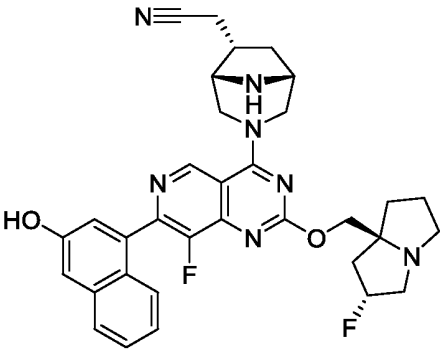
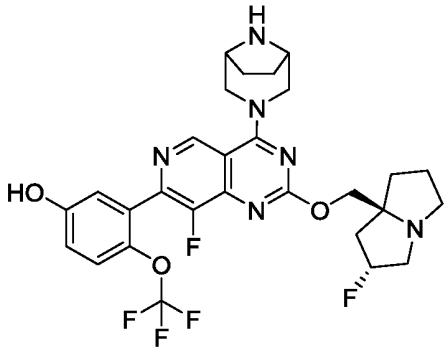
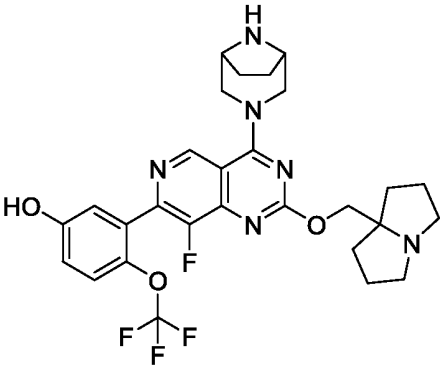
,

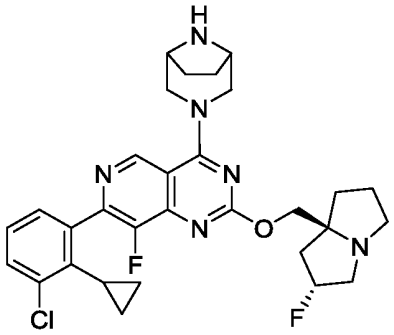
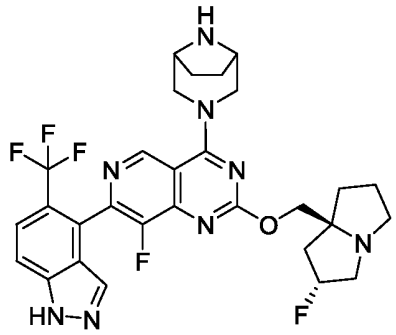
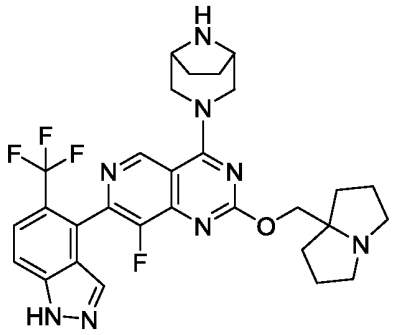
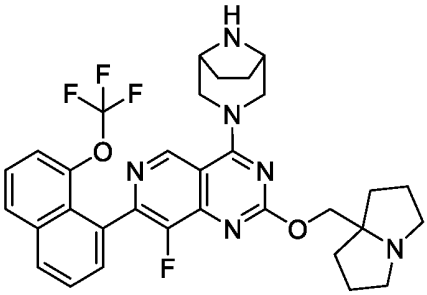
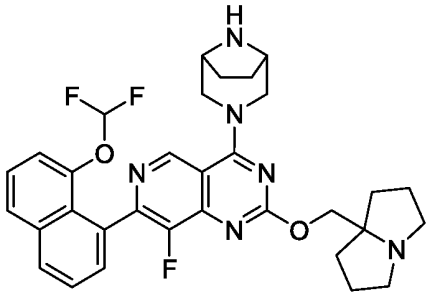
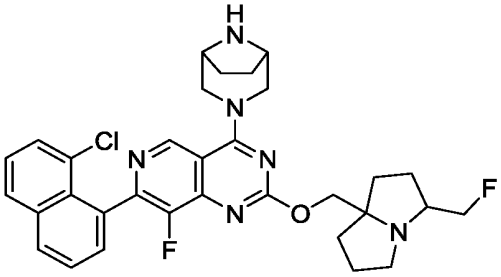
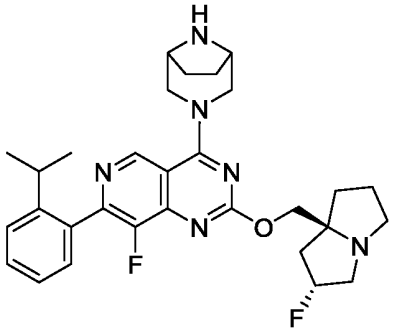
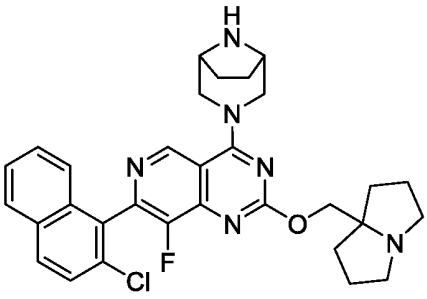
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

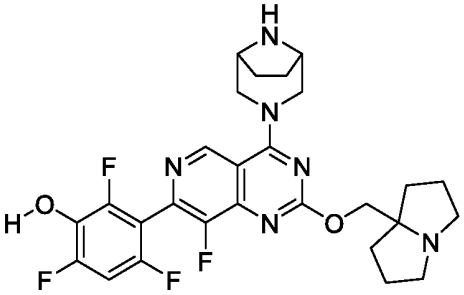
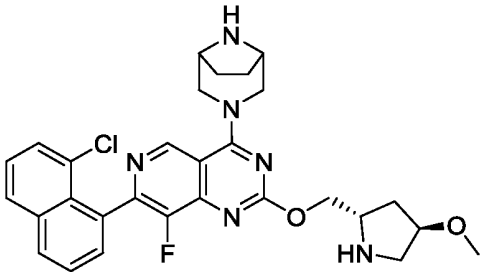
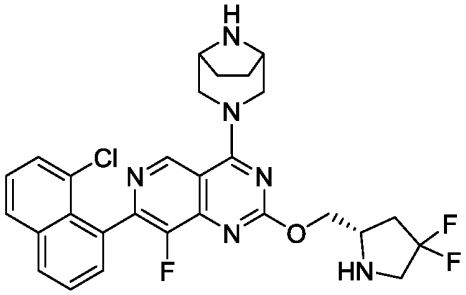
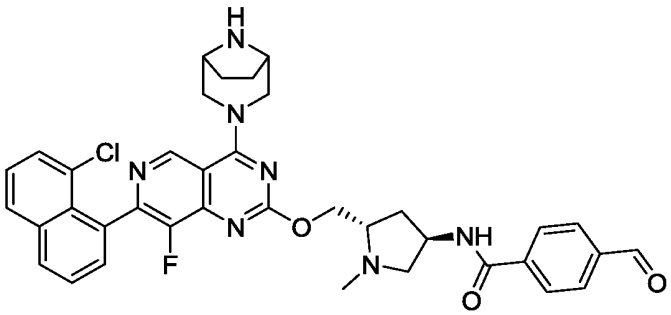
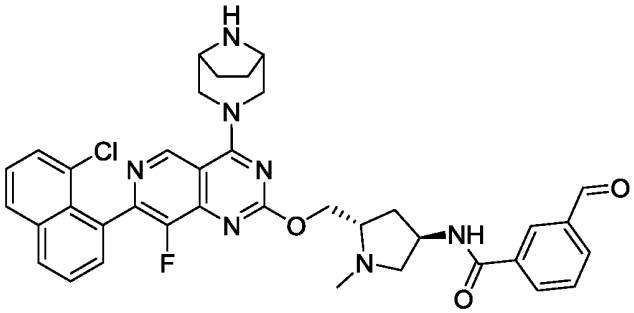
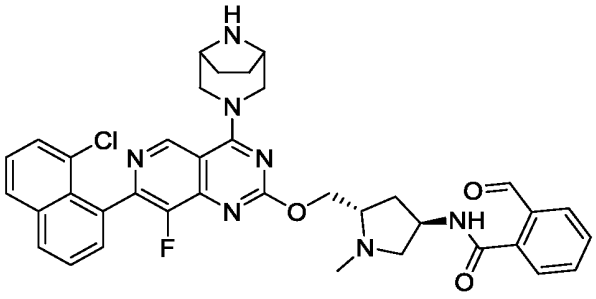
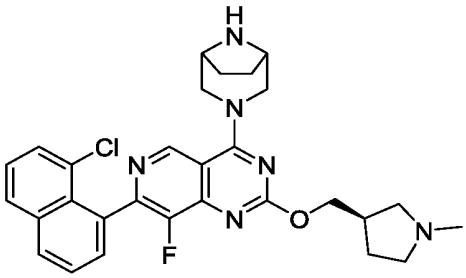
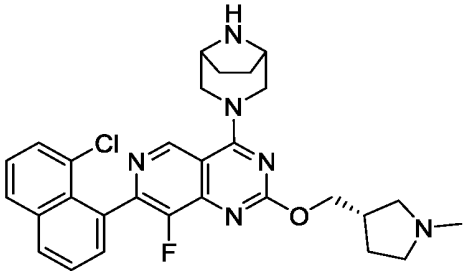
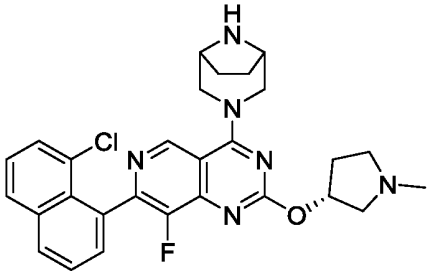

,

,

,

,

,

,

,

,

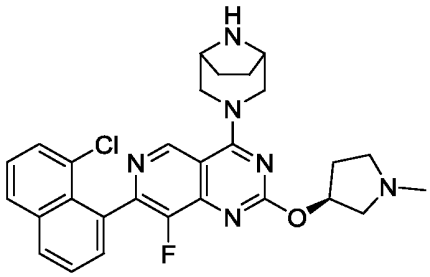
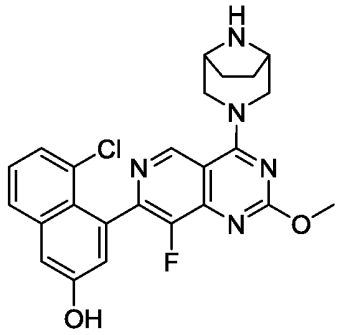
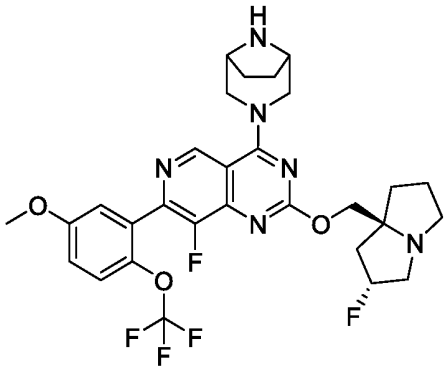
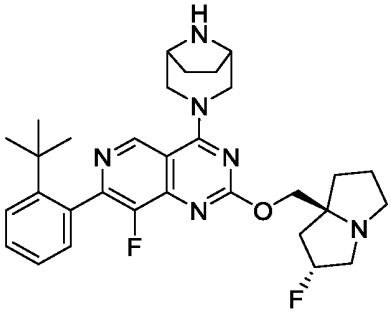
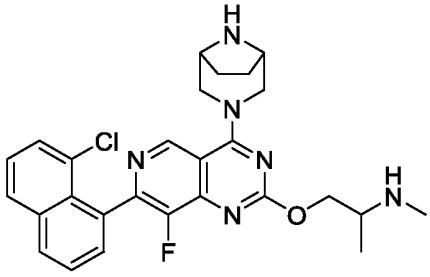
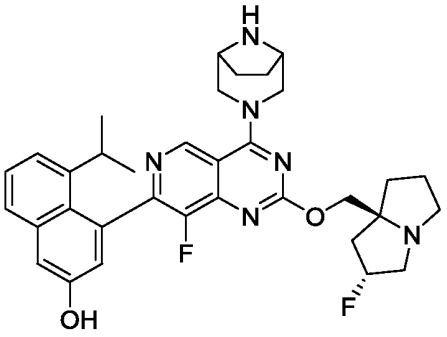
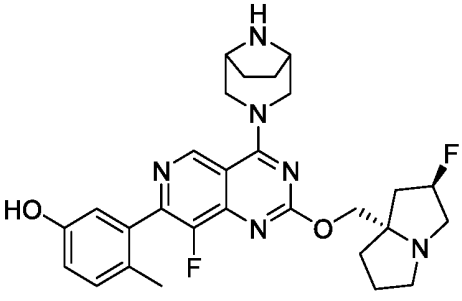
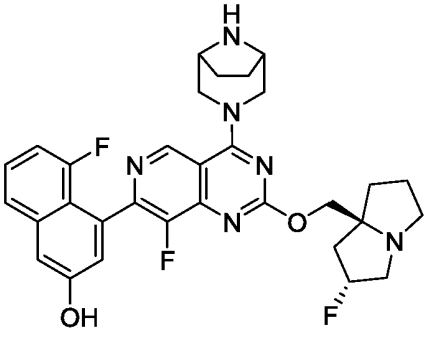

,

,

,

,

,

,

,

,

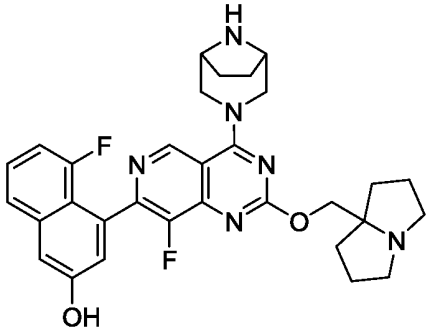
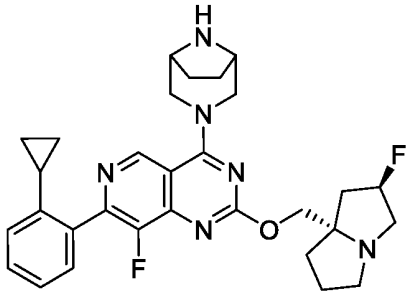
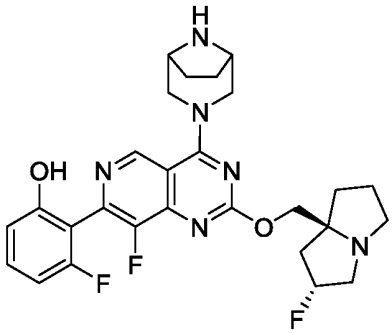
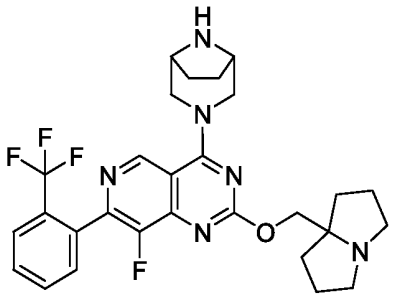
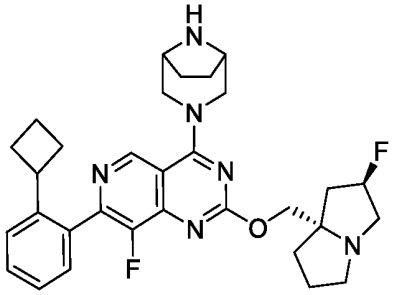
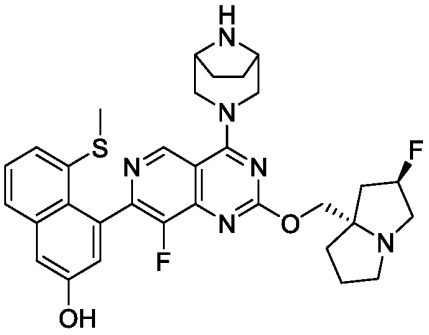
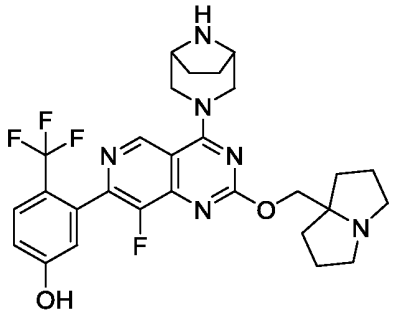
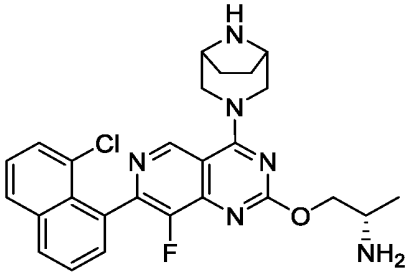

,

,

,

,

,

,

,

,

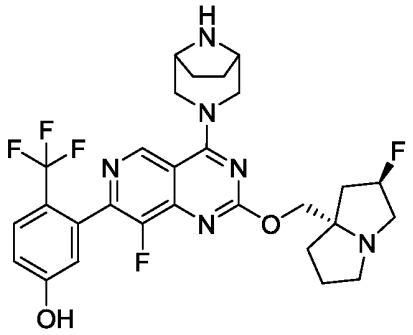
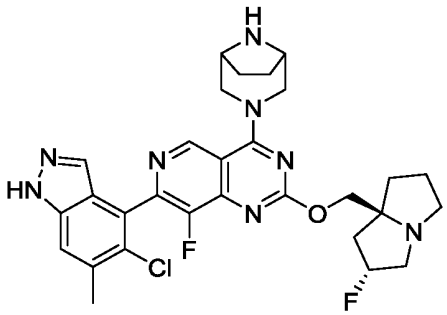
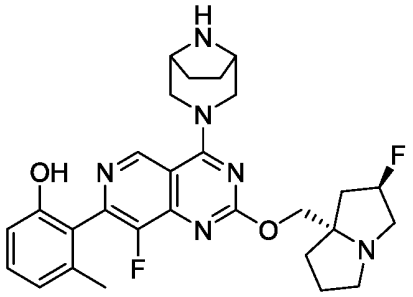
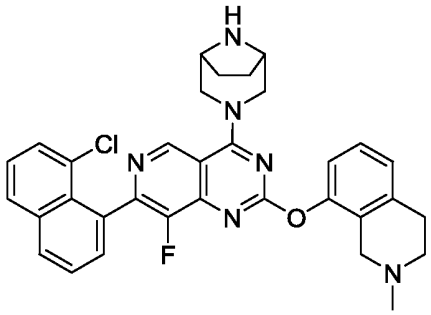
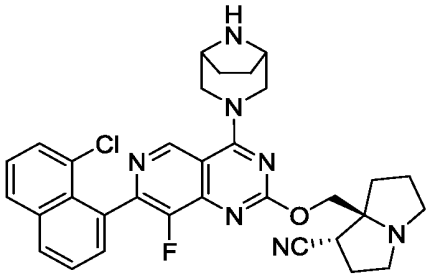
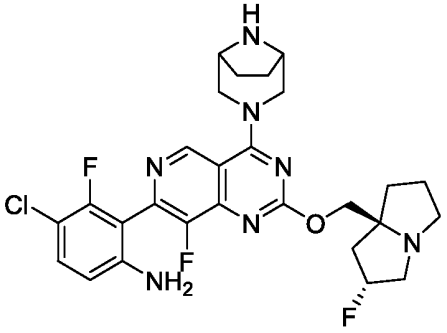
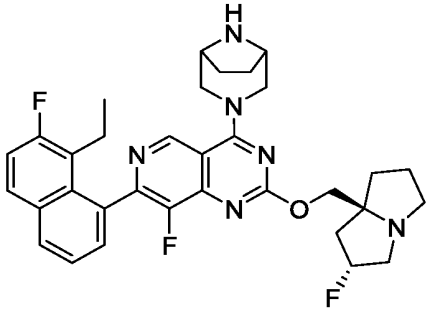
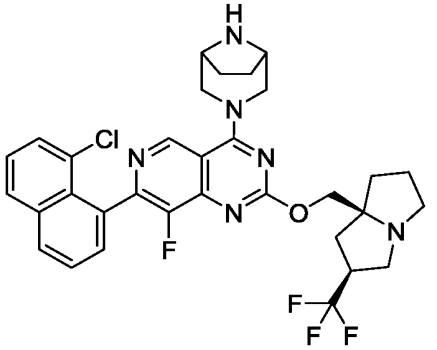
,

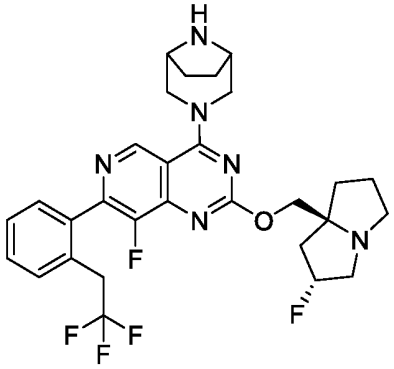
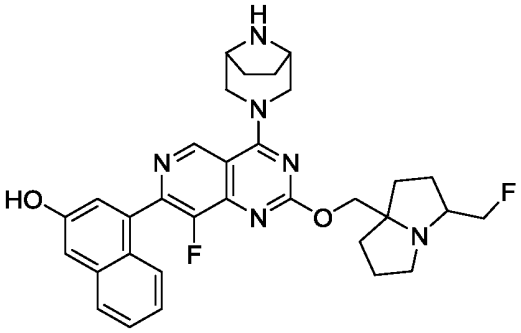
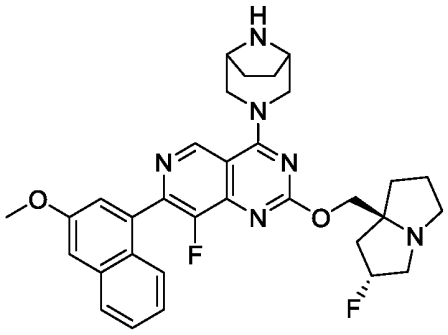
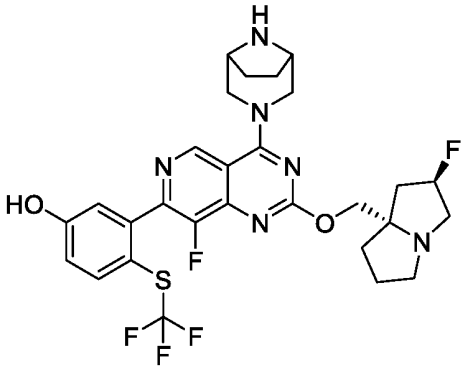
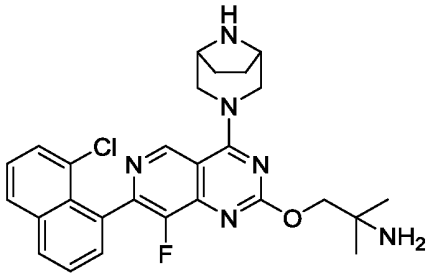
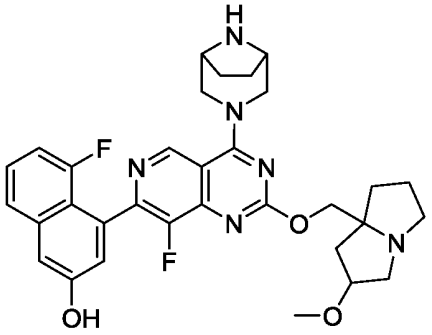
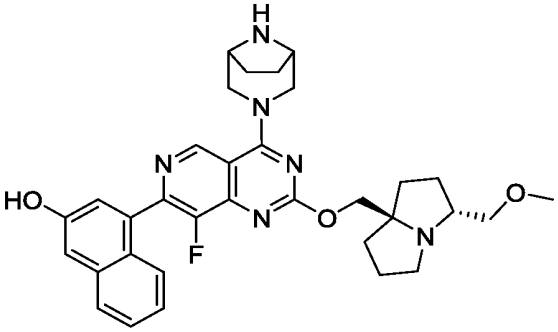
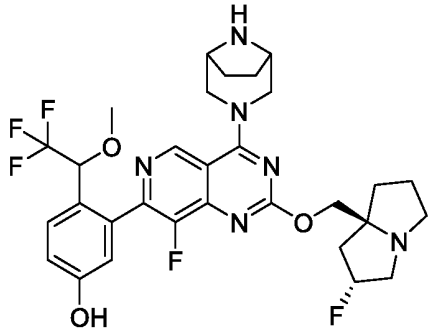
,

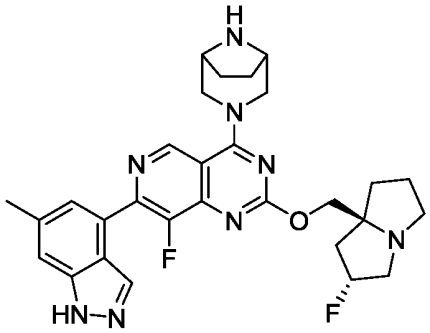
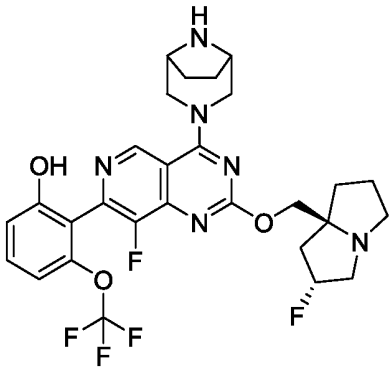
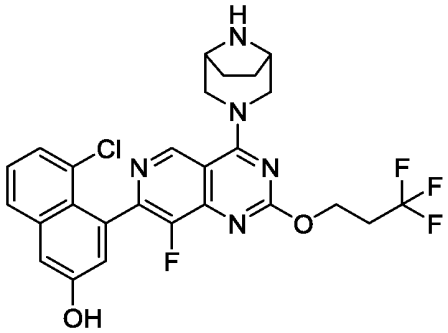
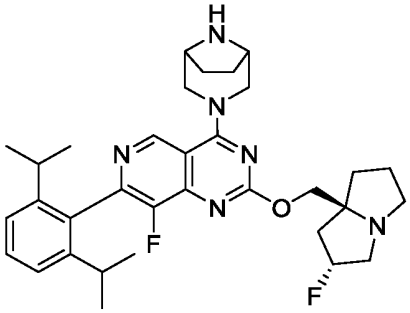
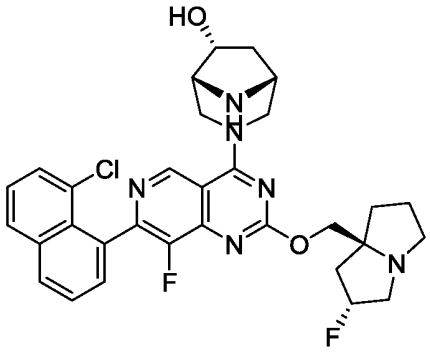
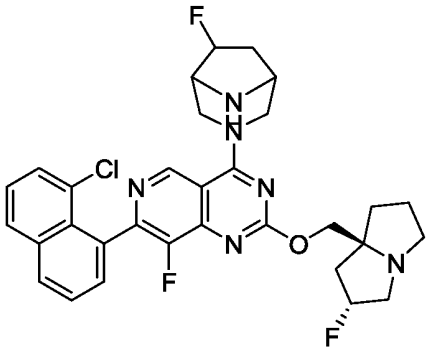
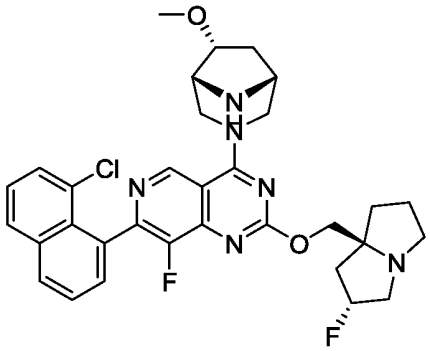
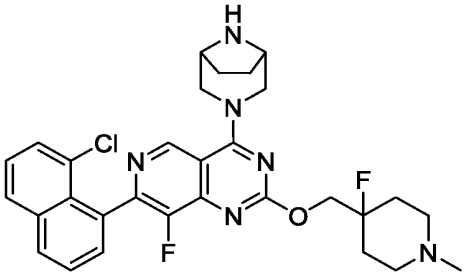

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

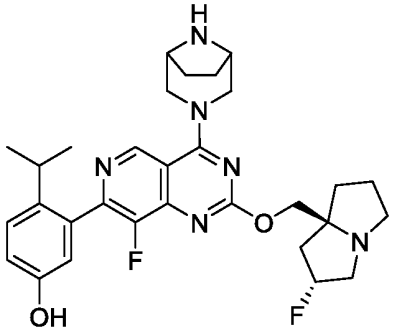
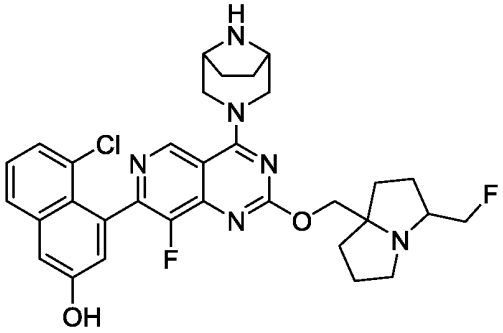
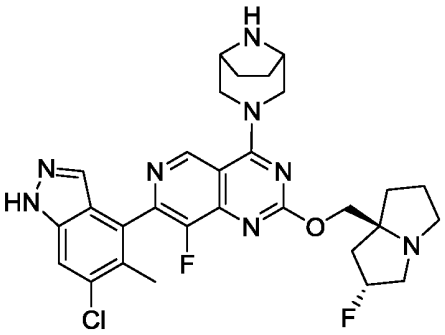
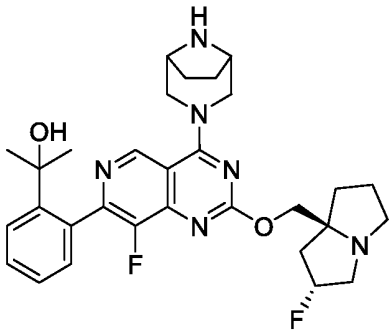
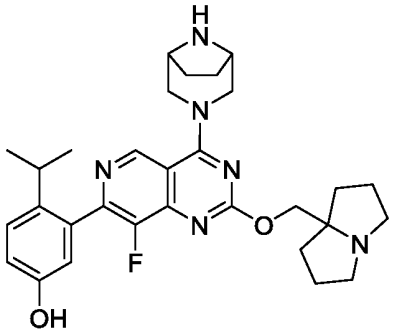
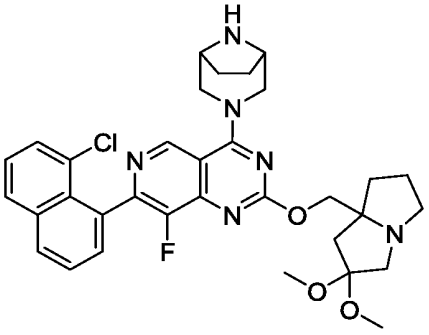
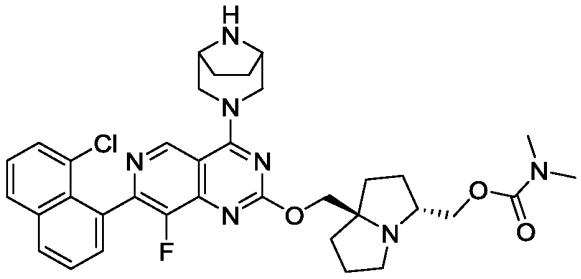
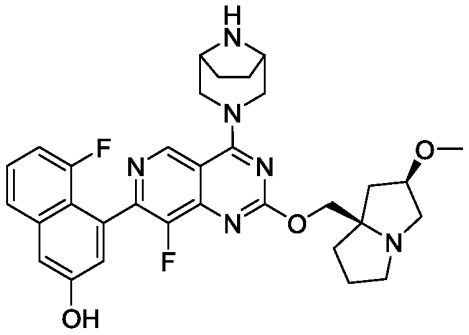

,

,

,

,

,

,

,

,

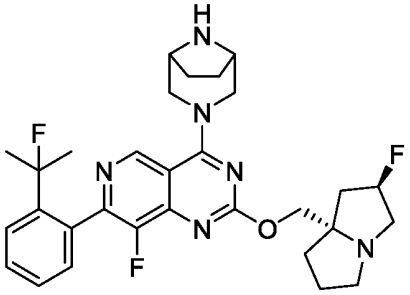
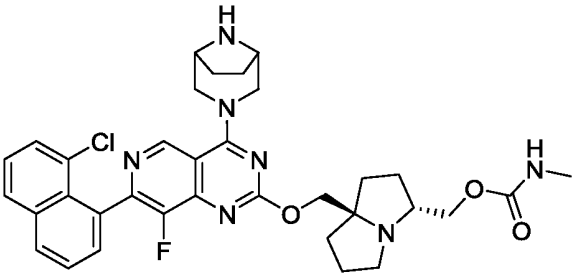
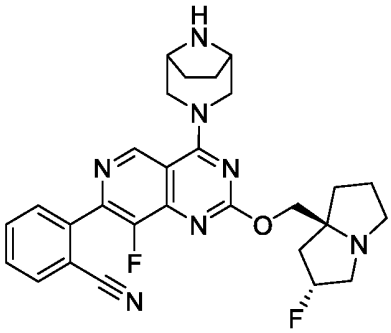

,

,

,

,

,

,

,

,

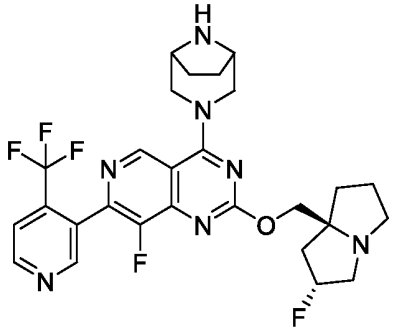
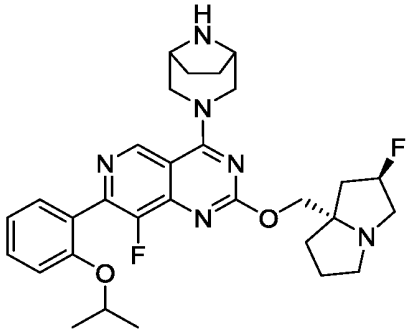
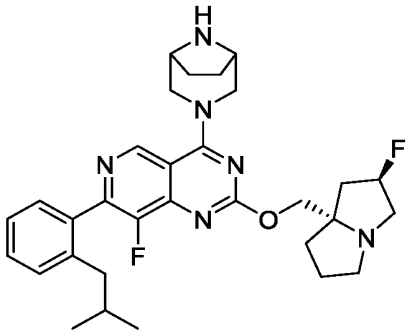

,

,

,

,

,

,

,

,

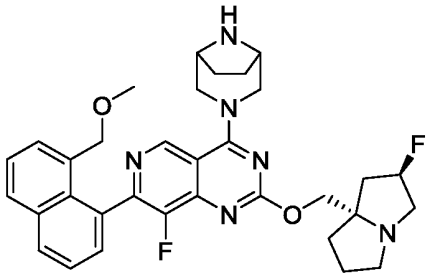
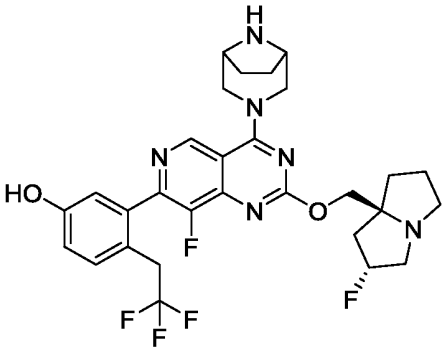
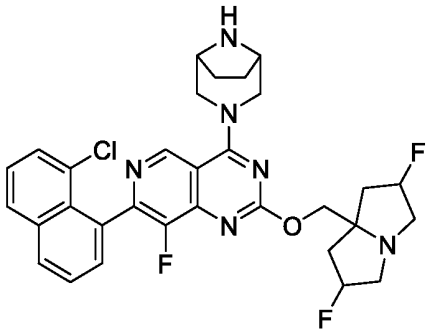
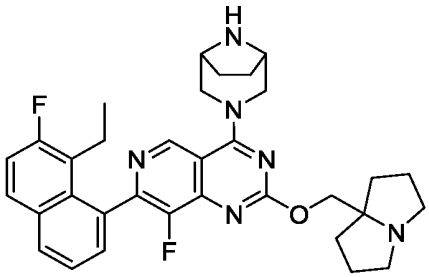
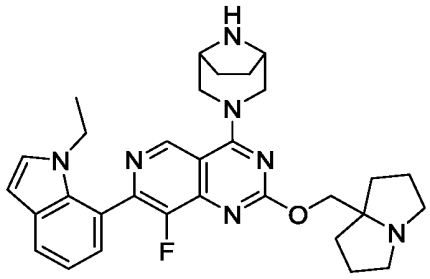
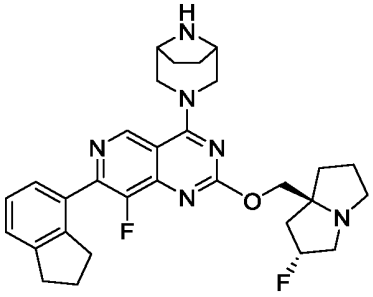
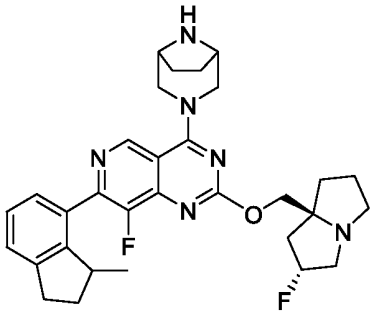
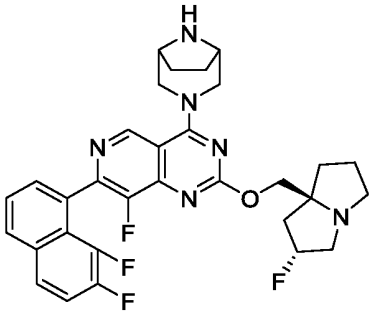

,

,

,

,

,

,

,

.


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

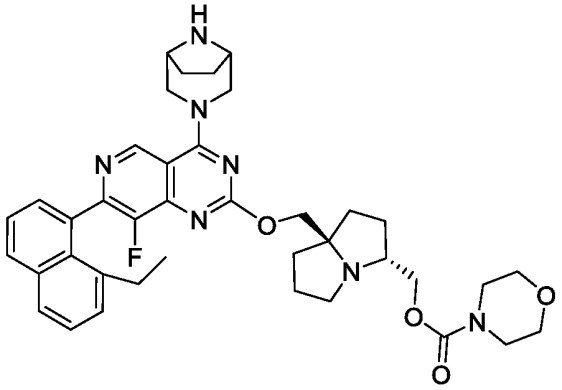
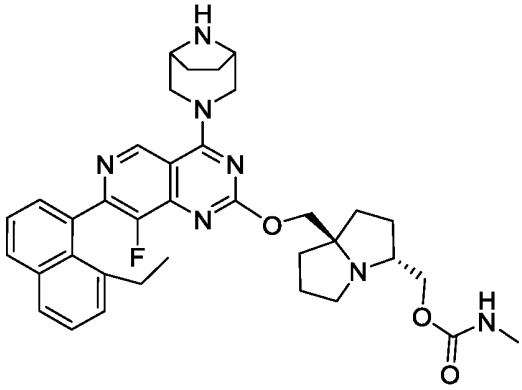
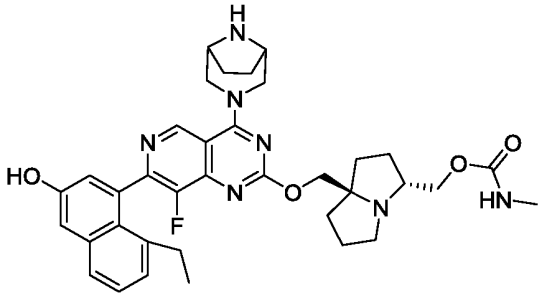
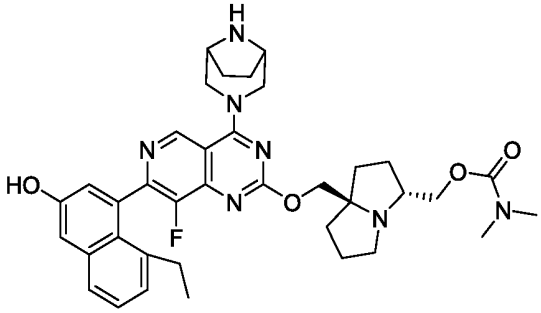
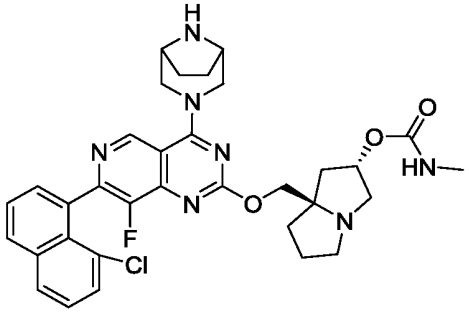
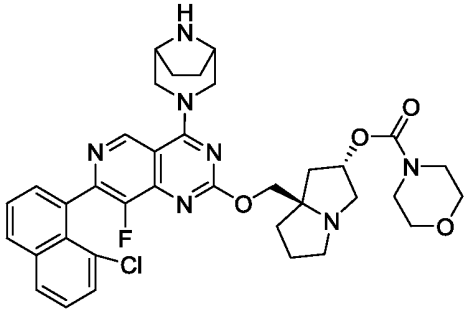
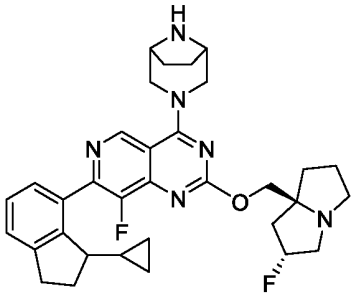
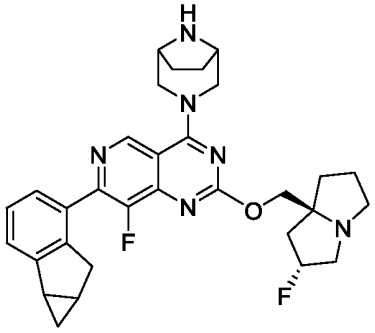

,

,

,

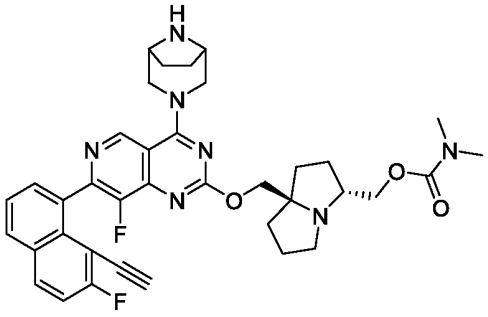
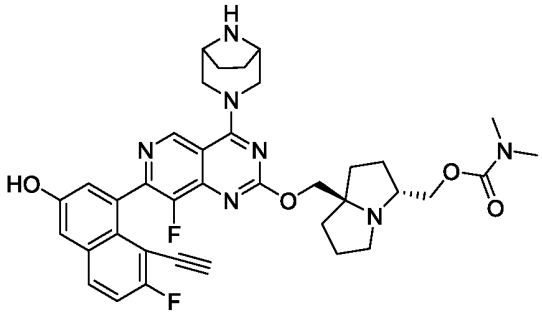
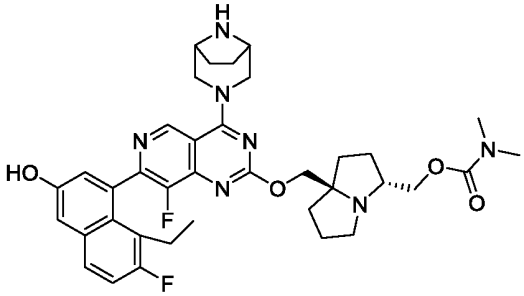

,

,

,

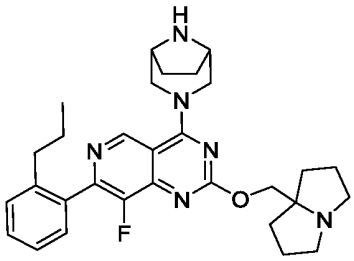
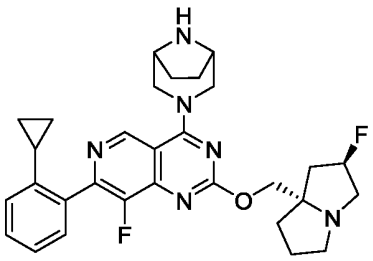
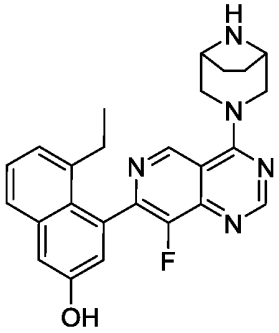
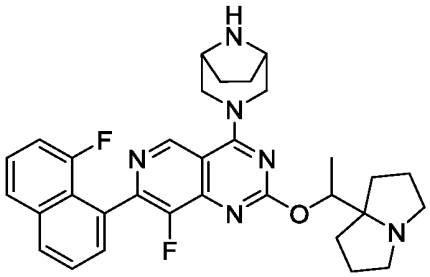
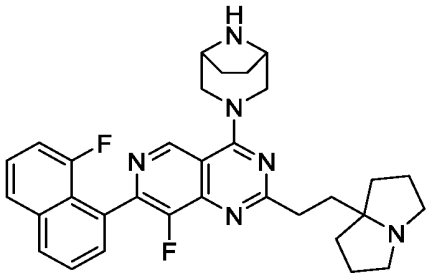
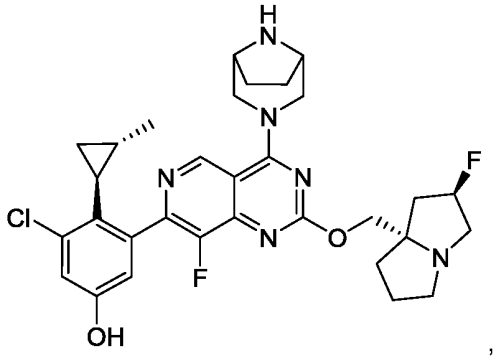
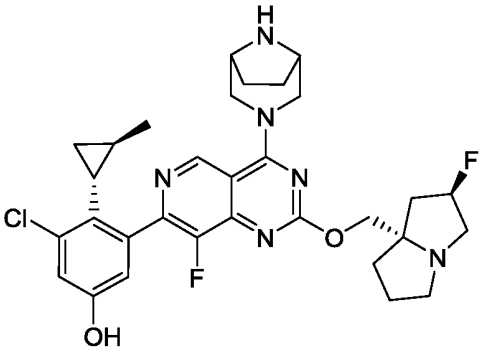

,

,

,

,

,

,

,

,

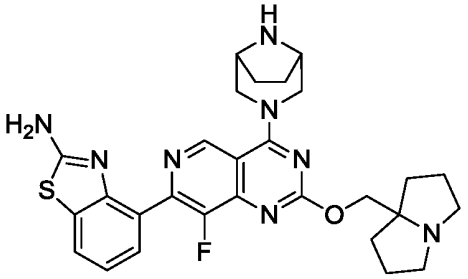
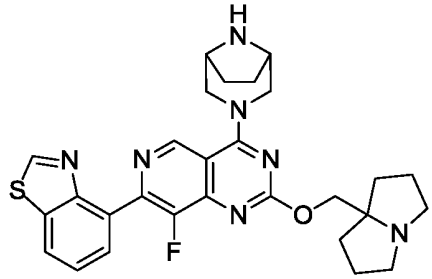
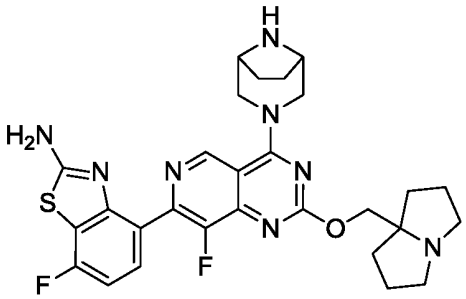
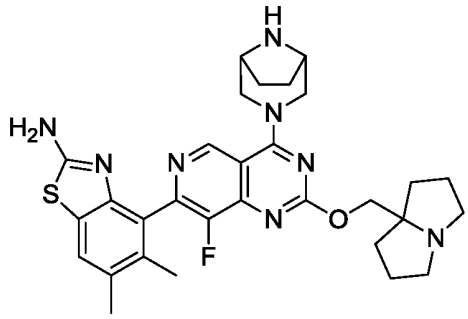
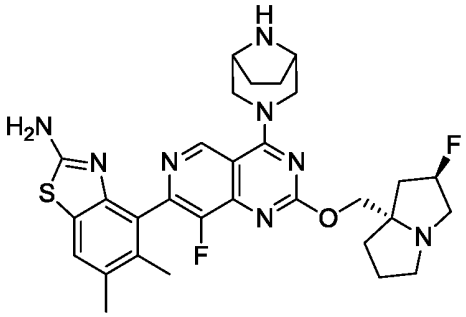
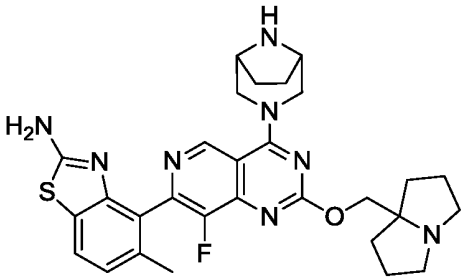
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

или


[0168] и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте реализации соединения формулы (I) включают бис-гидрохлоридные, трис-гидрохлоридные, трифторацетатные, бис-трифторацетатные и трис-трифторацетатные соли вышеуказанных соединений. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть составлены в фармацевтические композиции.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0169] В другом аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор G12D KRas согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены в композицию любым способом, известным в данной области техники, и могут быть получены для

введения любым способом, включая, без ограничения, парентеральное, интраперитонеальное, интрадермальное, интракардиальное, интравентрикулярное, внутричерепное, интрацереброспинальное, интрасиновиальное, интратекальное введение, внутримышечную инъекцию, интравитреальную инъекцию, внутривенную инъекцию, внутриартериальную инъекцию, пероральное, трансбуккальное, сублингвальное, трансдермальное, местное, интраназальное, интратрахеальное, интраректальное, подкожное и местное введение. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят внутривенно в больничных учреждениях. В одном варианте реализации введение можно осуществлять пероральным способом. В некоторых вариантах реализации предложенные фармацевтические композиции можно вводить субъекту, нуждающемуся в лечении, посредством системных инъекции, такой как внутривенная инъекция; или посредством инъекции или нанесения на соответствующую область, например, непосредственной инъекции через шприц или непосредственного нанесения на требуемую область при обнажении указанной области в процессе операции; или посредством местного введения.

[0170] Парентеральное введение можно осуществлять болюсной инъекцией или непрерывной инфузией. Фармацевтические композиции для инъекций могут быть представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах, или в многодозовых контейнерах с добавлением консерванта.

[0171] Предложенные фармацевтические композиции также могут быть составлены в форме препарата депо. Такие долгодействующие лекарственные формы могут быть введены посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. Так, например, лекарственные формы согласно настоящему изобретению можно модифицировать подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или получать в виде слаборастворимых производных, например, слаборастворимых солей.

[0172] Фармацевтические композиции при необходимости могут быть представлены во флаконе, пакете или медицинском устройстве, включая, но не ограничиваясь ими, дозирующее устройство, которое может содержать одну или более единичных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. В одном варианте реализации

дозирующее устройство может включать шприц, имеющий одну дозу жидкой лекарственной формы, готовой для инъекции. Шприц может сопровождаться инструкциями по введению.

[0173] Характеристики носителя зависят от способа введения. В данном контексте «фармацевтически приемлемый» означает нетоксичный материал, совместимый с биологической системой, такой как клетка, клеточная культура, ткань или организм, и который не ухудшает эффективность биологической активности активного ингредиента(ов). Таким образом, композиции согласно настоящему изобретению могут содержать, помимо указанного ингибитора, разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, известные в данной области техники. Получение фармацевтически приемлемых лекарственных форм описано, например, в публикации Remington, Pharmaceutical Sciences, 18e издание, под ред. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, 1990.

[0174] В данном контексте термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые сохраняют требуемую биологическую активность вышеуказанных соединений и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты или не проявляют их. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются ими, соли присоединения кислот, полученные с неорганическими кислотами (например, с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и т.п.), и соли, полученные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памоевая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуроновая кислота. Указанные соединения также можно вводить в форме фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области техники, которые включают, в частности, четвертичные аммониевые соли формулы -NR+Z-, где R представляет собой водород, алкил или бензил, и Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, иодид, -O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамоат, манделат, бензилат и дифенилацетат).

[0175] Активное соединение вводят в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества, не вызывая тяжелых токсических эффектов у пациента, проходящего лечение. В одном варианте реализации доза активного соединения для всех вышеупомянутых патологических состояний составляет от примерно 0,01 до 300 мг/кг, например, от 0,1 до 100 мг/кг в сутки, и, в качестве дополнительного примера, от 0,5 до примерно 25 мг на килограмм массы тела реципиента в сутки. Типичная доза для местного введения составляет 0,01-3% мас/мас. в подходящем носителе. Диапазон эффективных доз фармацевтически приемлемых производных можно рассчитать на основании массы исходного соединения, подлежащего доставке. Если указанное производное само проявляет активность, то эффективную дозу можно оценить так, как описано выше, используя массу указанного производного, или другими способами, известными специалистам в данной области техники.

[0176] Фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, могут быть использованы в способах применения, описанных в данном документе.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[0177] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы ингибирования активности G12D KRas в клетке, включающие приведение в контакт клетки, в которой требуется ингибирование активности G12D KRas, с эффективным количеством соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, содержащих указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации приведение в контакт осуществляют in vitro. В одном варианте реализации приведение в контакт осуществляют in vivo.

[0178] В данном контексте термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе in vitro или в системе in vivo. Например, «приведение в контакт» G12D KRas с соединением, предложенным в настоящем документе, включает введение соединения, предложенного в настоящем документе, индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему G12D KRas, а также, например, введение соединения, предложенного в настоящем документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий G12D KRas.

[0179] В одном варианте реализации клетку, в которой требуется ингибирование активности G12D KRas, приводят в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для отрицательного модулирования активности G12D KRas.

[0180] Посредством отрицательного модулирования активности G12D KRas, способы, описанные в настоящем документе, предназначены для ингибирования нежелательной клеточной пролиферации, обусловленной повышенной активностью G12D KRas в клетке. Клетки можно приводить в контакт с одной дозой или несколькими дозами, в соответствии с конкретной схемой лечения, для обеспечения требуемого отрицательного модулирования G12D KRas. Способность соединений связывать G12D KRas можно контролировать in vitro, используя известные способы, включая способы, описанные ниже в примерах A и B. Кроме того, ингибирующую активность иллюстративных соединений в клетках можно контролировать, например, посредством измерения ингибирования активности G12D KRas по количеству фосфорилированной ERK, например, с использованием способа, описанного ниже в примере C.

[0181] В другом аспекте предложены способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

[0182] Композиции и способы, предложенные в настоящем описании, можно использовать для лечения рака, связанного с G12D KRas, у пациента, нуждающегося в этом, включая введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации рак, связанный с G12D KRas, представляет собой рак легких.

[0183] Композиции и способы, предложенные в настоящем описании, можно использовать для лечения широкого ряда раковых заболеваний, включая опухоли, такие как карциномы легких, предстательной железы, молочной железы, головного мозга, кожи, шейки матки, тестикулярная карцинома и т.д. Более конкретно, виды рака, которые можно лечить композициями и способами согласно настоящему изобретению, включают,

но не ограничиваясь ими, такие типы опухолей как астроцитарная карцинома, карцинома молочной железы, шейки матки, толстой и прямой кишок, эндометрия, пищевода, желудка, головы и шеи, гепатоцеллюлярная карцинома, карцинома гортани, легких, полости рта, яичника, предстательной железы и щитовидной железы, а также соответствующие саркомы. Более конкретно, указанные соединения можно использовать для лечения: заболеваний сердца: саркомы (ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легких: бронхогенной карциномы (плоскоклеточной, недифференцированной мелкоклеточной, недифференцированной крупноклеточной, аденокарциномы), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечнного тракта: пищевода (плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, лейомиосаркомы, лимфомы), желудка (карциномы, лимфомы, лейомиосаркомы), поджелудочной железы (протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, карциноидныз опухолей, випомы), тонкого кишечника (аденокарциномы, лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, лейомиомы, гемангиомы, липомы, нейрофибромы, фибромы), толстого кишечника (аденокарциномы, тубулярной аденомы, ворсинчатой аденомы, гамартомы, лейомиомы); мочеполовой системы: почек (аденокарциномы, опухоли Вильмса (нефробластомы), лимфомы, лейкоза), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточной карциномы, переходно-клеточной карциномы, аденокарциномы), предстательной железы (аденокарциномы, саркомы), семенников (семиномы, тератомы, эмбриональной карциномы, тератокарциномы, хориокарциномы, саркомы, интерстициально-клеточной карциномы, фибромы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, липомы); печени: гепатомы (гепатоцеллюлярной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы, гемангиомы; желчных путей: карциномы желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; костей: остеогеной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикуло-клеточной саркомы), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной хордомы, остеохронфромы (костно-хрящевых экзостозов), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеоидной остеомы и гигантоклеточных опухолей; нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остоза), мозговых оболочек (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), головного мозга (астроцитомы, медулобластомы, глиомы, эпендимомы,

герминомы (пинеаломы), мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), нейрофибромы спинного мозга, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологических органов: матки (эндометриальной карциномы), шейки матки (цервикальной карциномы, предопухолевой цервикальной дисплазии), яичников (карциномы яичников (серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы), гранулоза-текальноклеточных опухолей, опухолей из сертоли-лейдиговских клеток, дисгерминомы, злокачественной тератомы), вульвы (плоскоклеточной карциномы, интраэпителиальной карциномы, аденокарциномы, фибросаркомы, меланомы), влагалища (светлоклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, ботриоидной саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы), фаллопиевых труб (карциномы); гематологических заболеваний: крови (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожи: злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, родинок, диспластических невусов, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов, псориаза; и надпочечников: нейробластомы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, ректальный рак или рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.

[0184] Концентрация и способ введения пациенту варьируются в зависимости от рака, подлежащего лечению. Соединения, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения и соли, также можно вводить совместно с другими антинеопластическими соединениями, например, химиотерапией, или использовать в комбинации с другими способами лечения, такими как облучение или хирургическое вмешательство, либо в качестве вспомогательного лечения до операции, либо после оперативного вмешательства.

[0185] В настоящем описании предложено также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в терапии.

[0186] В настоящем описании предложено также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения для лечения рака.

[0187] В настоящем описании предложено также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтическая композиция для применения для ингибирования G12D KRas.

[0188] В настоящем описании предложено также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения для лечения заболевания или расстройства, связанного с G12D KRas.

[0189] В настоящем описании также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения рака.

[0190] В настоящем описании также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, для производства лекарственного средства для ингибирования активности G12D KRas.

[0191] В настоящем описании также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с G12D KRas.

[0192] В настоящем описании предложен также способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий (a) определение того, что данный вид рака связан с мутацией G12D KRas (например, представляет собой рак, связанный с G12D KRas) (например, при определении с использованием анализа или набора, одобренного контролирующим органом, например, FDA); и (b) введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или их фармацевтической композиции.

[0193] Специалистам в данной области техники понятно, что in vivo и in vitro испытания с применением пригодных, известных и общепризнанных клеточных и/или животных

моделей являются предиктивными для оценки способности экспериментального соединения обеспечивать лечение или предупреждение данного расстройства.

[0194] Специалистам в данной области техники также понятно, что клинические испытания у людей, включая испытания, впервые проводящиеся на человеке, испытания для подбора доз и испытания эффективности, у здоровых пациентов и/или у пациентов, страдающих от данного расстройства, можно проводить в соответствии со способами, известными в клинической и медицинской области.

СХЕМЫ РЕАКЦИЙ И ПРИМЕРЫ

[0195] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены из доступных в продаже реагентов с применением способов синтеза и схем реакций, описанных в настоящем документе, или с применением других реагентов и обычных способов, известных специалистам в данной области техники.

[0196] Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с общими схемами реакций I-V.

ОБЩИЕ СХЕМЫ РЕАКЦИЙ

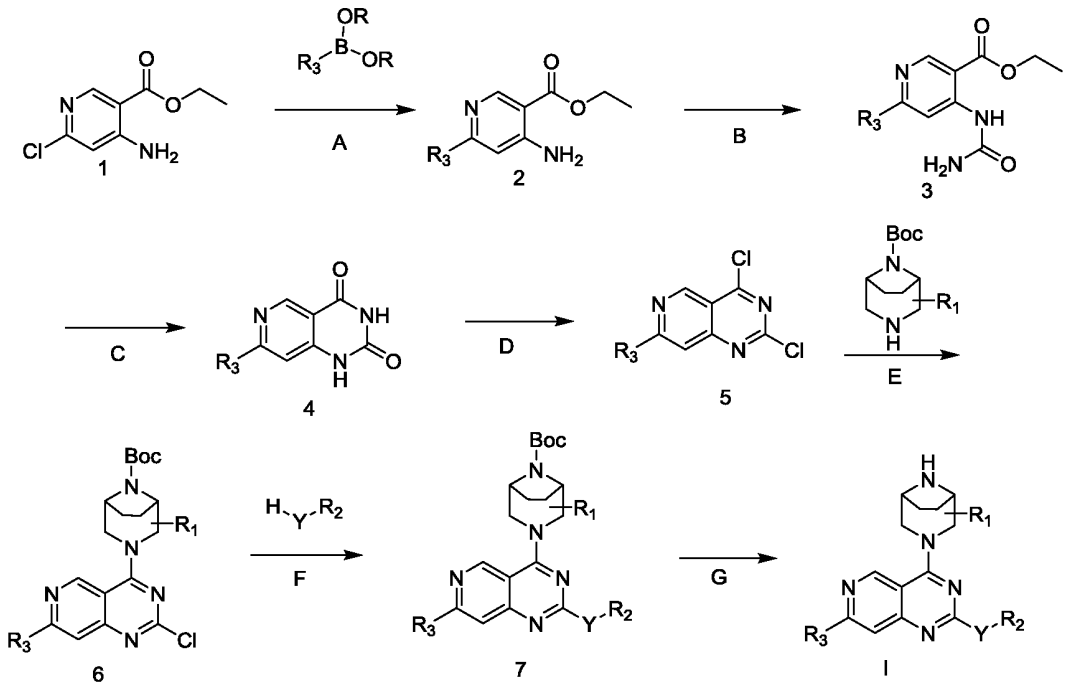


СХЕМА I

[0197] Соединения формулы (I), где все заместители имеют значение, указанное для формулы I, за исключением того, что –Y-R^2 отличен от водорода, могут быть получены по схеме I. На стадии A осуществляют связывание этил-4-амино-6-хлорникотината (1) с арилбороновой кислотой (сложным эфиром) с получением соединения (2). Указанное сочетание Сузуки протекает в растворителе, таком как диоксан, и в присутствии основания, такого как карбонат калия, и катализатора, такого как Xphos/$Pd_2(dba)_3$. На стадии B соединение (2) обрабатывают фосгеном и затем приводят во взаимодействие с аммиаком в растворителе, таком как дихлорметан, и в присутствии основания, такого как N-этил-N-изопропилпропан-2-амин, с получением мочевины (3). На стадии C циклизация соединения (3) в присутствии основания, такого как карбонат цезия, в растворителе, таком как толуол, и при повышенной температуре приводит к получению соединения (4). На стадии D получают дихлоразахиназолин (5) из соединения (4) с фосфорилтрихлоридом и N-этил-N-изопропилпропан-2-амином. На стадии E соединение (5) подвергают реакции S_NAr с необязательно замещенным моно-Boc-защищенным диазабицикло[3.2.1]октаном в растворителе, таком как диметилформамид, и в присутствии основания, такого как N-этил-N-изопропилпропан-2-амин, с получением соединения (6). На стадии F внедряют заместитель –Y-R^2 посредством замещения хлора на нуклеофил, имеющий формулу H–Y-R^2, в полярном растворителе, таком как диоксан, в присутствии основания, такого как карбонат цезия, с получением соединения (7). На стадии G удаляют группу Boc соединения (7), используя условия, известные в данной области техники, например, с применением холодного 4 н. раствора HCl в растворителе, таком как диоксан, с получением соединения (I). В некоторых случаях частицы R^2 и/или R^3 также содержат защитную группу(ы), которую можно удалять до или после стадии G в указанной последовательности синтеза.

[0198] Соединения (1), (2), (3), (4), (5), (6) и (7), показанные и описанные выше для схемы I, подходят в качестве промежуточных соединений для получения соединений формулы (I) и представлены в качестве дополнительных аспектов настоящего изобретения.

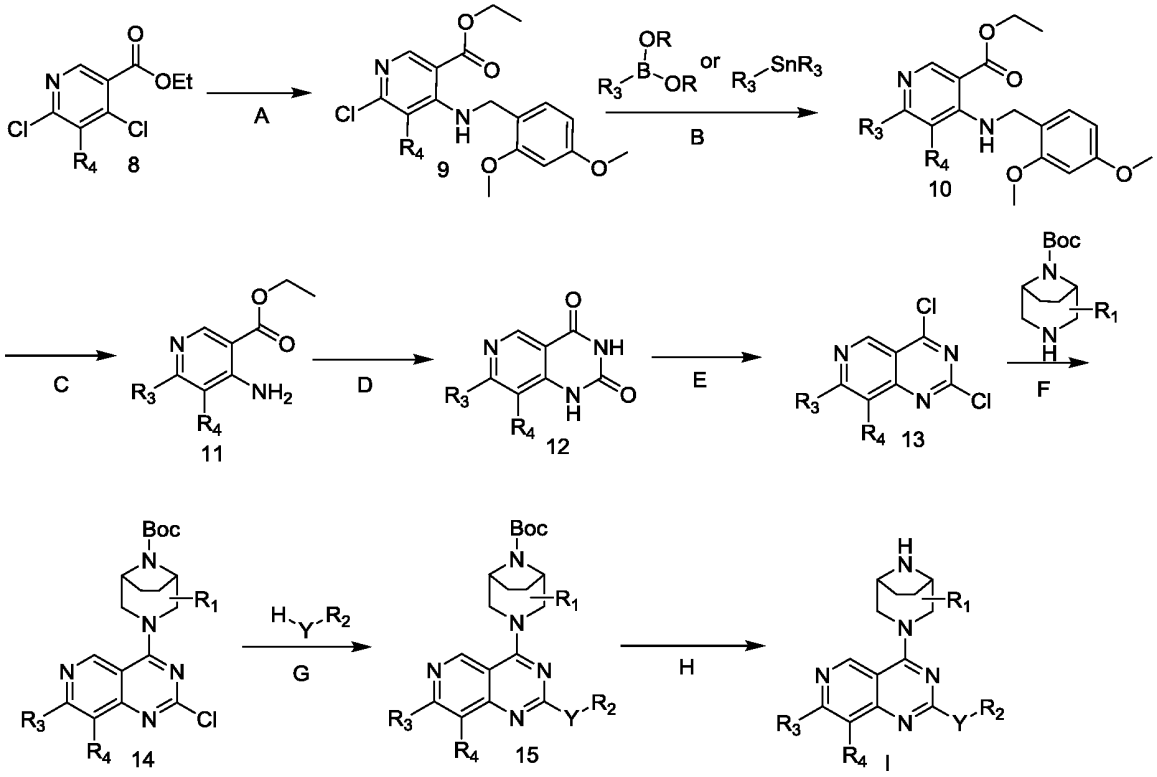


СХЕМА II

[0199] Соединения формулы (I), в которых все заместители имеют значения, определенные для формулы I, за исключением того, что –Y-R^2 отличен от водорода, могут быть получены по схеме II. На стадии A 4-хлор никотинатного производного (8) замещают 2,4-диметоксибензиламином в полярном растворителе, таком как диоксан, и в присутствии основания, такого как N-этил-N-изопропилпропан-2-амин, с получением соединения (9). На стадии B осуществляют связывание соединения (9) со сложным эфиром арилбороновой кислоты или арилстаннаном в условиях реакции Сузуки или Стилле с получением соединения (10). На стадии C удаляют 2,4-диметоксибензильную группу соединения (10) с помощью трифторуксусной кислоты и в растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения (11). На стадии D соединение (11) обрабатывают трихлорацетилизоцианатом в ТГФ и затем аммиаком в метаноле и облегчают циклизацию посредством нагревания с получением пиридопиримидиндиона (12). На стадии E получают дихлоразахиназолин (13) из соединения (12) с фосфорилтрихлоридом и N-этил-N-изопропилпропан-2-амином. На стадии F соединение (13) подвергают реакции S_NAr с необязательно замещенным моно-Boc-защищенным диазабицикло[3.2.1]октаном в растворителе, таком как N,N-диметилацетамид, и в присутствии основания, такого как N-

этил-N-изопропилпропан-2-амин, с получением соединения (14). На стадии G внедряют заместитель –Y-R^2 посредством замещения хлора на нуклеофил, имеющий формулу H–Y-R^2, в полярном растворителе, таком как диоксан, в присутствии основания, такого как карбонат цезия, с получением соединения (15). На стадии H удаляют группу Boc соединения (15), используя условия, известные в данной области техники, например, с применением трифторуксусной кислоты в растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения (I). В некоторых случаях частицы R^2 и/или R^3 также содержат защитную группу(ы), которую можно удалять до или после стадии H в указанной последовательности синтеза.

[0200] Соединения (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14) и (15), показанные и описанные выше для схемы II, подходят в качестве промежуточных соединений для получения соединений формулы (I) и представлены в качестве дополнительных аспектов настоящего изобретения.

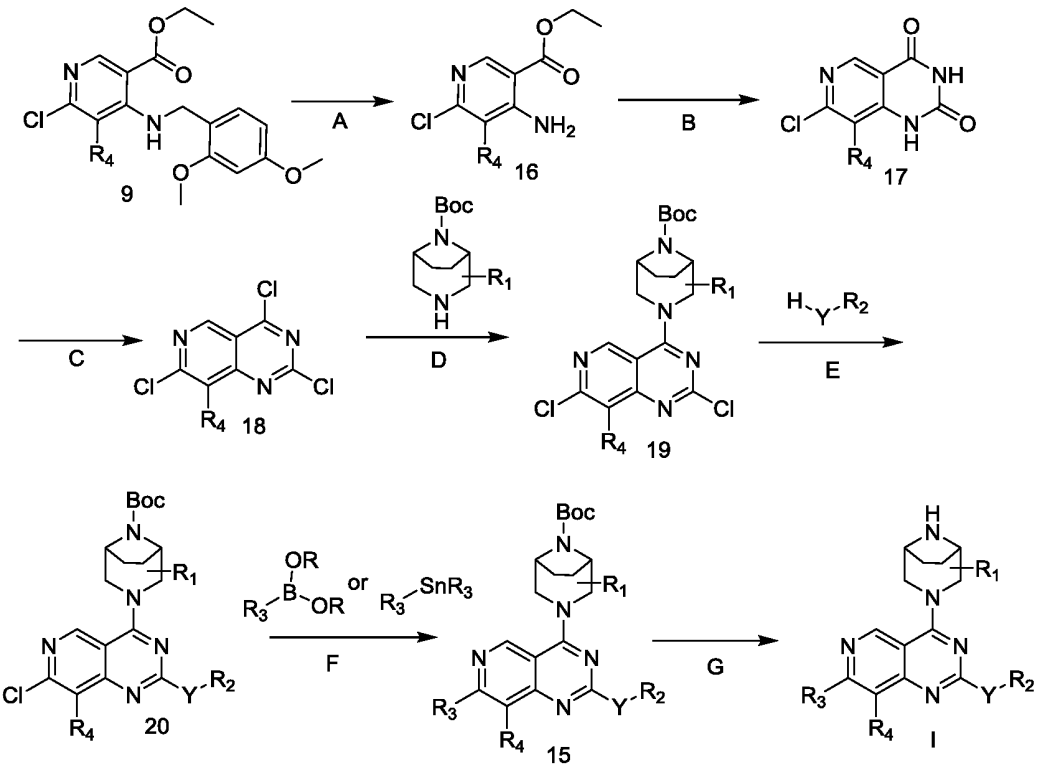


СХЕМА III

[0201] Соединения формулы (I), в которых все заместители имеют значения, определенные для формулы I, за исключением того, что –Y-R^2 отличен от водорода,

могут быть получены по схеме III. На стадии A удаляют 2,4-диметоксибензильную группу соединения (9) с помощью трифторуксусной кислоты в растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения (16). На стадии B соединение (16) обрабатывают трихлорацетилизоцианатом в ТГФ и затем аммиаком в метаноле и облегчают циклизацию посредством нагревания с получением пиридопиримидиндиона (17). На стадии C получают трихлоразахиназолин (18) из соединения (17) с фосфорилтрихлоридом и N-этил-N-изопропилпропан-2-амином. На стадии D соединение (18) подвергают реакции S_NAr с необязательно замещенным моно-Boc-защищенным диазабицикло[3.2.1]октаном с получением соединения (19) в растворителе, таком как N,N-диметилацетамид, и в присутствии основания, такого как N-этил-N-изопропилпропан-2-амин. На стадии E внедряют заместитель $–Y-R^2$ посредством замещения 2-хлора соединения (19) на нуклеофил, имеющий формулу $H–Y-R^2$, в полярном растворителе, таком как диоксан, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия, с получением соединения (20). На стадии F осуществляют связывание соединения (20) со сложным эфиром арилбороновой кислоты или арилстаннаном в условиях реакции Сузуки или Стилле с получением соединения (15). На стадии G удаляют группу Boc соединения (15), используя условия, известные в данной области техники, например, с применением трифторуксусной кислоты в растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения (I). В некоторых случаях частицы R^2 и/или R^3 также содержат защитную группу(ы), которую можно удалять до или после стадии G в указанной последовательности синтеза.

[0202] Соединения (16), (17), (18), (19) и (20), показанные и описанные выше для схемы III, подходят в качестве промежуточных соединений для получения соединений формулы (I) и представлены в качестве дополнительных аспектов настоящего изобретения.

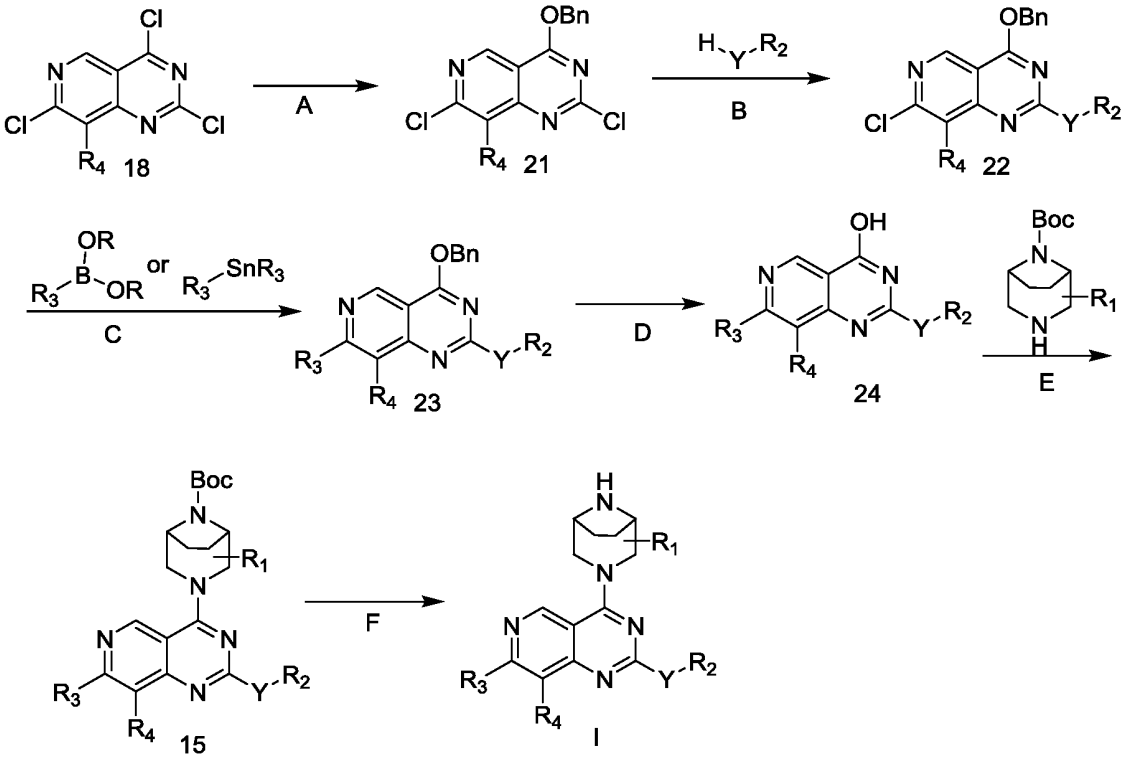


СХЕМА IV

[0203] Соединения формулы (I), в которых все заместители имеют значения, определенные для формулы I, за исключением того, что –Y-R^2 отличен от водорода, могут быть получены по схеме IV. На стадии A 4-хлор трихлоразахиназолина (18) замещают бензиловым спиртом в полярном растворителе, таком как диоксан, и в присутствии основания, такого как N-этил-N-изопропилпропан-2-амин, с получением соединения (21). На стадии B внедряют заместитель –Y-R^2 посредством замещения 2-хлора соединения (21) на нуклеофил, имеющий формулу H–Y-R^2, в полярном растворителе, таком как диоксан, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия, с получением соединения (20). На стадии C осуществляют связывание соединения (22) со сложным эфиром арилбороновой кислоты или арилстаннаном в условиях реакции Сузуки или Стилле с получением соединения (23). На стадии D удаляют бензильную группу соединения (23) в условиях гидрирования с использованием катализатора на основе палладия, в растворителе, таком как этилацетат, с получением соединения (24). На стадии E осуществляют связывание соединения (24) с необязательно замещенным моно-Boc-защищенным диазабицикло[3.2.1]октаном с получением соединения (15). Указанную реакцию проводят с активирующим агентом, таким как гексафторфосфат (V) 2-(3H-

[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония, в полярном растворителе, таком как N,N-диметилацетамид. На стадии F удаляют группу Boc соединения (15), используя условия, известные в данной области техники, например, с применением трифторуксусной кислоты в растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения (I). В некоторых случаях частицы R^2 и/или R^3 также содержат защитную группу(ы), которую можно удалять до или после стадии G в указанной последовательности синтеза.

[0204] Соединения (21), (22), (23) и (24), показанные и описанные выше для схемы IV, подходят в качестве промежуточных соединений для получения соединений формулы (I) и представлены в качестве дополнительных аспектов настоящего изобретения.

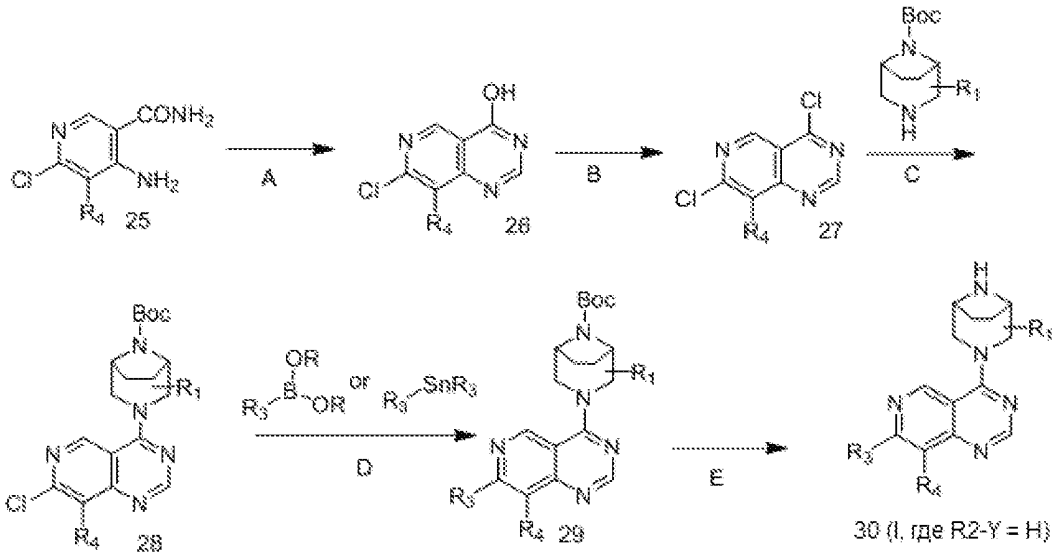


СХЕМА V

[0205] Соединения формулы (I), где Y представляет собой связь, R^2 представляет собой водород, и R^1, R^3 и R^4 имеют значения, определенные для формулы I, могут быть получены по схеме V. На стадии A никотинамидное производное (25) приводят во взаимодействие с триметоксиметаном в уксусной кислоте с получением азахиназолинового соединения (26). На стадии B хлорирование соединения 26 с использованием фосфорилтрихлорида и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина приводит к получению дихлоразахиназолина (27). На стадии C соединение (27) подвергают реакции S_NAr с необязательно замещенным моно-Boc-защищенным диазабицикло[3.2.1]октаном в растворителе, таком как N,N-диметилацетамид, и в присутствии основания, такого как N-

этил-N-изопропилпропан-2-амин, с получением соединения (28). На стадии D осуществляют связывание соединения (28) со сложным эфиром арилбороновой кислоты или арилстаннаном в условиях реакции Сузуки или Стилле с получением соединения (29). На стадии E удаляют группу Boc соединения (29), используя условия, известные в данной области техники, например, с применением холодного 4 н. раствора HCl и в растворителе, таком как диоксан, с получением соединения (30). В некоторых случаях частицы R^3 также содержит защитную группу, которую можно удалять до или после стадии G в указанной последовательности синтеза.

[0206] Соединения (25), (26), (27), (28) и (29), показанные и описанные выше для схемы V, подходят в качестве промежуточных соединений для получения соединений формулы (I) и представлены в качестве дополнительных аспектов настоящего изобретения.

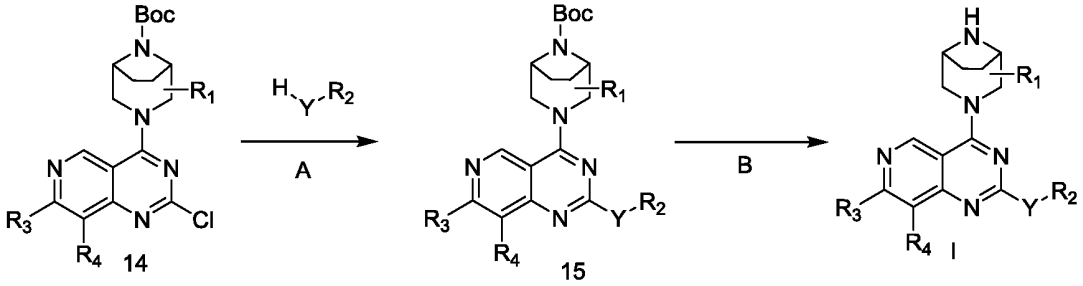


СХЕМА VI

[0207] Соединения формулы (I), в которых все заместители имеют значения, определенные для формулы I, за исключением того, что –Y-R^2 отличен от водорода, могут быть получены по схеме VI. На стадии A соединение (14) подвергают реакции сочетания Соногашира в полярном растворителе, таком как ацетонитрил, с получением соединения (15). На стадии B удаляют группу Boc соединения (15), используя условия, известные в данной области техники, например, с применением трифторуксусной кислоты в растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения (I). В некоторых случаях частицы R^2 и/или R^3 также содержат защитную/маскирующую группу(ы), которую можно удалять до или после стадии B в указанной последовательности синтеза.

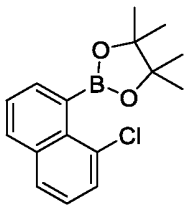
[0208] Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь один или более хиральных центров, и могут быть синтезированы в виде смесей стереоизомеров, которые представляют собой изомеры одинакового состава, которые отличаются расположением

их атомов в пространстве. Предложенные соединения можно использовать в форме смесей, или могут быть выделены отдельные компоненты/изомеры с применением доступных в продаже реагентов и обычных способов разделения стереоизомеров и энантиомеров, известных специалистам в данной области техники, например, с использованием хиральных хроматографических колонок для ВЭЖХ CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) или CHIRALCEL® (Diacel Corp) в соответствии с инструкциями производителей. Альтернативно, соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением оптически чистых, хиральных реагентов и промежуточных соединений с получением отдельных изомеров или энантиомеров. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, в любом тексте настоящего описания, включая формулу изобретения, термин «соединение» в отношении соединений согласно настоящему изобретению следует понимать как включающие все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы.

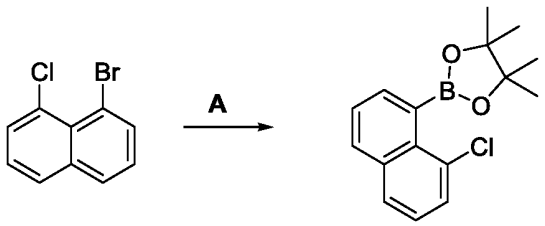
[0209] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть в безводных, сольватированных или гидратированных формах, и все такие формы входят в объем настоящего изобретения.

[0210] Следующие промежуточные соединения предназначены для дополнительной иллюстрации некоторых вариантов реализации настоящего изобретения, и они не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Промежуточное соединение 1

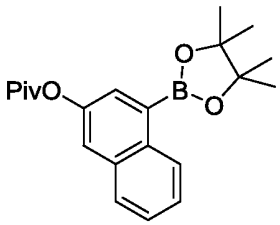


2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

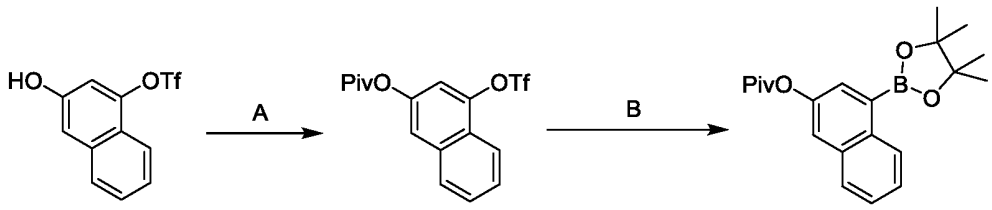


[0211] Стадия A. К раствору 1-бром-8-хлорнафталина (20,0 г, 82,81 ммоль) в диоксане (414 мл, 82,8 ммоль) добавляли KOAc (24,38 г, 248,4 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (63,09 г, 248,4 ммоль) и дегазировали реакционную смесь, пропуская Ar, в течение 15 минут, затем добавляли $PdCl_2$(dppf) (6,059 г, 8,281 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 18 часов. Фильтровали темную смесь и разделяли фильтрат между водой (400 мл) и EtOAc (400 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 200 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением черного твердого вещества. Твердое вещество фильтровали через слой силикагеля во фриттованной воронке объемом 2 л, элюируя от гексанов до 10% смесью EtOAc/гексаны, с получением частично очищенного продукта в виде ярко-желтого твердого вещества. Полученное вещество дополнительно очищали, разделяя надвое и проводя очистку на картридже Redisep (Isolera) массой 330 г, элюируя смесью 0-8% EtOAc/гексаны. Чистые фракции из обеих партий объединяли и концентрировали с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества. (14,8 г, 62%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,86 (дд, *J* = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J* = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (дд, *J* = 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,57 (дд, *J* = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,50 (дд, *J* = 7,1, 6,9 Гц, 1H), 7,36 (дд, *J* = 8,2, 7,4 Гц, 1H), 1,44 (с, 12H).

Промежуточное соединение 2



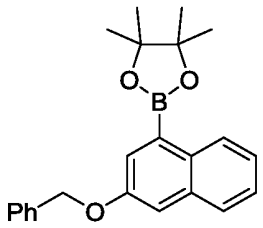
4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-илпивалат



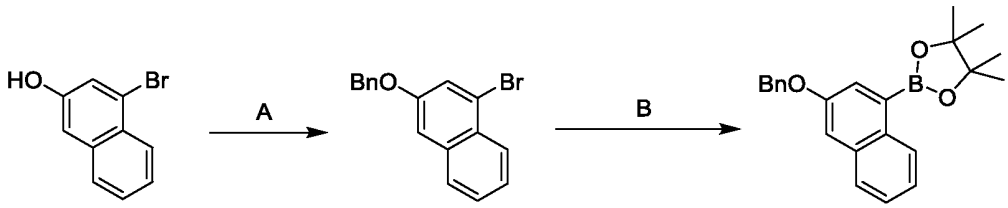
[0212] Стадия A: 4-(((Трифторметил)сульфонил)окси)нафталин-2-илпивалат. Раствор 3-гидроксинафталин-1-илтрифторметансульфоната (1,00 г, 3,42 ммоль) в ДХМ (17 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли триэтиламин (0,52 мл, 3,8 ммоль), затем пивалоилхлорид (0,46 мл, 3,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 1 часа. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и выливали в гексан (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой и насыщенным солевым раствором (по 10 мл каждого), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя от 2 до 10% смесью EtOAc/гексаны, с получением 4-(((трифторметил)сульфонил)окси)нафталин-2-илпивалата (1,229 г, 95%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,07-8,02 (м, 1H), 7,87-7,82 (м, 1H), 7,64-7,56 (м, 3H), 7,26 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 1,39 (с, 9H).

[0213] Стадия B: 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-илпивалат. Смесь 4-(((трифторметил)сульфонил)окси)нафталин-2-илпивалата (1,220 г, 3,24 ммоль), ацетата калия (0,95 г, 9,7 ммоль, 3 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (90 мг, 0,16 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (132 мг, 0,16 ммоль, 0,05 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,207 г, 4,76 ммоль) и диоксана (15 мл) в атмосфере N_2 перемешивали в течение 5 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разделяли между смесью EtOAc и гексанов (20 мл/100 мл) и водой (50 мл). Разделяли слои. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором (каждого по 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя от 20 до 50% смесью дихлорметан/гексаны, с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-илпивалата (0,778 г, 68%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,75 (дм, *J* ~8,3 Гц, 1H), 7,79-7,71 (м, 2H), 7,60 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,51-7,43 (м, 2H), 1,40 (с, 12H), 1,39 (с, 9H).

Промежуточное соединение 3



2-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

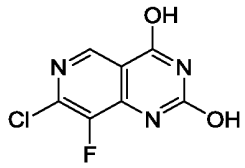


[0214] Стадия A. 3-(Бензилокси)-1-бромнафталин. Раствор 4-бромнафталин-2-ола (5,0 г, 22,41 ммоль) в ДМФА (50 мл) обрабатывали гидридом натрия (986 мг, 60%, 24,66 ммоль) и нагревали до 50 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После охлаждения до комнатной температуры добавляли бензилбромид (3,47 мл, 29,1 ммоль), затем иодид тетрабутиламмония (828 мг, 2,24 ммоль). Перемешивали смесь в течение 16 часов и затем разделяли между водой (200 мл) и EtOAc (200 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 100 мл) и промывали объединенные органические фазы водой (4 x 100 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией, элюируя 0-15% смесью EtOAc/гексаны, затем второй раз, элюируя 0-5% смесью EtOAc/гексаны, с получением 3-(бензилокси)-1-бромнафталина (6,16 г, 19,7 ммоль, 88%).

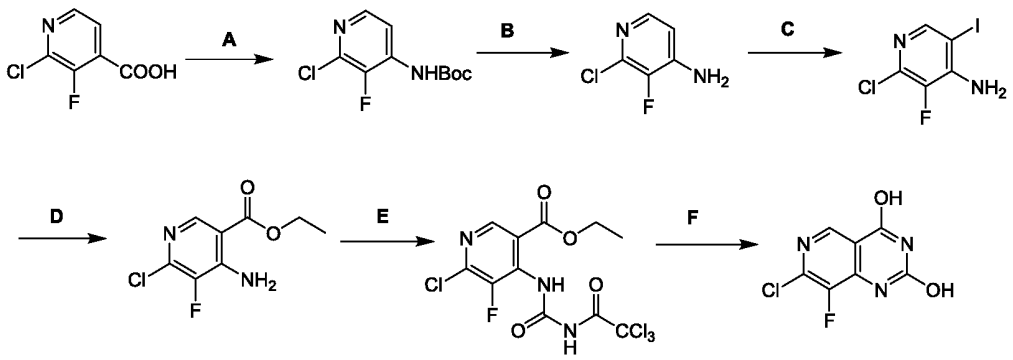
[0215] Стадия B. 2-(3-(Бензилокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. 3-(Бензилокси)-1-бромнафталин (1,23 г, 3,93 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,99 г, 11,8 ммоль) и ацетат калия (1,16 г, 11,8 ммоль) смешивали в диоксанах (20 мл) и пропускали Ar в течение 5 минут. Добавляли $PdCl_2$(dppf) (0,287 г, 0,393 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 6 часов, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Разделяли смесь между водой (100 мл) и EtOAc (50 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией, элюируя 0-15% смесью EtOAc/гексаны, с получением 2-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,25 г, 3,47

ммоль, 88%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,66 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,35 (м, 7H), 5,19 (с, 2H), 1,41 (с, 12H).

Промежуточное соединение 4



7-хлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-2,4-диол



[0216] Стадия A. *трет*-Бутил-N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)карбамат. Смесь 2-хлор-3-фторпиридин-4-карбоновой кислоты (180 г, 1,03 моль, 1,0 экв.), молекулярных сит 4A (300 г) и Et_3N (311 г, 3,08 моль, 428 мл, 3,0 экв.) в толуоле (1,3 L) и *t*-BuOH (1,01 кг, 13,6 моль, 1,3 л, 13,3 экв.) перемешивали при 110 °C в течение 0,5 часа в атмосфере азота. Охлаждали смесь до 25 °C и добавляли дифенилфосфорилазид (423 г, 1,54 моль, 333 мл, 1,5 экв.). Перемешивали смесь при 110 °C в течение 5 часов. После завершения разбавляли смесь водой (2000 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 2000 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1 × 2000 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1). Получали *трет*-бутил-N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)карбамат (197 г, 799 ммоль, выход 78%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 247; ЖХМС [ИЭР, M-55]: 191. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,11 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 1,52 (с, 9H).

[0217] Стадия B. 2-Хлор-3-фторпиридин-4-амин. К раствору *трет*-бутил-N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)карбамата (199 г, 807 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (250 мл) добавляли

HCl/диоксан (4 М, 796 мл, 3,95 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. После завершения фильтровали смесь и разбавляли осадок на фильтре насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2000 мл), и экстрагировали этилацетатом (2 × 2000 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. 2-Хлор-3-фторпиридин-4-амин (107 г, 731 ммоль, выход 91%, чистота 99,9%) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ИЭР, М+1]: 147. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 7,61 (д, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 6,67 (т, *J* = 6,0 Гц, 1Н).

[0218] Стадия С. 2-Хлор-3-фтор-5-иодпиридин-4-амин. К раствору 2-хлор-3-фторпиридин-4-амина (107 г, 730 ммоль, 1,0 экв.) и NIS (197 г, 876 ммоль, 1,2 экв.) в MeCN (550 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (6,94 г, 36,5 ммоль, 0,05 экв.). Перемешивали смесь при 70 °С в течение 16 часов. После завершения разбавляли смесь водой (300 мл) и этилацетатом (2000 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 (2 × 1500 мл), насыщенным раствором Na_2SO_3 (1 × 2000 мл) и насыщенным солевым раствором (1 × 1500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. 2-Хлор-3-фтор-5-иодпиридин-4-амин (190 г, 676 ммоль, выход 93%, чистота 97,2%) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. ЖХМС [ИЭР, М+1]: 273. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,06 (с, 1Н).

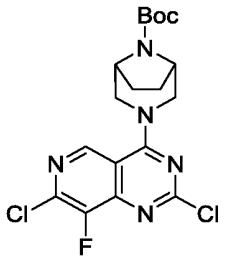
[0219] Стадия D. 4-Амино-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксилат. К раствору 2-хлор-3-фтор-5-иодпиридин-4-амина (78,4 г, 288 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (1500 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (20,2 г, 28,8 ммоль, 0,1 экв.) и Et_3N (105 г, 1,04 моль, 144 мл, 3,61 экв.) в атмосфере азота. Несколько раз дегазировали полученную суспензию под вакуумом и продували азотом. Перемешивали смесь в атмосфере CO_2 (15,0 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 80 °С в течение 15 часов. После завершения фильтровали смесь и концентрировали фильтрат под вакуумом до удаления 70% MeOH, и фильтровали остаток. Объединенный осадок на фильтре концентрировали под вакуумом. Получали этил-4-амино-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксилат (142 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, М+1]: 219. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,36 (с, 1Н), 7,49 - 7,42 (м, 2Н), 4,31 (к, *J* = 7,2 Гц, 2Н), 1,31 (т, *J* = 7,2 Гц, 3Н).

[0220] Стадия Е. Этил-6-хлор-5-фтор-4-[(2,2,2-трифторацетил)карбамоиламино]пиридин-3-карбоксилат. К раствору этил-4-амино-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксилата (20,3 г,

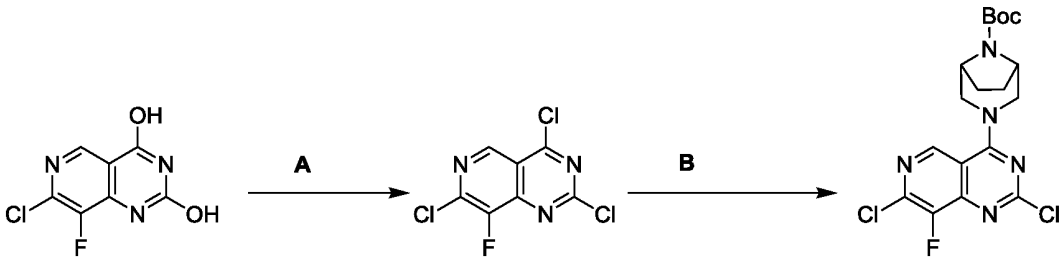
73,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (60 мл) добавляли 2,2,2-трифторацетилизоцианат (20,7 г, 110 ммоль, 13,0 мл, 1,5 экв.) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 10 минут. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Неочищенный продукт растирали с МТБЭ (200 мл) при 25 °С в течение 5 минут. Получали этил-6-хлор-5-фтор-4-[(2,2,2-трифторацетил)карбамоиламино]пиридин-3-карбоксилат (29,3 г, 67,74 ммоль, выход 92%, чистота 94,1%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, М+1]: 408.

[0221] Стадия F. 7-Хлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-2,4-диол. К раствору этил-6-хлор-5-фтор-4-[(2,2,2-трифторацетил)карбамоиламино]пиридин-3-карбоксилата (29,3 г, 63,1 ммоль, 1,0 экв.) в МеОН (290 мл) добавляли NH_3•МеОН (29 мл, чистота 20%) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Неочищенный продукт растирали с МТБЭ (200 мл) при 25 °С в течение 10 минут. Получали 7-хлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-2,4-диол (18 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, М+1]: 216. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,35 (шс, 1Н).

Промежуточное соединение 5



трет-бутил-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

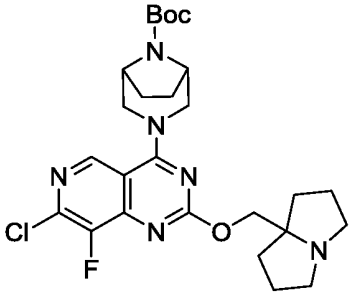


[0222] Стадия A. 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин. Смесь 7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (5 г, 23,2 ммоль, 1,0 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (15 г, 116 ммоль, 20,2 мл, 5,0 экв.) в $POCl_3$ (82,5 г, 538 ммоль,

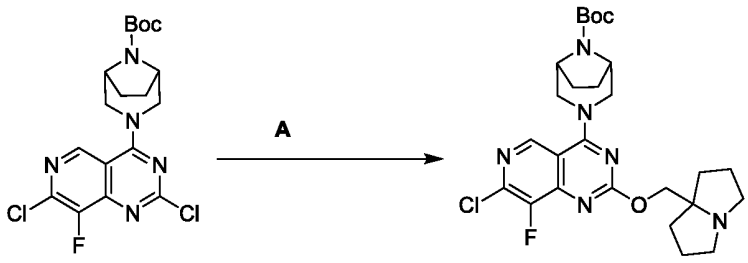
50 мл, 23,2 экв.) перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом с получением 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидина (6,5 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Желтое маслянистое вещество.

[0223] Стадия B. *трет*-Бутил-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидина (6,5 г, неочищенный) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (20 г, 155 ммоль, 26,9 мл) в дихлорметане (20 мл) добавляли *трет*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (4,92 г, 23,2 ммоль) при -40 °C. После перемешивания при -40 °C в течение 0,5 часа разбавляли полученную смесь водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением *трет*-бутил-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (4 г, выход за две стадии 42%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 428.

Промежуточное соединение 6

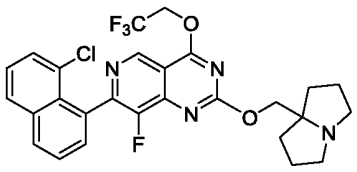


трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

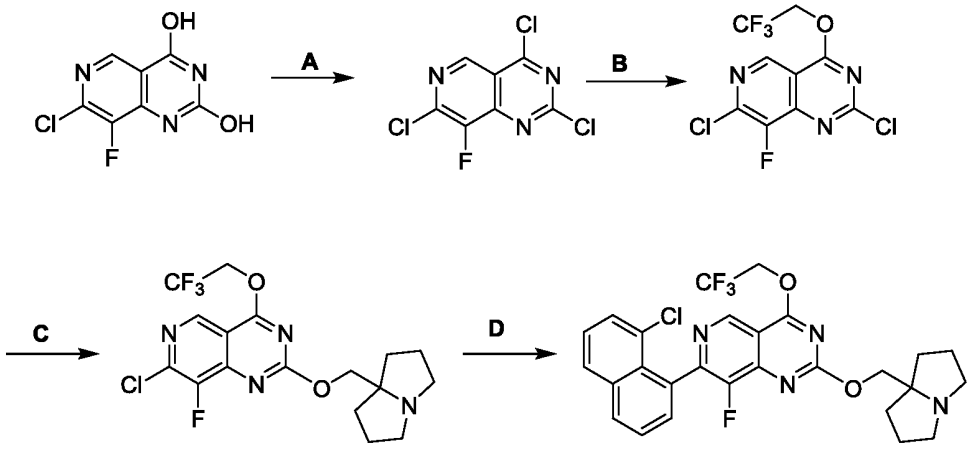


[0224] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь *трет*-бутил-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2 г, 4,67 ммоль, 1,0 экв.), (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (1,32 г, 9,34 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (1,81 г, 14,0 ммоль, 2,44 мл, 3,0 экв.) в диоксане (30 мл) перемешивали при 80 °C в течение 6 часов. После завершения разбавляли смесь водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (1,83 г, выход 73%). Желтое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): 533.

Промежуточное соединение 7



7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0225] Стадия A. 2,4,7-Трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси -хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (20 г, 92,8 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (100 мл) добавляли $POCl_3$ (42,7 г, 278 ммоль, 25,9 мл, 3,00 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-

амин (36,0 г, 278 ммоль, 48,5 мл, 3,00 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 110 °C в течение 3 часов. После завершения концентрировали смесь при пониженном давлении при 40 °C досуха с получением 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (23,4 г, неочищенный) в виде черного маслянистого вещества.

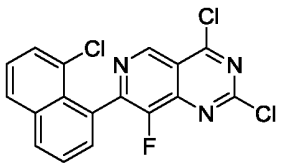
[0226] Стадия B. 2,7-Дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору 2,2,2-трифторэтанола (11,1 г, 111 ммоль, 8,01 мл, 1,20 экв.) в толуоле (200 мл) добавляли t-BuONa (26,7 г, 278 ммоль, 3,00 экв.) при 0 °C. Сначала перемешивали смесь при 10 °C в течение 0,5 часа. Затем полученную выше смесь добавляли к 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидину (23,4 г, 92,7 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (200 мл) при -10 °C. После добавления перемешивали смесь при -10 °C ~ 25 °C в течение 16 часов. После контроля в нее добавляли смесь t-BuONa (1,78 г, 18,5 ммоль, 0,2 экв.) и 2,2,2-трифторэтанола (1,85 г, 18,5 ммоль, 1,33 мл, 0,20 экв.) в толуоле (20,0 мл) при 0 °C. Продолжали перемешивать смесь при 25 °C в течение 30 часов. После завершения выливали смесь в SiO_2 колонку, очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 10/1), и затем дополнительно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2,7-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (16,3 г, выход 55,6%); желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 316.

[0227] Стадия C. 7-Хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (17,9 г, 126 ммоль, 2,00 экв.), молекулярных сит 4Å (15,0 г) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (16,4 г, 126 ммоль, 22,0 мл, 2,00 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (200 мл) добавляли 2,7-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (20,0 г, 63,3 ммоль, 1,00 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (200 мл) при 0 ~ 5 °C. Перемешивали смесь при 0 - 25 °C в течение 2 часов. После завершения фильтровали смесь и промывали этилацетатом (100 мл). Гасили фильтрат насыщенным водным раствором NH_4Cl (300 мл) и отделяли органический слой, и сушили над безводным Na_2SO_4. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C досуха. Неочищенный продукт растирали с CH_3CN (20 мл) при 25 °C в течение 15 минут и фильтровали, сушили осадок на фильтре в вакууме при 40 °C с получением указанного в заголовке соединения (18,2 г, выход 64,6%). Светло-желтое твердое вещество. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99

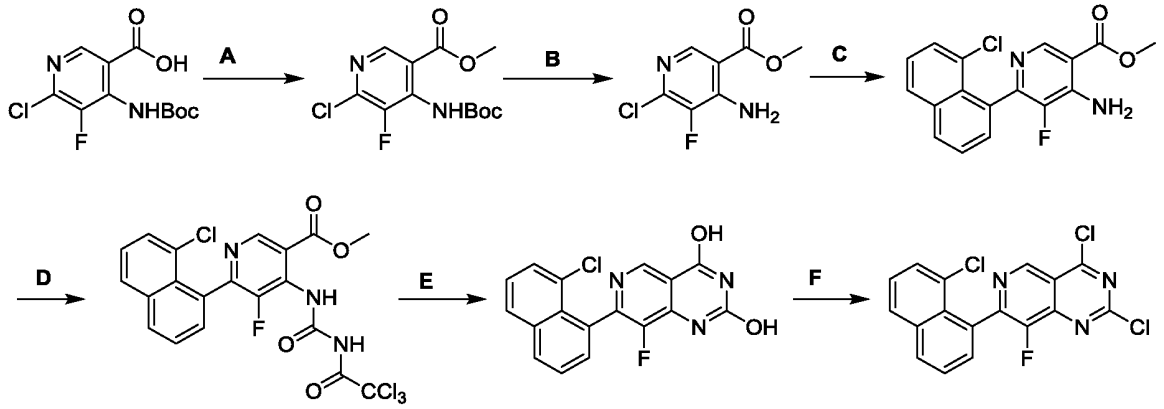
(с, 1H), 5,03 (к, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,23-3,05 (м, 2H), 2,67 (тд, *J* = 6,8, 10,4 Гц, 2H), 2,11-1,96 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 4H), 1,74-1,69 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 421.

[0228] Стадия D. 7-(8-Хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (5,00 г, 11,9 ммоль, 1,00 экв.), (8-хлорнафталин-1-ил)триметилстаннана (7,73 г, 23,8 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (150 мл) добавляли молекулярные сита 4Å (5,00 г) при 25 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. Затем в полученную смесь добавляли CuI (792 мг, 4,16 ммоль, 0,35 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,30 г, 1,78 ммоль, 0,15 экв.) и BINAP (1,85 г, 2,97 ммоль, 0,25 экв.) при 25 °C. Несколько раз дегазировали смесь под вакуумом и продували N_2 в течение 30 минут. Затем нагревали смесь до 90 °C и перемешивали в течение 2 часов. Охлаждали смесь до 25 °C и затем добавляли в нее (8-хлорнафталин-1-ил)триметилстаннан (1,93 г, 5,94 ммоль, 0,50 экв.) при 25 °C. Нагревали смесь до 90 °C и перемешивали в течение 1 часа. После завершения фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C досуха. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, выход 33,9%); желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,25 (с, 1H), 8,02 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 1H), 5,08 (к, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,32 (шд, *J* = 3,8 Гц, 2H), 2,83-2,70 (м, 2H), 2,20-2,09 (м, 2H), 2,03-1,90 (м, 4H), 1,82-1,72 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 547.

Промежуточное соединение 8



2,4-дихлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин



[0229] Стадия A. метил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксилат. К раствору 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-хлор-5-фторникотиновой кислоты (14,3 г, 49,2 ммоль, 1 экв.) в MeOH (70 мл) и толуоле (210 мл) медленно добавляли $TMSCHN_2$ (2 М в гексане, 44,3 мл, 1,8 экв.). После перемешивания при 15 °C в течение 2 часов гасили смесь 2 н. раствором HCl (100 мл) и разделяли слои. Промывали органическую фазу насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (150 мл), затем насыщенным солевым раствором (150 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, от 10/1 до 1/1) с получением метил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксилата (15 г, 91%). Бесцветное маслянистое вещество; Rf = 0,50 (3:1 петролейный эфир/этилацетат); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,85 (шс, 1H), 8,68 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,57-1,49 (м, 9H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 305.

[0230] Стадия B. Метил-4-амино-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксилат. К раствору метил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксилата (15 г, 49,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (150 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 290 мл, 23,6 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 15 °C в течение 0,5 часа и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным раствором Na_2CO_3 (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Сушили органические слои над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением метил-4-амино-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксилата (9,07 г, 89%), который напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Оранжевое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 205.

[0231] Стадия C. Метил-4-амино-6-(8-хлор-1-нафтил)-5-фторпиридин-3-карбоксилат. Смесь метил-4-амино-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксилата (6 г, 29,3 ммоль, 1,0 экв.), (8-хлорнафталин-1-ил)триметилстаннана (21,0 г, 64,5 ммоль, 2,2 экв.), CuI (1,68 г, 8,80

ммоль, 0,3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,15 г, 2,93 ммоль, 0,1 экв.) и BINAP (3,65 г, 5,87 ммоль, 0,2 экв.) в толуоле (120 мл) дегазировали и затем нагревали до 100 °C в течение 11 часов в атмосфере N_2. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат под вакуумом. Разбавляли остаток водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл). Сушили органические слои над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток хроматографией (Al_2O_3, петролейный эфир/этилацетат, от 30/1 до 1/1). Продукт растирали со смешанным раствором (DMAc/метанол 1/2, 30 мл) при 15 °C в течение 10 минут с получением метил-4-амино-6-(8-хлор-1-нафтил)-5-фторпиридин-3-карбоксилата (5,33 г, 54%). Желтое твердое вещество; Rf = 0,20 (3:1 петролейный эфир/этилацетат); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 331.

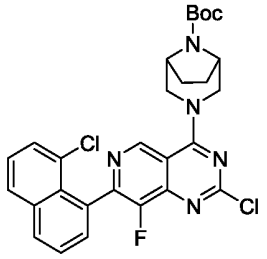
[0232] Стадия D. Метил-6-(8-хлор-1-нафтил)-5-фтор-4-[(2,2,2-трифторацетил)карбамоиламино]пиридин-3-карбоксилат. К раствору метил-4-амино-6-(8-хлор-1-нафтил)-5-фторпиридин-3-карбоксилата (5,5 г, 16,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (82 мл) по каплям добавляли 2,2,2-трифторацетилизоцианат (3,45 г, 18,3 ммоль, 2,17 мл, 1,1 экв.). Перемешивали смесь при 15 °C в течение 10 минут и концентрировали смесь под вакуумом. Растирали остаток с МТБЭ (20 мл) при 15 °C в течение 15 минут с получением метил-6-(8-хлор-1-нафтил)-5-фтор-4-[(2,2,2-трифторацетил)карбамоиламино]пиридин-3-карбоксилата (8 г, неочищенный). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 520.

[0233] Стадия E. 7-(8-Хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диол. Суспензию метил-6-(8-хлор-1-нафтил)-5-фтор-4-[(2,2,2-трифторацетил)карбамоиламино]пиридин-3-карбоксилата (8 г, 15,4 ммоль, 1,0 экв.) в NH_3•MeOH (20 мл, чистота 20%) перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа, концентрировали смесь под вакуумом. Растирали остаток с МТБЭ (30 мл) при 15 °C в течение 15 минут с получением 7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (5,3 г, 93% за две стадии). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,59-8,27 (м, 1H), 8,24-8,13 (м, 1H), 8,11-8,03 (м, 1H), 7,74-7,61 (м, 2H), 7,60-7,52 (м, 2H), 3,59-3,31 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 342.

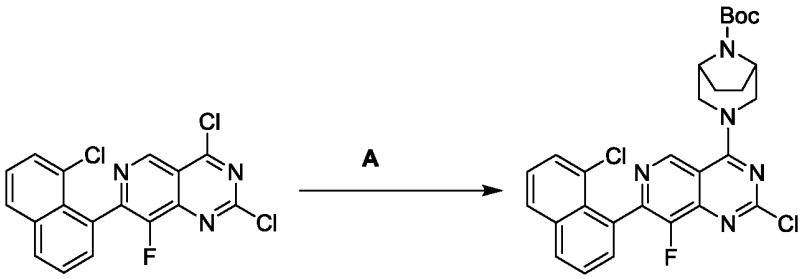
[0234] Стадия F. 2,4-Дихлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. Раствор $POCl_3$ (1,62 г, 10,6 ммоль, 985 мкл, 36,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (189 мг, 1,46 ммоль, 255 мкл, 5,0 экв.) перемешивали при 0 °C, затем добавляли 7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диол (0,1 г, 293 мкмоль, 1,0 экв.). Перемешивали суспензию при 110 °C в течение 1 часа, концентрировали смесь под вакуумом с получением 2,4-дихлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина

(0,11 г, неочищенный), который напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Черное маслянистое вещество.

Промежуточное соединение 9

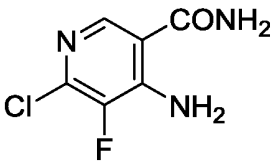


трет-бутил-3-[2-хлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

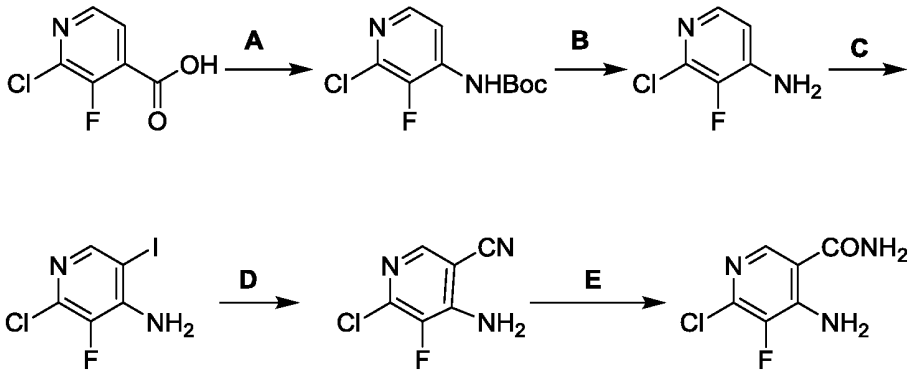


[0235] Стадия А. *трет*-Бутил-3-[2-хлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 2,4-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (2,11 г, 5,57 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,60 г, 27,9 ммоль, 4,85 мл, 5,0 экв.) при -40 °С до достижения pH 8 полученной смеси, затем добавляли *трет*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,06 г, 5,02 ммоль, 0,9 экв.). Затем перемешивали смесь при -40 °С в течение 0,5 часа, полученную смесь добавляли в воду (50 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток хроматографией (Al_2O_3, петролейный эфир/этилацетат, от 10/1 до 1/1) с получением *трет*-бутил-3-[2-хлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2 г, 63%). Желтое твердое вещество; R_f = 0,30 (петролейный эфир/этилацетат 3/1); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 554.

Промежуточное соединение 10



4-амино-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксамид



[0236] Стадия A. *трет*-Бутил-N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)карбамат. Смесь 2-хлор-3-фторпиридин-4-карбоновой кислоты (180 г, 1,03 моль, 1,0 экв.), молекулярных сит 4A (300 г) и Et_3N (311 г, 3,08 моль, 428 мл, 3,0 экв.) в толуоле (1,3 л) и *t*-BuOH (1,01 кг, 13,6 моль, 1,3 л, 13,3 экв.) перемешивали при 110 °C в течение 0,5 часа в атмосфере азота. Охлаждали смесь до 25 °C и добавляли дифенилфосфорилазид (423 г, 1,54 моль, 333 мл, 1,5 экв.). Перемешивали смесь при 110 °C в течение 5 часов. После завершения разбавляли смесь водой (2000 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 2000 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1 × 2000 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1). Получали *трет*-бутил-N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)карбамат (197 г, 799 ммоль, выход 78%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 247; ЖХМС [ИЭР, M-55]: 191. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,11 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 1,52 (с, 9H).

[0237] Стадия B. 2-хлор-3-фторпиридин-4-амин. К раствору *трет*-бутил-N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)карбамата (199 г, 807 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (250 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 796 мл, 3,95 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. После завершения фильтровали смесь и разбавляли осадок на фильтре насыщенным

раствором $NaHCO_3$ (2000 мл), и экстрагировали этилацетатом (2 × 2000 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Получали 2-хлор-3-фторпиридин-4-амин (107 г, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 147. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 7,61 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,67 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H).

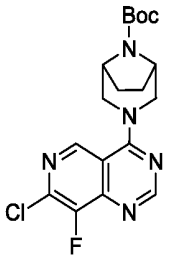
[0238] Стадия C. 2-Хлор-3-фтор-5-иодпиридин-4-амин. К раствору 2-хлор-3-фторпиридин-4-амина (107 г, 730 ммоль, 1,0 экв.) и NIS (197 г, 876 ммоль, 1,2 экв.) в MeCN (550 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (6,94 г, 36,5 ммоль, 0,05 экв.). Перемешивали смесь при 70 °C в течение 16 часов. После завершения разбавляли смесь водой (300 мл) и этилацетатом (2000 мл), промывали органический слой насыщенным раствором Na_2CO_3 (2 × 1500 мл), насыщенным раствором Na_2SO_3 (2000 мл) и насыщенным солевым раствором (1500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Получали 2-хлор-3-фтор-5-иодпиридин-4-амин (190 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 273. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,06 (с, 1H).

[0239] Стадия D. 4-Амино-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбонитрил. К смеси 2-хлор-3-фтор-5-иодпиридин-4-амина (440 г, 1,61 моль, 1,0 экв.) и молекулярных сит 4A (150 г) в ДМФА (3,5 л) одной порцией добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (93,31 г, 80,75 ммоль, 0,05 экв.) и $Zn(CN)_2$ (246,54 г, 2,10 моль, 133,27 мл, 1,3 экв.) при 25 °C в атмосфере N_2. Затем нагревали смесь до 100 °C и перемешивали в течение 2 часов. Охлаждали смесь до 20 °C, затем выливали в насыщенный солевой раствор (2000 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (2000 мл × 6). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (2000 мл*3), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (1100 г) растирали с этилацетатом (100 мл) при 25 °C в течение 30 минут, фильтровали и концентрировали в вакууме. Получали 4-амино-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбонитрил (230 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,20 (с, 1H), 7,65 (шс, 2H).

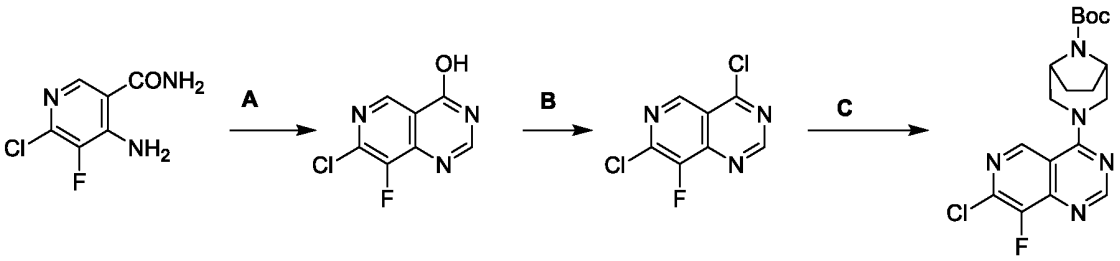
[0240] Стадия E. 4-Амино-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксамид. К H_2SO_4 (146 г, 1,46 моль, 79,3 мл, чистота 98%, 5,0 экв.) добавляли 4-амино-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбонитрил (50 г, 291 ммоль, 1,0 экв.) при 10 °C. Реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 1 часа. После завершения выливали реакционную смесь в ледяную воду (1 л)

при перемешивании. В осадок выпадало желтое твердое вещество. Фильтровали смесь. Осадок на фильтре растирали с насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и фильтровали. Объединенный фильтрат подщелачивали твердым Na_2CO_3 до pH=7. В осадок выпадало желтое твердое вещество. Фильтровали смесь. Осадок на фильтре промывали водой (2 × 10 мл). Объединенные осадки на фильтре сушили в вакууме с получением 4-амино-6-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксамида (44 г, выход 80%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 190; ^{1}H ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3SOCD_3) δ 8,31 (с, 1H), 8,10 (шс, 1H), 7,77-7,47 (м, 3H).

Промежуточное соединение 11



(1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-хлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



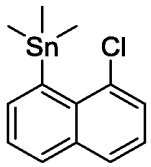
[0241] Стадия A. 7-Хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол. К раствору 4-амино-6-хлор-5-фторникотинамида (4 г, 21,1 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (40 мл) по каплям добавляли триметоксиметан (49,3 г, 464 ммоль, 50,9 мл, 22 экв.). Перемешивали смесь при 135 °C в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растирали остаток с ацетонитрилом (10 мл) с получением 7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (2,2 г, выход 52%). Желтое твердое вещество. ^{1}H

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,99 (шс, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,40 (с, 1H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 200.

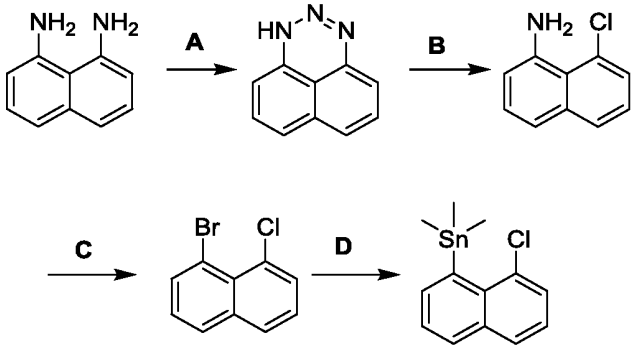
[0242] Стадия B. 4,7-Дихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин. К раствору 7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (2,2 г, 11,0 ммоль, 1,0 экв.) в N-этил-N-изопропилпропан-2-амине (2,85 г, 22,0 ммоль, 3,84 мл, 2 экв.) добавляли $POCl_3$ (82,5 г, 538 ммоль, 50 мл, 48,8 экв.). Перемешивали смесь при 110 °C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме с получением 4,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидина (8,3 г, неочищенный). Желтое маслянистое вещество.

[0243] Стадия C. (1*R*,5*S*)-*трет*-Бутил-3-(7-хлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 4,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидина (7,8 г, неочищенный) и (1*R*,5*S*)-трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (9,11 г, 42,9 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (23,1 г, 179 ммоль, 31,2 мл). Перемешивали смесь при 15 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растирали остаток с этилацетатом (8 мл) и фильтровали. Сушили осадок на фильтре в вакууме с получением (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-хлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2 г, 46% за две стадии). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,86 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 4,56 (шд, *J* = 11,2 Гц, 2H), 4,38 (шс, 2H), 3,71 (с, 2H), 1,98-1,92 (м, 2H), 1,67 (шд, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,53 (с, 9H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 394.

Промежуточное соединение 12



(8-хлор-1-нафтил)триметилстаннан



[0244] Стадия A. 1*H*-Нафто[1,8-*de*][1,2,3]триазин. К раствору нафталин-1,8-диамина (100 г, 632 ммоль, 1 экв.) в AcOH (200 мл) и EtOH (1000 мл) по каплям добавляли изоамилнитрит (72,6 г, 619 ммоль, 83,4 мл, 0,98 экв.) в течение 2 часов, регулируя температуру от 18 до 21 °C, на бане с холодной водой. После добавления перемешивали полученную красную суспензию при 25 °C в течение 16 часов. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали этанолом (2 × 500 мл) и сушили под вакуумом с получением 1*H*-нафто[1,8-*de*][1,2,3]триазина (84 г, 496 ммоль, выход 79%). Красное кристаллическое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 170.

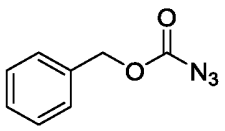
[0245] Стадия B. 8-Хлорнафталин-1-амин. К раствору 1*H*-нафто[1,8-*de*][1,2,3]триазина (84 г, 496 ммоль, 1 экв.) в HCl (1,5 L) добавляли Cu (2,10 г, 33,1 ммоль, 234 мкл, 0,07 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Полученную смесь разбавляли водой (500 мл) и нагревали при 85 °C в течение 30 минут. Полученный почти прозрачный водный раствор фильтровали, охлаждали, подщелачивали водным раствором аммиака (до синего цвета лакмусовой бумаги) и экстрагировали раствор этилацетатом (2 × 1000 мл). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 200/1 до 5/1) с получением 8-хлорнафталин-1-амина (57 г, 259 ммоль, выход 52%, чистота 81%). Красное твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 178.

[0246] Стадия C. 1-Бром-8-хлорнафталин. К раствору 8-хлорнафталин-1-амина (57 г, 320 ммоль, 1 экв.) и TsOH•H_2O (219 г, 1,16 моль, 3,6 экв.) в MeCN (1000 мл) добавляли раствор $NaNO_2$ (39,8 г, 577 ммоль, 1,8 экв.) и CuBr (138 г, 963 ммоль, 29,3 мл, 3 экв.) в H_2O (120 мл) при - 5 °C, затем перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 12 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор Na_2SO_3 (100 мл), перемешивали в течение 15 минут и затем экстрагировали этилацетатом (3 × 1000 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (500 мл),

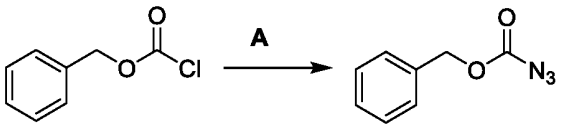
сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир) с получением 1-бром-8-хлорнафталина (56 г, 229 ммоль, выход 72%, чистота 99%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,93 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, *J* = 1,2, 8,4, 1H), 7,79 (дд, *J* = 1,2, 8,4, 1H), 7,67 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,37 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H).

[0247] Стадия D. (8-Хлорнафталин-1-ил)триметилстаннан. К смеси 1-бром-8-хлорнафталина (37 г, 153 ммоль, 1,0 экв.) и триметил(триметилстаннил)станнана (151 г, 460 ммоль, 95,3 мл, 3 экв.) в толуоле (750 мл) одной порцией добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (17,7 г, 15,3 ммоль, 0,1 экв.) при 100 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 1 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 × 500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 1:0) и затем дополнительно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил)] с получением (8-хлорнафталин-1-ил)триметилстаннана (47 г, 144 ммоль, выход 94%). Желтое маслянистое вещество, 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88-7,82 (м, 2H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,52-7,44 (м, 1H), 7,41- 7,34 (м, 1H), 0,52-0,34 (м, 9H).

Промежуточное соединение 13



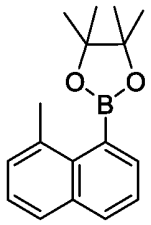
Бензилкарбоназидат



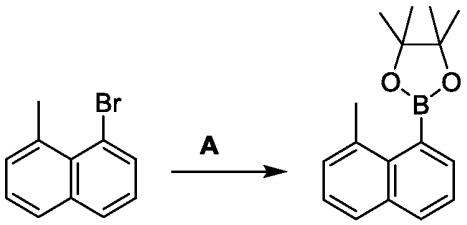
[0248] Стадия A. Бензилкарбоназидат. Бензилкарбонохлоридат (100 мг, 586 мкмоль, 83,3 мкл, 1,0 экв.) добавляли хорошо перемешанную суспензию NaN_3 (45,7 мг, 703 мкмоль, 1,2 экв.) в ацетоне (10 мл) при 10 °C. Перемешивали смесь при 10 °C в течение 1 часа. Затем смесь выливали на слой целита. Собирали фильтрат и концентрировали на

ротационном испарителе с получением бензил-*N*-диазокарбамата (100 мг, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества, и использовали его на следующей стадии без очистки.

Промежуточное соединение 14

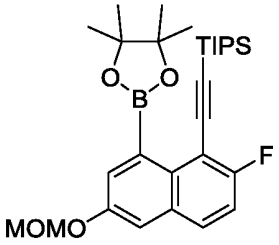


4,4,5,5-тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан

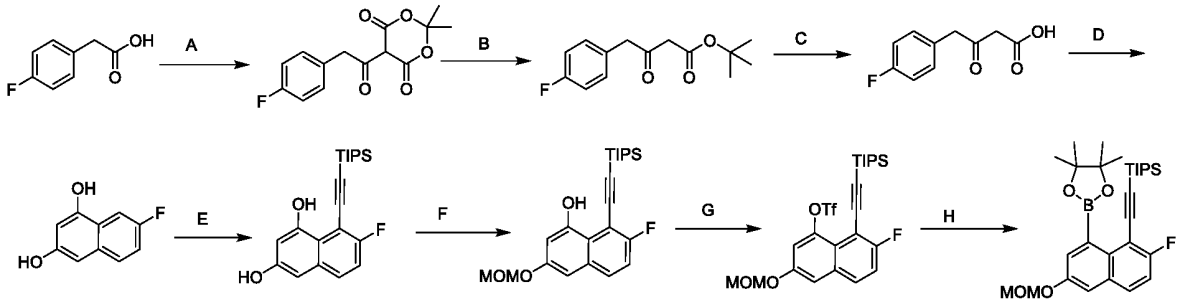


[0249] Стадия А. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 1-бром-8-метилнафталина (0,700 г, 3,17 ммоль) в диоксане (15,8 мл) добавляли ацетат калия (0,932 г, 9,50 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,41 г, 9,50 ммоль) и барботировали через реакционную смесь N_2 в течение 15 минут, затем добавляли $PdCl_2$(dppf) (0,232 г, 0,317 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 95°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ. Фильтровали суспензию через фильтровальную бумагу GF/F и концентрировали органическую фазу в вакууме. Материал дважды хроматографировали, используя градиент 10-->100% этилацетат/гексан в качестве элюента, с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (576 мг, 2,15 ммоль, выход 68%). ВЭЖХ (5-95% ACN/H_2O+0,1% ТФК) 3,701 мин.

Промежуточное соединение 15



((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан



[0250] Стадия A. 5-(2-(4-Фторфенил)ацетил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион. К раствору 2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (500 г, 3,24 моль, 1 экв.), кислоты Мельдрума (514 г, 3,57 моль, 1,1 экв.), DMAP (33,7 г, 275 ммоль, 0,085 экв.) в CH_3CN (1500 мл) добавляли DIPEA (901 г, 6,97 моль, 1,21 л, 2,15 экв.), поддерживая температуру ниже 45 °C, и затем медленно добавляли пивалоилхлорид (430 г, 3,57 моль, 439 мл, 1,1 экв.) в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 45 °C. Полученный раствор перемешивали при 45°C в течение 3 часов. Смесевой раствор охлаждали до 0 °C, затем медленно добавляли 1 н. HCl (5 л) и перемешивали полученный раствор при 0 °C в течение 2 часов. Образовалось большое количество твердого вещества, и смесь фильтровали с получением неочищенного желтого твердого вещества. Неочищенное вещество промывали CH_3CN/H_2O (3 л/12 л) с получением 5-(2-(4-фторфенил)ацетил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (800 г, выход 88%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 15,35 (с, 1H), 7,40-7,38 (м, 2H), 7,05-7,01 (м, 2H), 4,40 (с, 2H), 1,72 (с, 6H).

[0251] Стадия B. трет-Бутил-4-(4-фторфенил)-3-оксобутаноат. Раствор 5-(2-(4-фторфенил)ацетил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (1 кг) в t-BuOH (3 л) перемешивали при 90 °C в течение 2 часов, затем концентрировали смесевой раствор с получением неочищенного твердого вещества, и промывали неочищенное твердое вещество петролейным эфиром (350 мл) с получением трет-бутил-4-(4-фторфенил)-3-

оксобутаноата (850 г, выход 94%). Светло-желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,27-7,18 (м, 2H), 7,18-7,08 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

[0252] Стадия C. 4-(4-Фторфенил)-3-оксобутановая кислота. Раствор трет-бутил-4-(4-фторфенил)-3-оксобутаноата (800 г, 3,17 моль, 1 экв.) и ТФК (2,46 кг, 21,6 моль, 1,6 л, 6,81 экв.) в ДХМ (1,6 л) перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь досуха. Промывали остаток петролейным эфиром (500 мл) с получением 4-(4-фторфенил)-3-оксобутановой кислоты (516 г, выход 83%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 10,01 (с, 1H), 7,20-7,17 (м, 2H), 7,07-7,03 (м, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,54-3,52 (м, 2H).

[0253] Стадия D. 7-Фторнафталин-1,3-диол. Раствор 4-(4-фторфенил)-3-оксобутановой кислоты (450 г, 2,29 моль, 1 экв.) в CF_3SO_3H (8,5 кг, 56 моль, 5 л, 25 экв.) перемешивали при 25 °C в течение 24 часов, охлаждали реакционную смесь до 0 °C и медленно добавляли в ледяную воду (15 л). Образовался осадок, и смесь фильтровали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт суспендировали с петролейным эфиром (1 л) и фильтровали с получением 7-фторнафталин-1,3-диола (325 г, выход 79%). Светло-желтое твердое вещество.

[0254] Стадия E. 7-Фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диол. К смеси 7-фторнафталин-1,3-диола (120 г, 673 ммоль, 1 экв.), 2-бромэтинил(триизопропил)силана (184 г, 707 ммоль, 1,05 экв.), AcOK (132 г, 1,34 моль, 2 экв.) в диоксане (800 мл) добавляли димер (1-изопропил-4-метилбензол)дихлоррутения (41,3 г, 67,4 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 110 °C в течение 2 часов. Фильтровали смесь и концентрировали с получением остатка. Затем очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5/1) с получением 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диола (213 г, выход 88%). Черное маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 359,2

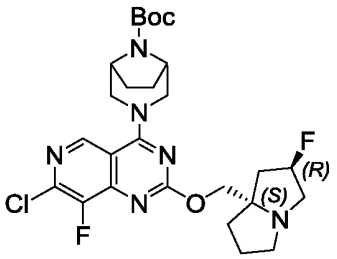
[0255] Стадия F. 7-Фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ол. К смеси 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диола (170 г, 474 ммоль, 1 экв.), DIEA (184 г, 1,42 моль, 3 экв.) и ДХМ (1700 мл) добавляли MOMCl (49,8 г, 618 ммоль, 1,3 экв.) при 0 °C. Нагревали смесь до 15 °C и перемешивали в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 50/1) с получением 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (96 г, выход 50%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,13 (с, 1H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 6,97-6,96 (м, 1H), 6,81-6,80 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 1,24-1,17 (м, 21H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 403,2.

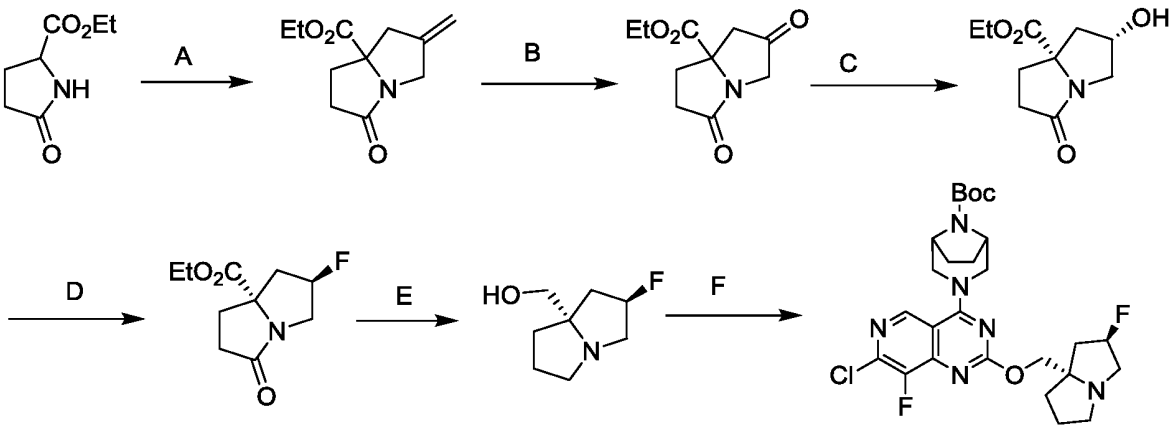
[0256] Стадия G: 7-Фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-илтрифторметансульфонат. К раствору 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (80 г, 198 ммоль, 1 экв.), DIEA (77,0 г, 596 ммоль, 104 мл, 3 экв.) в ДХМ (1200 мл) добавляли Tf_2O (84,1 г, 298 ммоль, 49,2 мл, 1,5 экв.) при -40 °C и перемешивали смесь при -40 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (500 мл) и затем экстрагировали ДХМ (300 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 60/1) с получением 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (100 г, выход 94%). Желтое маслянистое вещество.

[0257] Стадия H. ((2-Фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан. К смеси 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (105 г, 196 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (100 г, 393 ммоль, 2 экв.), AcOK (57,8 г, 589 ммоль, 3 экв.) в толуоле (1100 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (14,4 г, 20 ммоль, 0,1 экв.). Дегазировали смесь и перемешивали при 130 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. К остатку добавляли EtOAc (1000 мл) и воду (800 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 3/1) и растирали с MeCN (40 мл) с получением ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (41 г, выход 43%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,69-7,65 (м, 1H), 7,51 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 1,44 (с, 12H), 1,18-1,16 (м, 21H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 513,4.

Промежуточное соединение 16



трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



[0258] Стадия A. Этил-2-метилен-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К смеси этил-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (1,50 кг, 9,54 моль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-ена (1,91 кг, 15,3 моль, 1,77 л, 1,60 экв.) в ТГФ (7,50 л) по каплям добавляли LiHMDS (1 M, 19,1 л, 2,00 экв.) при -40 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 20 часов. Выливали реакционную смесь в HCl (1 M, 2,50 л) и доводили до pH 7 с помощью HCl (2 M) при 0 °C. Экстрагировали смесь EtOAc (4,50 л × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (4,50 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1, Rf = 0,40) с получением указанного в заголовке соединения (898 г, 3,88 моль, выход 40,6%, чистота 82%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: Rt = 0,716 мин, m/z = 210,1 (M+H). ^{1}H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 5,02-5,07

(м, 2H), 4,28 (м, 1H), 4,16-4,22 (м, 2H), 3,71 (дд, *J* = 15,6, 1,6 Гц, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,73-2,80 (м, 1H), 2,57-2,64 (м, 1H), 2,41-2,49 (м, 2H), 2,03-2,17 (м, 2H), 1,24-1,30 (м, 3H).

[0259] Стадия B. Этил-2,5-диоксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К смеси этил-2-метилен-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (165 г, 646 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1650 мл) и MeOH (165 мл) добавляли O_3 (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при -70 °C в атмосфере N_2. Раствор становился бледно-голубым, и затем смесь продували N_2 в течение 30 мин. В смесь добавляли Me_2S (80,4 г, 1,29 моль, 95,0 мл, 2,00 экв.) при -70 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1, Rf = 0,50) с получением указанного в заголовке соединения (821 г, 3,62 моль, выход 93,3%, чистота 93,1%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: Rt = 0,543 мин, m/z = 212,1 (M+H). ^{1}H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 4,23 (м, 2H), 4,12 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 2,96-3,01 (м, 2H), 2,77-2,86 (м, 1H), 2,43-2,50 (м, 2H), 2,14-2,22 (м, 1H), 1,28 (м, 1H).

[0260] Стадия C. Этил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К раствору этил-2,5-диоксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (257 г, 1,22 моль, 1,00 экв.) в EtOH (1300 мл) медленно добавляли $NaBH_4$ (13,8 г, 365 ммоль, 0,30 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 10 минут. Гасили реакцию насыщенным раствором NH_4Cl (65,0 мл) при 5 °C и перемешивали при 5 °C в течение 0,5 часа, затем концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (выход 56,8%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 4,65 (с, 1H), 4,14 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,95 (дд, *J* = 12,8, 6,0 Гц, 1H), 3,10 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 2,75-2,84 (м, 2H), 2,49-2,49 (м, 2H), 2,39-2,45 (м, 1H), 2,02-2,10 (м, 1H), 1,84 (дд, *J* = 13,6, 6,0 Гц, 1H), 1,30 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H).

[0261] Стадия D. Этил-(2S,7aR)-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К раствору этил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (150 г, 642 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (750 мл) по каплям добавляли раствор DAST (131 г, 813 ммоль, 107 мл, 1,50 экв.) при -70 °C в атмосфере N_2. Нагревали реакционную смесь до 25 °C, перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили MeOH (40,0 мл) при 10°C, затем разбавляли водой (750 мл) и

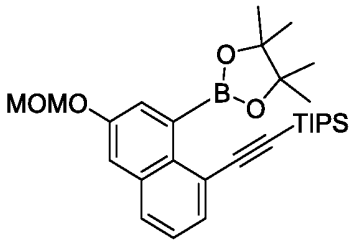
экстрагировали ДХМ (750 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (750 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1, Rf = 0,30) с получением этил-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (выход 50,6%, чистота 74,7%) в виде желтого маслянистого вещества. Полученное соединение (61 г, 283,43 ммоль, 1,00 экв.) дополнительно очищали с помощью ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-NH_2 250*50*10 мкм; подвижная фаза: [гептан-EtOH (0,1% $NH3H_2O$)]; B%: 10%-10%, 10 мин) с получением желтого маслянистого вещества (49,0 г, 226,08 ммоль, чистота 99,3%). ^{1}H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 5,30 (м, 1H), 4,10-4,23 (м, 3H), 3,11-3,14 (м, 1H), 2,67-2,76 (м, 3H), 2,41-2,45 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 2H), 1,23-1,29 (м, 3H). В результате разделения с помощью СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм*50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH_3•H_2O ИПС]; B%: 40%-40%, 4,7 мин; 200 мин, требуемый продукт: пик 2, Rt = 1,959 мин) рацемического материала (280 г, 1,22 моль, 1 экв.) получали указанное в заголовке соединение (114 г, чистота 96,0%).

[0262] Стадия E. ((2R,7aS)-2-Фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол. К суспензии $LiAlH_4$ (33,1 г, 871 ммоль, 1,50 экв.) в ТГФ (625 мл) по каплям добавляли раствор этил-(2S,7aR)-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (125 г, 581 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (375 мл) при 0 °C в атмосфере N_2. Нагревали реакционную смесь до 70 °C и перемешивали при 70 °C в течение 3 часов. Охлаждали смесь до 0 °C. Затем к полученной смеси последовательно, по каплям добавляли воду (33,0 мл), NaOH (15%, 99,0 мл) и воду (99 мл) при 0 °C. После добавления перемешивали смесь при 0 °C в течение 5 минут. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре EtOAc (1000 мл × 2). Сушили фильтрат с помощью $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ДХМ:MeOH = от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (180 г, 1,10 моль, выход 94,7%, чистота 97,3%) в виде желтого маслянистого вещества, 1H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 5,12-5,27 (м, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,14-3,18 (м, 2H), 3,12-3,13 (м, 1H), 3,02-3,09 (м, 1H), 2,01-2,11 (м, 2H), 1,75-1,86 (м, 4H).

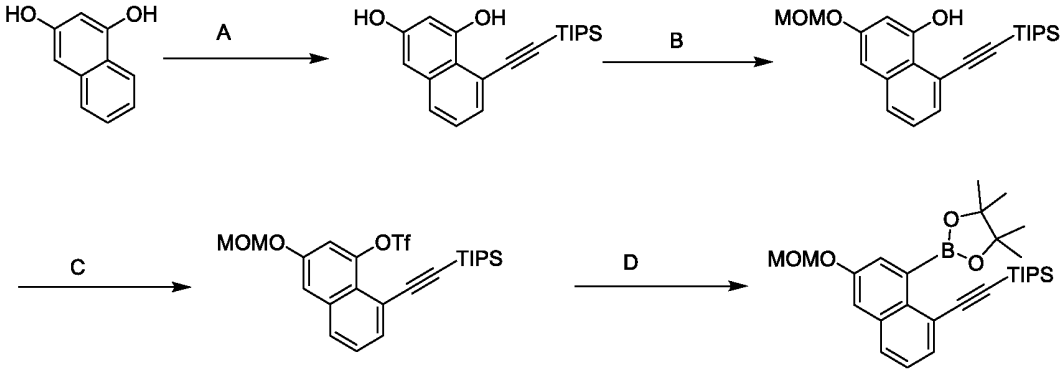
[0263] Стадия F. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (538 мг,

1,26 ммоль, 1,0 экв.), ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (200 мг, 1,26 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (487 мг, 3,77 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (6 мл) добавляли молекулярные сита 4A (150 мг). Перемешивали смесь при 90 °C в течение 24 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь этилацетатом (20 мл) и водой (15 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 37%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 551,2.

Промежуточное соединение 17



триизопропил-[2-[6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]этинил]силан



[0264] Стадия A. 8-(2-Триизопропилсилилэтинил)нафталин-1,3-диол. Смесь нафталин-1,3-диола (50 г, 312 ммоль, 1 экв.), 2-бромэтинил(триизопропил)силана (97,9 г, 375 ммоль, 1,2 экв.), (1-изопропил-4-метил-бензол)дихлоррутения (19,1 г, 31,2 ммоль, 0,1 экв.), AcOK (61,3 г, 624 ммоль, 2 экв.) в диоксане (600 мл) перемешивали при 110 °C в течение 12 часов. После завершения фильтровали смесь, разбавляли водой (1 л) и экстрагировали этилацетатом (2 × 1 л). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (1 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под

вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 3/1, Rf=0,68) с получением указанного в заголовке соединения (100 г, выход 89%). Желтое маслянистое вещество. Rf=0,68 (петролейный эфир/этилацетат = 3/1). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 341,3.

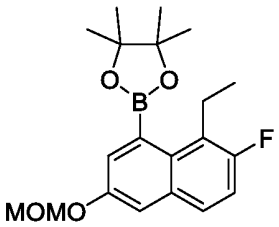
[0265] Стадия B. 3-(Метоксиметокси)-8-(2-триизопропилсилилэтинил)нафталин-1-ол. К смеси 8-(2-триизопропилсилилэтинил)нафталин-1,3-диола (180 г, 529 ммоль, 1 экв.) и DIEA (205 г, 1,59 моль, 276 мл, 3 экв.) в дихлорметане (1500 мл) добавляли MOMCl (63,8 г, 793 ммоль, 60,2 мл, 1,5 экв.) при 0 °C. После перемешивания при 0 °C в течение 0,5 часа разбавляли смесь водой (1 л) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (500 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (1 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 3/1, Rf=0,6) с получением указанного в заголовке соединения (126 г, выход 60%). Черное твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 285,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,25 (с, 1H), 7,69 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,50 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 1,20 -1,16 (м, 21H).

[0266] Стадия C. [3-(Метоксиметокси)-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]трифторметансульфонат. К смеси 3-(метоксиметокси)-8-(2-триизопропилсилилэтинил)нафталин-1-ола (200 г, 520,04 ммоль, 1 экв.) и DIEA (202 г, 1,56 моль, 272 мл, 3 экв.) в дихлорметане (2000 мл) добавляли Tf_2O (220 г, 780 ммоль, 129 мл, 1,5 экв.) при -40 °C. После перемешивания при -40 °C в течение 0,5 часа гасили смесь водой (2 л) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (500 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (1 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 5/1, Rf=0,24), с получением указанного в заголовке соединения (250 г, выход 92%). Желтое маслянистое вещество.

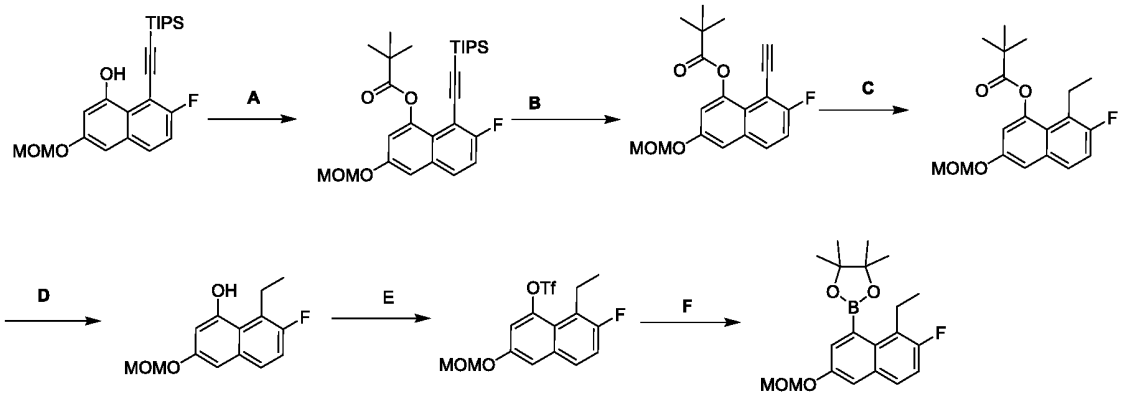
[0267] Стадия D. Триизопропил-[2-[6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]этинил]силан. Смесь [3-(метоксиметокси)-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]трифторметансульфоната (230 г, 445 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (226 г, 890 ммоль, 2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (32,6 г, 44,5 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (152,92 г, 1,56

моль, 3,5 экв.) в толуоле (2 л) перемешивали при 110 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения фильтровали смесь и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (1 л) и экстрагировали этилацетатом (1 л × 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (1 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 20/1, Rf=0,39). Полученное соединение растирали с ацетонитрилом (500 мл) с получением 98 г чистого продукта. Очищали фильтрат обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением дополнительно 27 г продукта. Общая масса указанного в заголовке соединения составила 125 г (выход 57%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,72-7,67 (м, 2H), 7,48 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 5,29 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 1,44 (с, 12H), 1,19-1,15 (м, 21H).

Промежуточное соединение 18



2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



[0268] Стадия A. 7-Фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-илпивалат. К раствору 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (2,00 г, 4,97 ммоль, 1,0 экв.), DMAP (122 мг,

999 мкмоль, 0,2 экв.), ТЭА (1,51 г, 14,9 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли 2,2-диметилпропаноилхлорид (1,80 г, 14,9 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °C и затем перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь ДХМ (15 мл) и водой (15 мл), а затем экстрагировали водный слой ДХМ (10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 15/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,00 г, неочищенный). Желтое маслянистое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 487,2.

[0269] Стадия B. 8-Этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илпивалат. К раствору 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-илпивалата (3,00 г, 6,16 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли CsF (9,36 г, 61,6 ммоль, 10 экв.) и перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,25 часа. После завершения в реакционную смесь добавляли воду (250 мл) и затем экстрагировали смесь этилацетатом (2 × 120 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором 100 мл, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г, неочищенный). Желтое маслянистое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 331,1.

[0270] Стадия C. 8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илпивалат. К раствору 8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илпивалата (2,00 г, 6,05 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (200 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Суспензию несколько раз дегазировали под вакуумом и продували H_2. Перемешивали смесь в атмосфере H_2 (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 20 °C в течение 20 минут. После завершения фильтровали смесь и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,06 г, неочищенный). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 335,1.

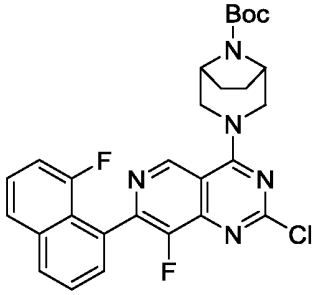
[0271] Стадия D. 8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ол. К раствору 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илпивалата (1,00 г, 2,99 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли KOH (504 мг, 8,98 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения доводили реакционный раствор до pH = 4 с помощью 0,5 M HCl при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (570 мг, выход за четыре стадии 51%).

Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,55-7,43 (м, 1H), 7,18 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,57 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,40-3,25 (м, 2H), 1,30 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

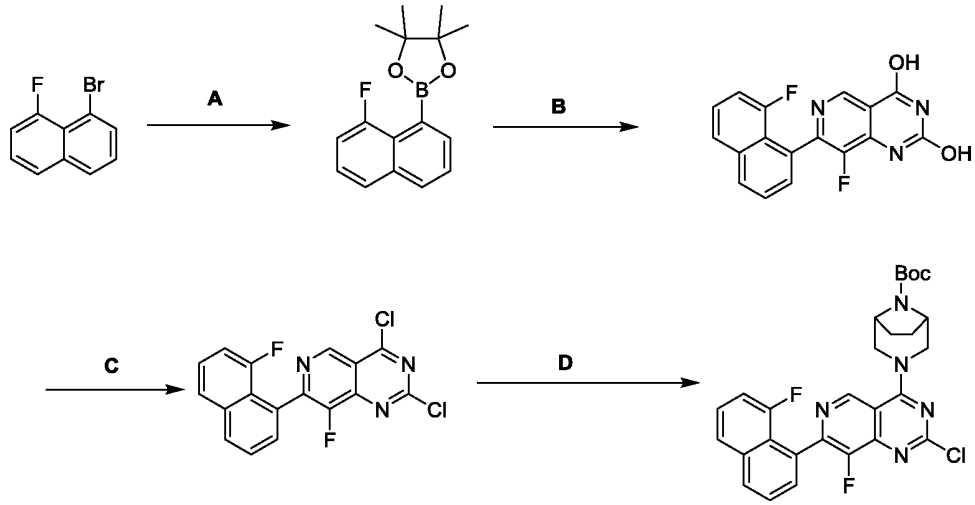
[0272] Стадия E. 8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илтрифторметансульфонат. К раствору 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ола (520 мг, 2,08 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (806 мг, 6,24 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (879 мг, 3,12 ммоль, 1,5 экв.) при -40 °C и затем перемешивали смесь при -40 °C в течение 0,5 часа. После завершения гасили реакционную смесь ледяной водой (15 мл) и затем экстрагировали ДХМ (2 × 15 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (620 мг, выход 78%). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,67-7,59 (м, 1H), 7,43 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 2,4Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,33-3,14 (м, 2H), 1,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

[0273] Стадия F. 2-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (500 мг, 1,31 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (665 мг, 2,62 ммоль, 2,0 экв.), AcOK (385 мг, 3,92 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (6 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (96,0 мг, 131 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Дегазировали смесь и перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 25/1) с получением указанного в заголовке соединения (143 мг, выход 30%). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,62-7,53 (м, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,21 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,20-3,06 (м, 2H), 1,45 (с, 12H), 1,30-1,25 (м, 3H).

Промежуточное соединение 19



трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



[0274] Стадия A. 2-(8-Фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Раствор 1-бром-8-фторнафталина (55,0 г, 244 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (850 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем по каплям добавляли n-BuLi (2,5 M, 117 мл, 1,20 экв.) при -70 °C. Перемешивали смесь при -70 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Затем добавляли раствор 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (63,6 г, 342 ммоль, 69,8 мл, 1,40 экв.) в ТГФ (150 мл) при -70 °C. Полученную смесь перемешивали при -70 °C в течение 1 часа. По данным ЖХМС, наблюдали, что 1-бром-8-фторнафталин израсходован полностью, и обнаружен только один главный пик с требуемой массой (RT = 1,073 мин). Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl (500 мл) при 10 °C, затем разбавляли H_2O (300 мл) и экстрагировали петролейным эфиром (500 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (500 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 100

г силикагелевая флэш-колонка SepaFlash®, элюент 0~4% этилацетат/петролейный эфир, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат = 10/1, Rf = 0,67) с получением указанного в заголовке соединения (30,0 г, 110 ммоль, выход 45,1%, чистота 100%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: М+1, 273.

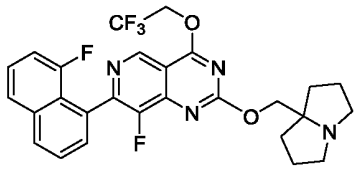
[0275] Стадия B. 8-Фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диол. К раствору 2-(8-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (947 мг, 3,48 ммоль, 1,50 экв.) и 7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (0,50 г, 2,32 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (15 мл) добавляли K_3PO_4 (1,50 М, 4,64 мл, 3,0 экв.) и Ad2nBuP Pd G3 (cataCXium® A Pd G3) (253 мг, 348 мкмоль, 0,15 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (С18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-40% ACN) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 50%); белое твердое вещество. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,24-9,47 (м, 2Н), 9,04 (с, 1Н), 8,01-7,85 (м, 1Н), 7,66 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 7,57-7,32 (м, 3Н), 7,09-6,96 (м, 1Н). ЖХМС [ИЭР, М+1]: 326,1.

[0276] Стадия C. 2,4-Дихлор-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (800 мг, 2,46 ммоль, 1,0 экв.) в $POCl_3$ (10 мл) добавляли DIEA (954 мг, 7,38 ммоль, 1,29 мл, 3,0 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 110 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, неочищенный). Черное маслянистое вещество.

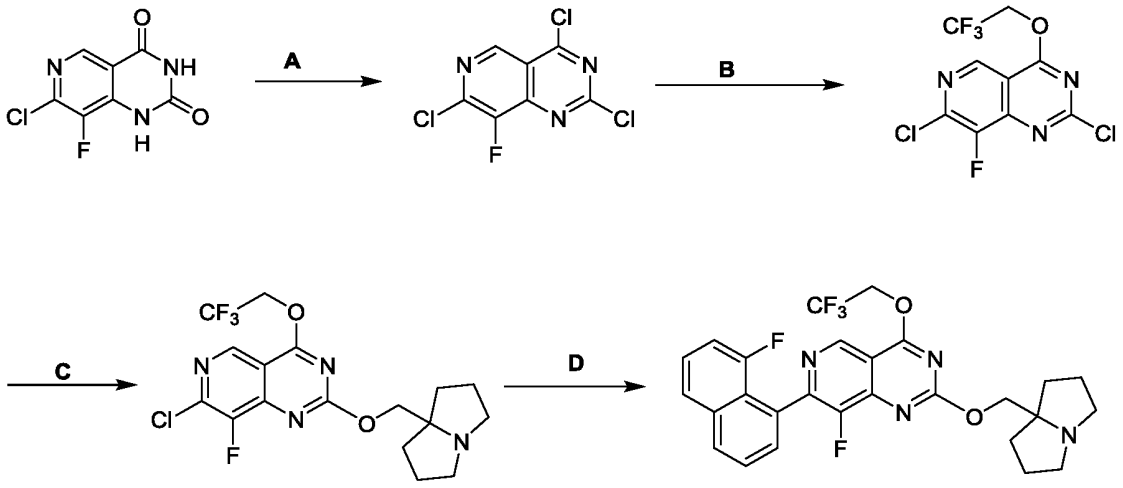
Стадия D. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(2-хлор-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 2,4-дихлор-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (390 мг, 872 мкмоль, чистота 81%, 1,0 экв.) в DMAc (10 мл) добавляли DIEA (338 мг, 2,62 ммоль, 456 мкл, 3,0 экв.) и трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (194 мг, 916 мкмоль, 1,05 экв.). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (С18,

0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-90% ACN) с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, выход за две стадии: 32%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,13 (с, 1H), 8,05-7,98 (м, 1H), 7,75 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,51-7,42 (м, 1H), 7,18-7,08 (м, 1H), 4,80-4,51 (м, 2H), 4,50-4,27 (м, 2H), 3,95-3,56 (м, 2H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,85-1,72 (м, 2H), 1,53 (с, 9H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 538,2.

Промежуточное соединение 20



8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0277] Стадия A. 2,4,7-Трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору 7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (100 г, 463 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (500 мл) добавляли $POCl_3$ (213 г, 1,39 моль, 129 мл, 3,00 экв.) и DIEA (179 г, 1,39 моль, 242 мл, 3,00 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 110 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь перегоняли в вакууме (80 °C, водоструйный вакуум-насос) с получением 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (100 г, 396,10 ммоль, выход 85,39%) в виде коричневого маслянистого вещества.

[0278] Стадия B. 2,7-Дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (100 г, 396 ммоль, 1,00 экв.) и

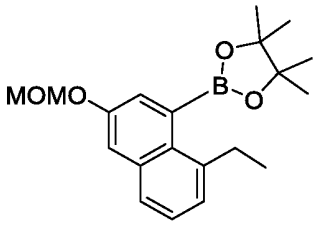
2,2,2-трифторэтанола (59,4 г, 594 ммоль, 42,7 мл, 1,50 экв.) в толуоле (2 л) добавляли t-BuONa (152 г, 1,58 моль, 4,00 экв.) при 25 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали насыщенным солевым раствором (3 л × 2) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2,7-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (45,0 г, 140 ммоль, выход 35,5%, чистота 99,0%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: M+1, 316.

[0279] Стадия C. 7-Хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Смесь (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (35,7 г, 253 ммоль, 2,00 экв.), DIEA (32,7 г, 253 ммоль, 44,0 мл, 2,00 экв.) и молекулярных сит 4A (40,0 г) в 2-метилтетрагидрофуране (400 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Затем добавляли раствор 2,7-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (40,0 г, 126 ммоль, 1,00 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (400 мл) и перемешивали полученную смесь при 25 °C в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь. Промывали фильтрат насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 л × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Растирали остаток с ацетонитрилом (300 мл) при 25 °C в течение 30 минут с получением 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (26,0 г, 61,1 ммоль, выход 48,3%, чистота 99,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: M+1, 421.

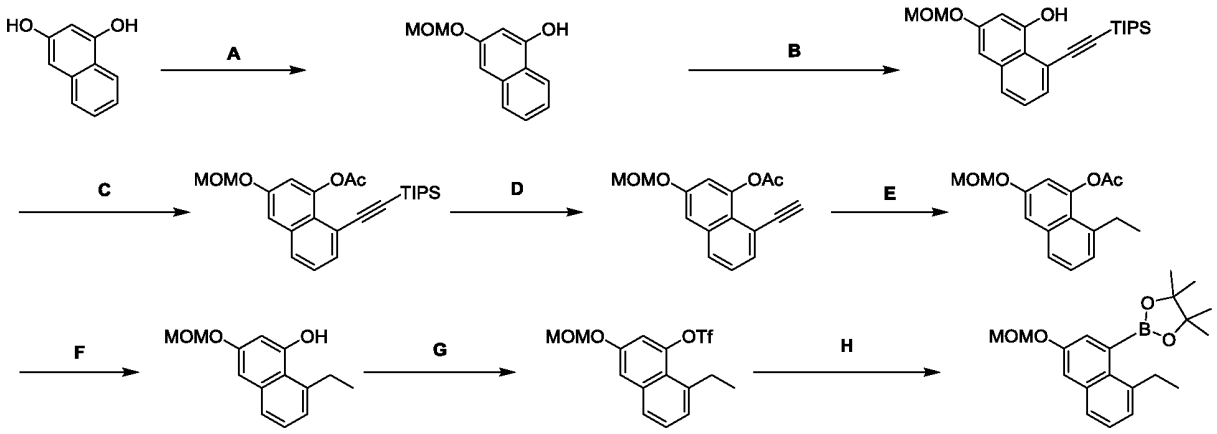
Стадия D. 8-Фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Смесь 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (17,0 г, 40,4 ммоль, 1,00 экв.), 2-(8-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (16,4 г, 60,6 ммоль, 1,50 экв.), BrettPhos Pd G3 (4,25 г, 4,69 ммоль, 1,16e-1 экв.), K_3PO_4 (1,5 M, 80,8 мл, 3,00 экв.) в толуоле (170 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 65 °C в течение 4 часов в атмосфере N_2. Фильтровали реакционную смесь. Экстрагировали фильтрат толуолом (170 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-

ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (10,85 г, 16,6 ммоль, выход 41,2%, чистота 95,8%) в виде желтого твердого вещества. ЯМР: δ 9,28 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,68 (дд, *J* = 0,9, 7,2 Гц, 1H), 7,61 (дт, *J* = 5,1, 7,9 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J* = 7,1, 13,3 Гц, 1H), 5,47-5,37 (м, 2H), 4,77-4,67 (м, 2H), 3,56-3,49 (м, 2H), 3,22 (тд, *J* = 6,0, 11,7 Гц, 2H), 2,27-2,00 (м, 8H); ЖХМС: M+1, 531.

Промежуточное соединение 21



2-[8-этил-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2 –диоксаборолан



Стадия A. 3-(Метоксиметокси)нафталин-1-ол. К раствору нафталин-1,3-диола (50 г, 312 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (120 г, 935 ммоль, 163 мл, 3,0 экв.) в дихлорметане (400 мл) по каплям добавляли хлор(метокси)метан (27,5 г, 342 ммоль, 1,1 экв.) при 0~5 °C в течение 30 минут. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 16 часов. Гасили реакционную смесь насыщенным водным $NaHCO_3$ (100 мл) при температуре ниже 5 °C и разбавляли H_2O (300 мл). Отделяли органический слой и добавляли H_2O (100 мл). Доводили pH смеси до 3~4 с помощью 2 н. HCl при температуре ниже 10 °C. Отделяли органический слой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1, 8/1) с получением указанного в

заголовке соединения (31,3 г, выход 49%). Красно-коричневая жидкость. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,17-8,08 (м, 1H), 7,71-7,61 (м, 1H), 7,45-7,30 (м, 2H), 7,02-6,63 (м, 2H), 5,38-5,28 (м, 2H), 3,56-3,53 (м, 3H).

Стадия B. 3-(Метоксиметокси)-8-(2-триизопропилсилилэтинил)нафталин-1-ол. Смесь 3-(метоксиметокси)нафталин-1-ола (20 г, 97,9 ммоль, 1,0 экв.), (бромэтинил)триизопропилсилана (32 г, неочищенный), K_2CO_3 (13,6 г, 98,4 ммоль, 1,0 экв.), ацетата натрия (2 г, 24,4 ммоль, 0,25 экв.) и димера (1-изопропил-4-метилбензол)дихлоррутения (9,00 г, 14,7 ммоль, 0,15 экв.) в ДХЭ (200 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 40 °C в течение 13 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (10,6 г, выход 28%). Желтая жидкость. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,26 (с, 1H), 7,69 (дд, *J* = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,50 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 6,97 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 1,29-1,14 (м, 21H).

Стадия C. 3-(Метоксиметокси)-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтилацетат. К смеси 3-(метоксиметокси)-8-(2-триизопропилсилилэтинил)нафталин-1-ола (10 г, 26,0 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (8,40 г, 65,0 ммоль, 11,3 мл, 2,5 экв.) в дихлорметане (100 мл) добавляли ацетилхлорид (3,06 г, 39,0 ммоль, 2,78 мл, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения разбавляли смесь водой (100 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (70 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (9 г, выход 80%). Желтое маслянистое вещество. Rf=0,28 (петролейный эфир/этилацетат = 3/1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,72 (дд, *J* = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,96 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,19 (с, 21H).

Стадия D. 8-Этинил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илацетат. Смесь 3-(метоксиметокси)-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтилацетата (9,3 г, 21,8 ммоль, 1 экв.) и CsF (23,2 г, 153 ммоль, 5,63 мл, 7 экв.) в ДМФА (90 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (150 мл), промывали насыщенным

солевым раствором (3 × 100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, выход 42%). Желтое маслянистое вещество. Rf=0,21 (петролейный эфир/этилацетат = 3/1). [ИЭР, M+1]: 271,2.

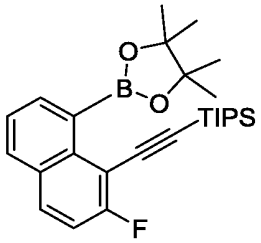
Стадия E. [8-Этил-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]ацетат. Смесь [8-этинил-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]ацетата (2,5 г, 9,25 ммоль, 1 экв.) и Pd/C (60 мг, чистота 10%) в метаноле (10 мл) перемешивали при 25 °C в течение 10 минут в атмосфере H_2 при давлении 15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа). После завершения фильтровали смесь и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, выход 83%), и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Желтое маслянистое вещество. [ИЭР, M-41]: 233,3.

Стадия F. 8-Этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ол. Смесь [8-этил-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]ацетата (2 г, 7,29 ммоль, 1 экв.) и LiOH (873 мг, 36,5 ммоль, 5 экв.) в ТГФ (20 мл) и H_2O (6 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,42 г, выход 66%). Желтое маслянистое вещество. Rf=0,26 (петролейный эфир/этилацетат = 5/1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,53 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,3 (т, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,00 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,55 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,30 (к, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,33 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

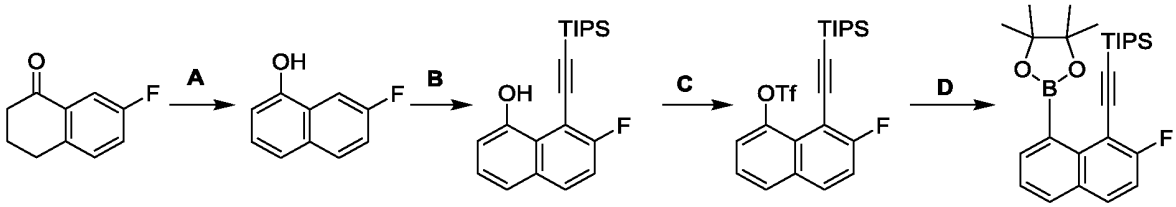
Стадия G. [8-Этил-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]трифторметансульфонат. К смеси 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ола (1,4 г, 6,03 ммоль, 1 экв.) и DIEA (3,12 г, 24,1 ммоль, 4,20 мл, 4 экв.) в дихлорметане (20 мл) добавляли Tf_2O (2,55 г, 9,04 ммоль, 1,49 мл, 1,5 экв.) при -40 °C. Перемешивали смесь при -40 °C в течение 0,5 часа. После завершения разбавляли смесь водой (20 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл), а объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 5/1, Rf=0,67) с получением указанного в заголовке соединения (1,87 г, выход 83%). Желтое маслянистое вещество. Rf=0,67 (петролейный эфир/этилацетат = 5/1).

Стадия H. 2-[8-Этил-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь [8-этил-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]трифторметансульфоната (1,8 г, 4,94 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,14 г, 12,4 ммоль, 2,5 экв.), KOAc (1,21 г, 12,4 ммоль, 2,5 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (362 мг, 494 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (20 мл) перемешивали при 110 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (810 мг, выход 46%). Желтое маслянистое вещество. Rf=0,7 (петролейный эфир/этилацетат = 10/1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,60 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,27-7,24 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,19 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,45 (с, 12H), 1,36 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 22



((2-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан



Стадия A. 7-Фторнафталин-1-ол. К раствору 7-фтор-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (75,0 г, 457 ммоль, 1,00 экв.) в уксусной кислоте (1,50 л) и бромоводороде в AcOH (33%, 7,50 мл) добавляли бром (80,3 г, 503 ммоль, 25,9 мл, 1,1 экв.) в уксусной кислоте (50 мл) при 0 °C и перемешивали смесь при 25 °C в течение 3 часов. Разбавляли смесь ДХМ (1,5 л), промывали водой (3 × 500 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом

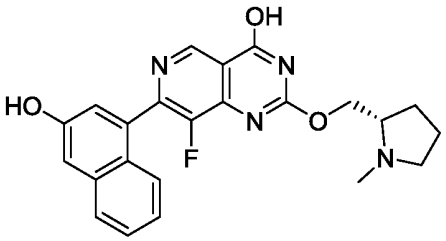
натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневого маслянистого вещества, которое растворяли в ДМФА (750 мл). Добавляли бромид лития (67,4 г, 777 ммоль, 19,5 мл, 1,70 экв.), карбонат лития (57,4 г, 777 ммоль, 1,70 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 160 °C в течение 3,5 часа. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (1,00 л), промывали насыщенным солевым раствором (2 × 500 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (61,0 г, выход 82%). Коричневое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,84-7,77 (м, 2H), 7,44 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 6,84 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H).

Стадия B. 7-Фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)нафталин-1-ол. К раствору (бромэтинил)триизопропилсилана (72,0 г, 275 ммоль, 1,20 экв.) и 7-фторнафталин-1-ола (37,2 г, 230 ммоль, 1,0 экв.) в ДХЭ (500 мл) добавляли (1-изопропил-4-метилбензол)дихлоррутений (21,1 г, 34,4 ммоль, 0,15 экв.), K_2CO_3 (31,7 г, 230 ммоль, 1,0 экв.) и NaOAc (3,77 г, 45,9 ммоль, 0,20 экв.). Перемешивали смесь при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (73,0 г, выход 93%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (с, 1H), 7,79 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,23 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,08-7,00 (м, 1H), 1,24-1,14 (м, 21H); ЖХМС [ИЭР, M+1, 2M+1]: 343,1, 685,3.

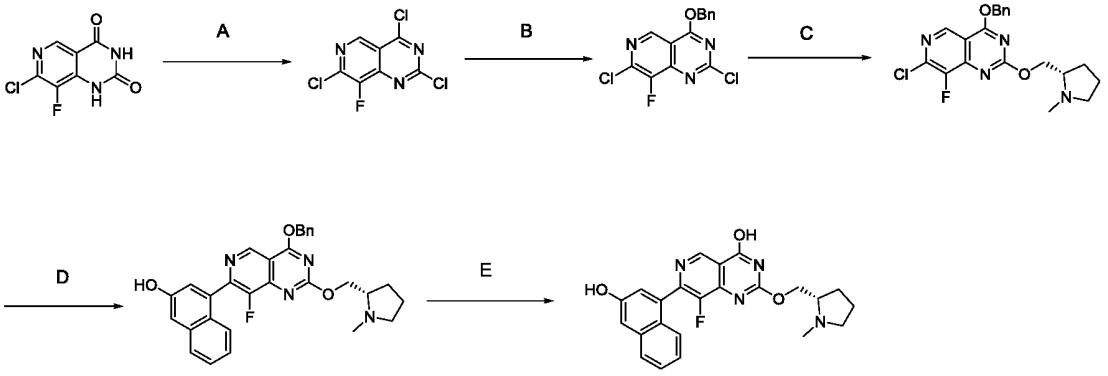
Стадия C. [7-Фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]трифторметансульфонат. К раствору 7-фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)нафталин-1-ола (73,0 г, 213 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (600 мл) добавляли DIEA (55,1 г, 426 ммоль, 74,2 мл, 2,00 экв.) и Tf_2O (90,2 г, 320 ммоль, 52,7 мл, 1,50 экв.) при -40 °C. Перемешивали смесь при -40 °C в течение 0,5 часа. Объединенную реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали смесь колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (78,0 г, выход 77%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88-7,79 (м, 2H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,46 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 1,32-1,16 (м, 21H).

Стадия D. ((2-Фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан. К раствору [7-фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]трифторметансульфоната (20,0 г, 42,1 ммоль, 1,00 экв.) и бис(пинаколато)дибора (16,0 г, 63,2 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (6,00 мл) добавляли KOAc (8,27 г, 84,3 ммоль, 2,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (3,08 г, 4,21 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь при 110 °C в течение 12 часов. Фильтровали смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (9,0 г, выход 47%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85-7,75 (м, 3H), 7,43 (дд, *J* = 7,2, 8,0 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 1,45 (с, 12H), 1,21-1,14 (м, 21H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 453,2.

Промежуточное соединение 23



(S)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол



Стадия A. 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. В колбу, содержащую 7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (0,93 г, 4,3 ммоль), добавляли $POCl_3$ (8 мл, 86 ммоль). Охлаждали смесь на ледяной бане и добавляли DIPEA (2 мл, 13 ммоль).

Убирали ледяную баню и перемешивали смесь при 100 °C в течение 20 часов. Охлаждали раствор и концентрировали с получением коричневого маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество растворяли в ДХМ и гасили раствор смесью K_3PO_4 (37%, 10 мл) и льда (20 г). Перемешивали смесь в течение 10 минут. Разделяли два слоя и дополнительно промывали органический слой насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина, который сразу использовали без очистки, предполагая 100% выход.

Стадия B. 4-(Бензилокси)-2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. В колбу, содержащую неочищенный 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин (1,5 г, 4,3 ммоль), добавляли молекулярные сита (3 Å, 0,4 г), 1,4-диоксан (22 мл), бензиловый спирт (0,50 мл, 4,7 ммоль) и DIPEA (2,0 мл, 13 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 7 часов. Концентрировали смесь досуха и разбавляли EtOAc. Фильтровали смесь через слой целита и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-25% смесью этилацеьаь/гексаны, с получением 4-(бензилокси)-2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (0,68 г, 49%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД (химическая ионизация при атмосферном давлении), положит.): m/z 324,1 (M+H).

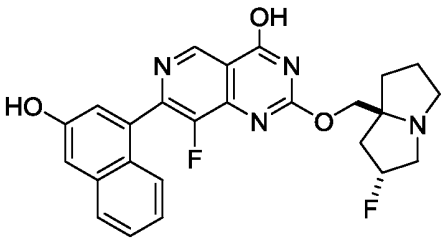
Стадия C. (S)-4-(Бензилокси)-7-хлор-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору 4-(бензилокси)-2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (1,3 г, 4,0 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (0,67 мл, 5,6 ммоль), затем Cs_2CO_3 (3,27 г, 10 ммоль). Нагревали смесь при 80 °C в атмосфере N_2 в течение 3 часов, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Разбавляли смесь этилацетатом и фильтровали через слой целита. Концентрировали фильтрат и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора). Объединяли требуемые фракции, подщелачивали Na_2CO_3 (2 М) и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением (S)-4-(бензилокси)-7-хлор-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (0,91 г, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, положит.): m/z 403,1 (M+H).

Стадия D. (S)-4-(4-(Бензилокси)-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол. Колбу, содержащую раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-

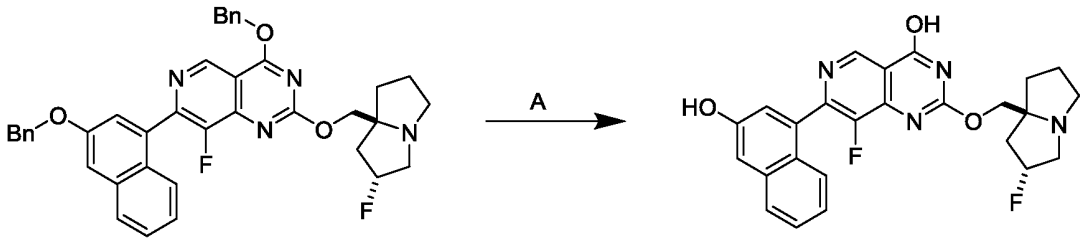
1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол (0,58 г, 2,1 ммоль), (S)-4-(бензилокси)-7-хлор-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (0,66 г, 1,6 ммоль), Na_2CO_3 (2 мл, 4 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,19 г, 0,16 ммоль) в диоксане (16 мл), продували N_2. Нагревали смесь в атмосфере N_2 при 80 °C в течение 7 часов и охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный EtOAc экстракт сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 5-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли, подщелачивали $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали ДХМ. Объединенный ДХМ экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-(4-(бензилокси)-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (0,39 г, выход 46%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 511,2 (M + H).

Стадия E. (S)-8-Фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол. В колбу с мешалкой добавляли Pd/C (160 мг, 0,15 ммоль). Добавляли раствор (S)-4-(4-(бензилокси)-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (0,39 г, 0,75 ммоль) в EtOAc (15 мл). Закрывали колбу резиновой пробкой и перемешивали в атмосфере H_2 из баллона при комнатной температуре в течение 15 часов. Фильтровали смесь через целит и дополнительно промывали целит ДХМ/MeOH (2:1, 200 мл). Объединенные органические слои концентрировали и сушили с получением (S)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (0,29 г, выход 92%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 421,2 (M + H).

Промежуточное соединение 24



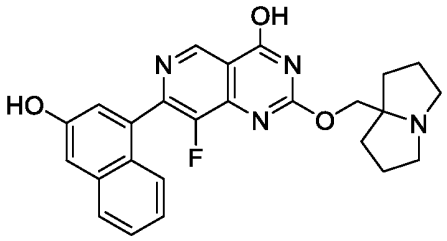
8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол (рацемический, транс)



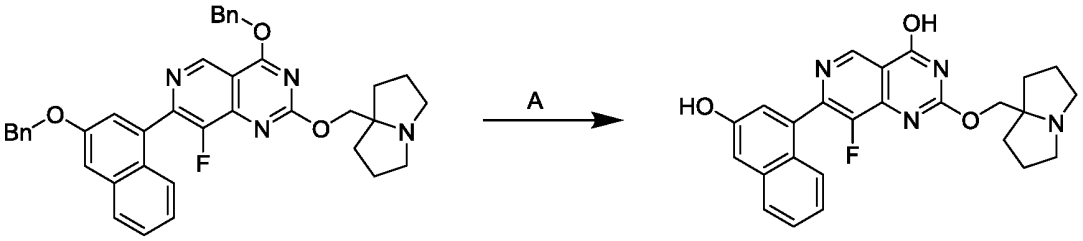
4-(Бензилокси)-7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Синтезировали способом получения промежуточного соединения 23, используя рацемический ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол вместо (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола на стадии C и 2-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии D. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 645,3 (M + H).

Стадия A. 8-Фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол. К 4-(бензилокси)-7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидину (1,0 г, 1,6 ммоль) в ДХМ (200 мл) при -70 °C добавляли 1,2,3,4,5-пентаметилбензол (1,2 г, 7,8 ммоль) и по каплям добавляли трихлорборан (8,0 мл, 7,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при -70 °C в течение 30 минут и нагревали до 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение двух часов и гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (150 мл). Экстрагировали водный слой смесью ИПС/ДХМ (20%, 3X). Затем сушили объединенные органические фазы над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный материал растирали с эфиром и отфильтровывали твердое вещество с получением 8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (0,59 г, выход 82%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 465,1 (M + H).

Промежуточное соединение 25



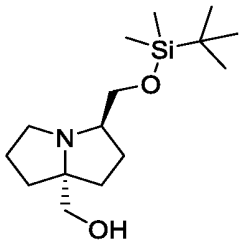
8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол



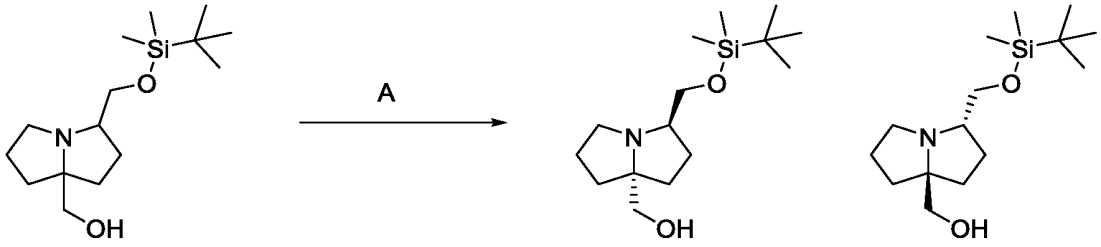
4-(Бензилокси)-7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Синтезировали способом получения промежуточного соединения 23, используя тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол вместо (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола на стадии C и 2-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии D. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 627,3 (M + H).

Стадия A. 8-Фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол. К 4-(бензилокси)-7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидину (5,3 г, 8,38 ммоль) в ТГФ/MeOH (10 мл/6 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (4,7 г, 3,4 ммоль). Продували смесь N_2 и H_2 и затем перемешивали в атмосфере H_2 при давлении 45 фунт/кв.дюйм (310,3 кПа) в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали целит 20% MeOH/ДХМ. Концентрировали фильтрат с получением 8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (2,1 г, выход 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 447,3 (M + H).

Промежуточное соединение 26



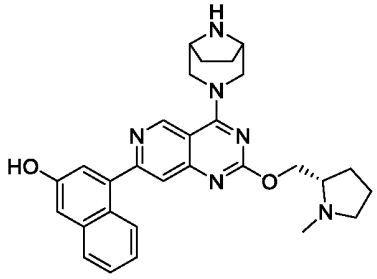
((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол



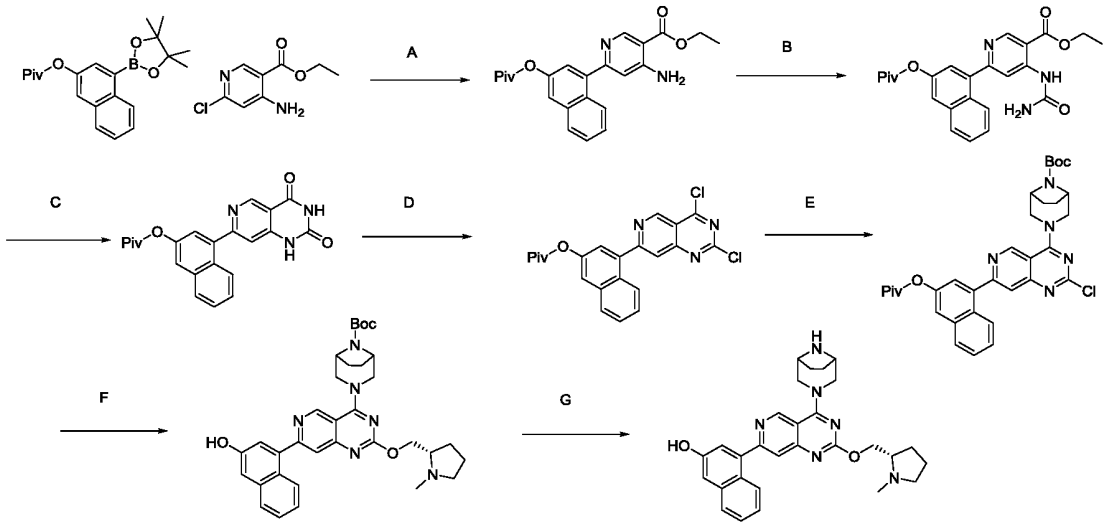
Смесь (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол разделяли в компании Lotus Separations, используя хиральную СЖХ с колонкой AD-H (3x25 см), с объемом ввода 1 мл раствора соединения в метаноле с концентрацией 20 мг/мл, элюируя 20% метанол/CO_2 при давлении 100 бар со скоростью потока 70 мл/мин и обнаружением при 220 нм.

[0280] Следующие примеры предназначены для дополнительной иллюстрации некоторых вариантов реализации настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

ПРИМЕР 1



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, трис-гидрохлоридная соль



[0281] Стадия A. Этил-4-амино-6-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)никотинат. К раствору этил-4-амино-6-хлорникотината (0,850 г, 4,24 ммоль) в диоксане добавляли карбонат калия (2,00 М раствор, 10,6 мл, 21,2 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-илпивалат (2,25 г, 6,36 ммоль) и продували реакционную смесь азотом в течение 15 мин. К смеси добавляли Xphos (0,150 г, 0,318 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,150 г, 0,159 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 24 часов при 80 °C. Разбавляли реакционную смесь EtOAc и промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% смесью EtOAc/CH_2Cl_2 в качестве элюента, с получением этил-4-амино-6-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)никотината (1,23 г, 3,13 ммоль, выход 74,0%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 393,2 (M+H).

[0282] Стадия B. Этил-6-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)-4-уреидоникотинат. К 20% раствору фосгена (813 мг, 1,64 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,48 мл, 0,20 М), охлажденному до 0 °C, добавляли раствор этил-4-амино-6-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)никотината (430 мг, 1,10 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (393 мкл, 2,19 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,48 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, нагревая до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли раствор аммиака в диоксане (4,40 мл, 2,19 ммоль) и перемешивали полученную смесь еще 1 час. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли остаток MeOH и фильтровали для сбора

твердого вещества, промывая MeOH (2x). Сушили твердое вещество в вакууме в течение 24 часов с получением этил-6-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)-4-уреидоникотината (337 мг, 0,774 ммоль, 70,6%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 436,3 (M+H).

[0283] Стадия C. 4-(2,4-Диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-илпивалат. Раствор этил-6-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)-4-уреидоникотината (130 мг, 0,269 ммоль) и Cs_2CO_3 (500 мг, 1,53 ммоль) в толуоле (10,0 мл, 0,269 ммоль) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, промывая EtOAc, и подкисляли до pH 5 с помощью HCl (6 н.). Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 4-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-илпивалата (118 мг, 0,273 ммоль, чистота 90%, выход 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 393,2 (M+H).

[0284] Стадия D. 4-(2,4-Дихлорпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-илпивалат. Смесь 4-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-илпивалата (104 мг, 0,240 ммоль), фосфорилтрихлорида (0,500 мл, 5,37 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,209 мл, 1,20 ммоль) нагревали при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Разделяли остаток между водой (3 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток использовали без дополнительной очистки. 4-(2,4-Дихлорпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-илпивалат (70,0 мг, 0,168 ммоль, 70%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 426,1 (100%) / 428,1 (60%) (M, M+2).

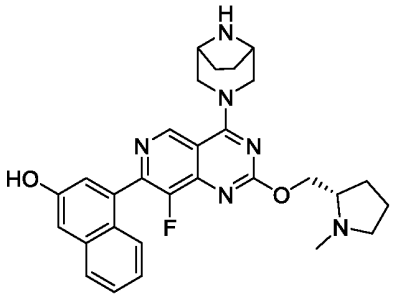
[0285] Стадия E. трет-Бутил-3-(2-хлор-7-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Раствор 4-(2,4-дихлорпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-илпивалата (70,0 мг, 0,164 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (42,4 мг, 0,328 ммоль) и трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (52,3 мг, 0,246 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (1,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Удаляли растворитель в вакууме и разделяли остаток между EtOAc и 10% $NaHCO_3$. Промывали органический слой насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 20-50% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-3-(2-хлор-7-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-

d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (22,0 мг, 0,037 ммоль, 22,3%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 602,3 (100%) / 604,3 (30%) (M, M+2).

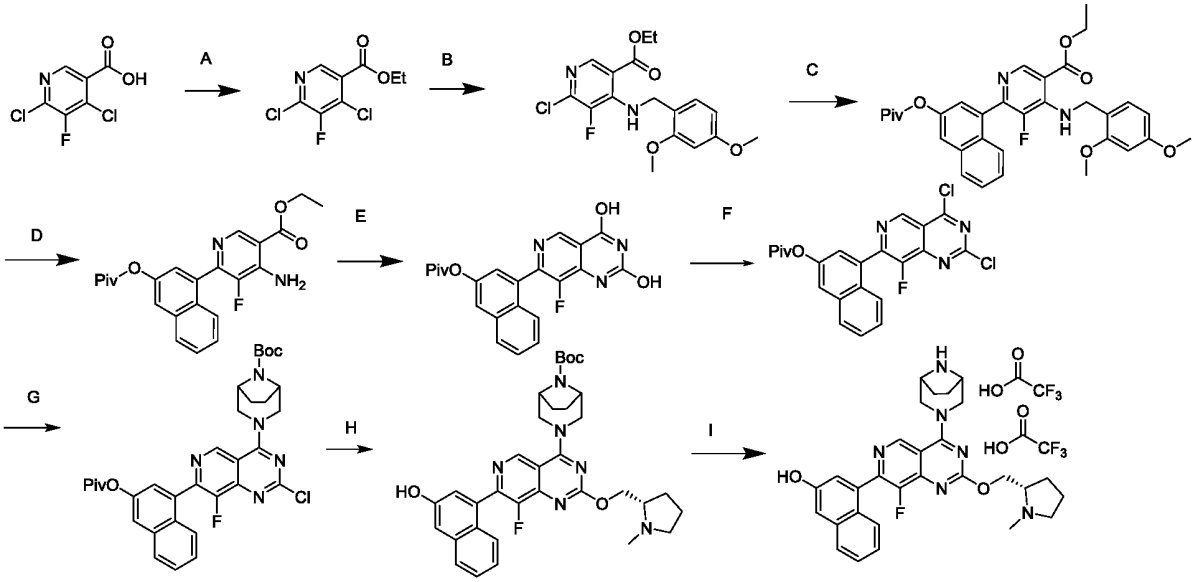
[0286] Стадия F. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-3-(2-хлор-7-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (22,0 мг, 0,037 ммоль), (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола (13,0 мг, 0,110 ммоль), Cs_2CO_3 (36,0 мг, 0,11 ммоль) в диоксане (0,500 мл) продували аргоном и нагревали при 80 °C в течение 5 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разделяли между EtOAc и водой. Промывали органическую фазу водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 5% MeOH + 0,5% NH_4OH/CH_2Cl_2, с получением требуемого продукта (11,0 мг, 0,018 ммоль, 50,0%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 597,4 (M+H).

[0287] Стадия G. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, трис-гидрохлоридная соль. К перемешанному раствору трет-бутил-3-(7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (11,0 мг, 0,018 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,500 мл) добавляли холодный 4 н. раствор HCl в диоксане (922 мкл, 3,69 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали в вакууме с получением трис-гидрохлоридной соли 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (11,0 мг, 0,018 ммоль, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 497,3 (M+H).

ПРИМЕР 2



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, бис(2,2,2-трифторацетат)



[0288] Стадия A. этил-4,6-дихлор-5-фторникотинат. Раствор 4,6-дихлор-5-фтор-3-пиридинкарбоновой кислоты (10,0 г, 47,6 ммоль) в этаноле (238 мл, 47,6 ммоль) нагревали при 80 °C и по каплям добавляли тионилхлорид (6,95 мл, 95,2 ммоль) через конденсатор. Перемешивали смесь при 65 °C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разделяли остаток между EtOAc и водой. Органический слой промывали $NaHCO_3$, сушили и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией, градиентом 0-100 этилацетат/гексаны. Фракции продукта собирали и концентрировали с получением требуемого продукта (9,61 г, 40,4 ммоль, 85%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 237,9 (100%), 240,1 (50%) (M, M+2).

[0289] Стадия B. Этил-6-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотинат. К смеси этил-4,6-дихлор-5-фторникотината (750 мг, 3,15 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-

амина (1,38 мл, 7,88 ммоль) в диоксане (15,8 мл, 3,15 ммоль) добавляли 2,4-диметоксибензиламин (521 мкл, 3,47 ммоль) и нагревали смесь при 40 °C в течение 18 часов. Разбавляли смесь EtOAc и водой и разделяли слои. Экстрагировали водный слой EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-25% смесью EtOAc/гексаны, с получением этил-6-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотината (862 мг, 2,34 ммоль, выход 74%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 369,1 (M+H).

[0290] Стадия C. Этил-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фтор-6-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)никотинат. К раствору этил-6-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотината (0,862 г, 2,34 ммоль) в диоксане (11,7 мл) добавляли карбонат калия (2,0 М, 5,84 мл, 11,7 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-илпивалат (1,04 г, 2,92 ммоль), и продували реакционную смесь аргоном, затем добавляли Pd_2dba_3 (0,080 г, 0,088 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (0,084 г, 0,175 ммоль) (XPhos). Нагревали смесь при 80 °C в течение 5 часов. Фильтровали реакционную смесь через целит, разбавляли EtOAc и промывали органический слой водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, 0-25% смесью EtOAc/гексаны в качестве элюента, с получением этил-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фтор-6-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)никотината (835 мг, 1,49 ммоль, выход 64%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 561,2 (M+H).

[0291] Стадия D. Этил-4-амино-5-фтор-6-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)никотинат. Смесь этил-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фтор-6-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)никотината (810 мг, 1,44 ммоль) в CH_2Cl_2 (14,4 мл) обрабатывали ТФК (1,11 мл, 14,4 ммоль) при 0 °C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа разбавляли реакционную смесь насыщенным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc. Сушили органический слой над Mg_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-4-амино-5-фтор-6-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)никотината (528 мг, 1,29 ммоль, выход 89%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 411,2 (M+H).

[0292] Стадия E. 4-(8-Фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-илпивалат. К раствору этил-4-амино-5-фтор-6-(3-

(пивалоилокси)нафталин-1-ил)никотината (1,33 г, 3,24 ммоль) в ТГФ (6,48 мл, 3,24 ммоль) при 0 °C добавляли трифторацетилизоцианат (0,461 мл, 3,89 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Удаляли растворитель в вакууме и добавляли к остатку MeOH (16,2 мл, 3,24 ммоль) и аммиак (16,2 мл, 3,24 ммоль) (7 М в MeOH). Нагревали смесь при 70 °C в течение 2 часов. Удаляли растворитель в вакууме (без нагревания). Разбавляли остаток CH_2Cl_2 и удаляли твердые вещества фильтрованием с получением первой партии продукта (941 мг). Фильтрат очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% смесью EtOAc/гексаны, с получением дополнительно 202 мг продукта. 4-(8-Фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-илпивалат (всего 1,14 г, 1,96 ммоль, выход 60,4%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 408,1 (M+H).

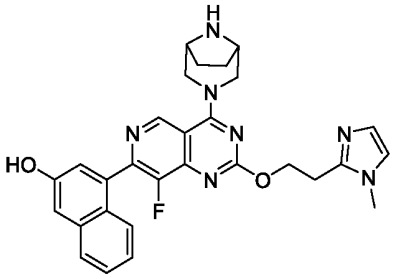
[0293] Стадия F. 4-(2,4-Дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-илпивалат. Смесь 4-(8-фтор-2,4-дигидроксипиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-илпивалата (162 мг, 0,278 ммоль) в оксихлориде фосфора (1,39 мл, 0,278 ммоль) обрабатывали N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (139 мкл, 0,278 ммоль). Перемешивали смесь при 110 °C в течение 18 часов. Выпаривали смесь в вакууме. Растворяли остаток в CH_2Cl_2 и промывали раствором $NaHCO_3$ (насыщ. водн.), и разделяли слои. Органический слой фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-(2,4-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-илпивалата (149 мг, 0,168 ммоль, выход 60,2%, использовали без очистки). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 444,1 (100%), 446 (70%) (M, M+2).

[0294] Стадия G. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-8-фтор-7-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь 4-(2,4-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-илпивалата (149 мг, 0,302 ммоль) и 8-Boc-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (51,3 мг, 0,241 ммоль) в DMA (1,51 мл) обрабатывали N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (264 мкл, 1,51 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Разбавляли смесь водой и экстрагировали водный слой EtOAc (3x). Объединенные органические слои фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-20% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-8-фтор-7-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (77,0 мг, 0,124 ммоль, выход 41%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 620,2 (100%), 621,3 (40%) (M, M+2).

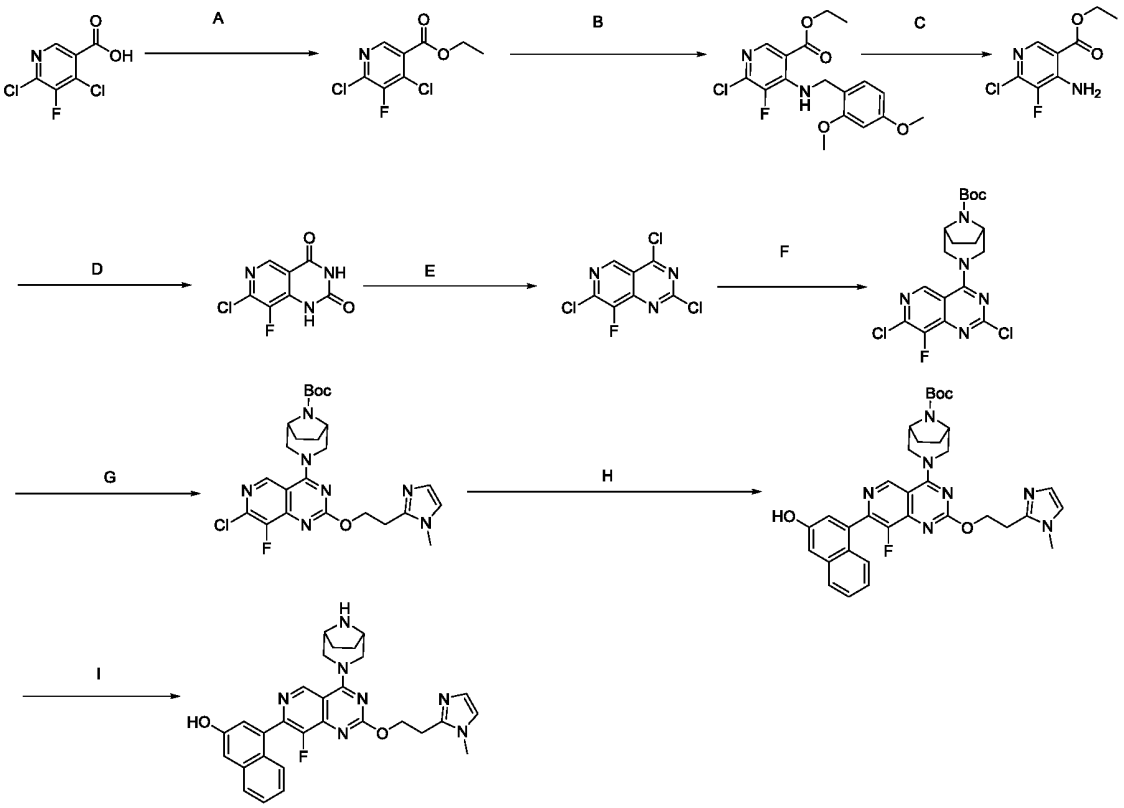
[0295] Стадия H. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-8-фтор-7-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (77 мг, 0,12 ммоль) и диоксана (1,24 мл) обрабатывали (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом (21,0 мг, 0,18 ммоль) и Cs_2CO_3 (81,0 мг, 0,250 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при 70 °C в течение 18 часов. Разбавляли смесь раствором $NaHCO_3$ (насыщ. водн.) и затем экстрагировали EtOAc. Органический слой фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-20% MeOH/CH_2Cl_2 + 0,25% NH_4OH, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (17,0 мг, 0,022 ммоль, выход 18%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 615,3 (100%) (M+H).

[0296] Стадия I. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, бис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (10,0 мг, 0,016 ммоль) в CH_2Cl_2 (163 мкл) добавляли ТФК (13,0 мкл, 0,160 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 5-95% CH_3CN/H_2O в 0,1% ТФК) с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (9,00 мг, 0,012 ммоль, выход 74%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 515,2 (100%) (M+H).

ПРИМЕР 3



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



[0297] Стадия A. Этил-4,6-дихлор-5-фторникотинат: Раствор 4,6-дихлор-5-фтор-3-пиридинкарбоновой кислоты (50 г, 238 ммоль) в этаноле (1191 мл) нагревали при 80 °C и по каплям добавляли тионилхлорид (34,8 мл, 476 ммоль). Перемешивали смесь при 65 °C, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Разделяли остаток между EtOAc и водой и промывали органическую фазу насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением этил-4,6-дихлор-5-фторникотината (50,4 г, выход 89%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 248,1 (M+H).

[0298] Стадия B. Этил-6-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотинат: К смеси этил-4,6-дихлор-5-фторникотината (50,4 г, 212 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (92,4 мл, 529 ммоль) в диоксане (605 мл) добавляли 2,4-диметоксибензиламин (35,0 мл, 233 ммоль) и перемешивали смесь при 50 °C в течение 18 часов. Разделяли смесь между EtOAc и водой и экстрагировали водный слой EtOAc (2x). Объединенные органические фазы фильтровали, загружали сухим способом на силикагель и очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя 0-50% смесью EtOAc/гексаны, с получением этил-6-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотината (55,0 г, выход 70%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 369,1 (M+H).

[0299] Стадия C. Этил-4-амино-6-хлор-5-фторникотинат: Раствор этил-6-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотината (1,06 г, 2,87 ммоль) в CH_2Cl_2 (19,2 мл) при 0 °C по каплям обрабатывали ТФК (4,43 мл, 57,5 ммоль). Перемешивали смесь в течение 45 минут, затем разбавляли CH_2Cl_2 (30,0 мл) и обрабатывали 1 М раствором K_3PO_4 (30,0 мл). Фильтровали смесь через бумагу GF и разделяли слои фильтрата. Экстрагировали водный слой CH_2Cl_2 (2 x 20 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением этил-4-амино-6-хлор-5-фторникотината (657 мг, выход 105%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 219,0 (M+H).

[0300] Стадия D. 7-Хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион: К суспензии этил-4-амино-6-хлор-5-фторникотината (628 мг, 2,87 ммоль) в ТГФ (6 мл), охлажденной до 0 °C, добавляли трифторацетилизоцианат (0,410 мл, 3,45 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали в вакууме. Суспендировали остаток в MeOH (14,4 мл), охлаждали до 0 °C и обрабатывали аммиаком (7 М в MeOH, 14,4 мл, 101 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Отфильтровывали твердое вещество, промывали метанолом и сушили в вакууме с получением 7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (656 мг, выход 106%) в виде белого твердого вещества.

[0301] Стадия E. 2,4,7-Трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь 7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (663 мг, 3,08 ммоль) в оксихлориде фосфора (15,4 мл, 3,08 ммоль) обрабатывали N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (1,54 мл, 3,08 ммоль). Нагревали смесь до 110 °C и перемешивали при указанной температуре в течение 18 часов. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в

CH_2Cl_2 и промывали водой (3x) и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (656 мг, 2,60 ммоль, выход 85%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 219,0 (M+H).

[0302] Стадия F. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Раствор 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (254 мг, 0,500 ммоль) в DMA (2,5 мл) при 0 °C обрабатывали 8-Boc-3,8-диазабицикло[3.2.1]октаном (85,4 мг, 0,400 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (439 мкл, 2,52 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре и затем разделяли между EtOAc и водой. Экстрагировали водный слой EtOAc (2x), и объединенные органические фазы фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией, элюируя 0-50% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (110 мг, выход 51%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 429,1 (M+H).

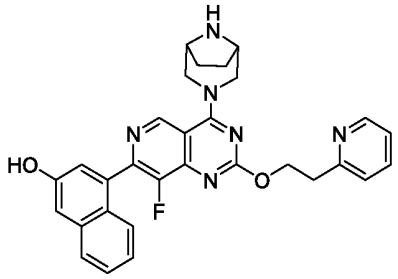
[0303] Стадия G. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50,0 мг, 0,117 ммоль) в диоксане (11,7 мл) обрабатывали 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-олом (29,5 мг, 0,233 ммоль) и Cs_2CO_3 (114 мг, 0,350 ммоль) и перемешивали при 70 °C в течение 18 часов. Разбавляли смесь насыщенным солевым раствором (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией, элюируя 0-5% MeOH/CH_2Cl_2, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (34,3 мг, выход 57%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 518,2 (M+H).

[0304] Стадия H. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (26,8 мг, 0,099 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-

ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (34,3 мг, 0,066 ммоль), K_2CO_3 (0,099 мл, 2,00 М, 0,200 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (7,65 мг, 0,007 ммоль) в диоксане (662 мкл) продували аргоном и нагревали при 85 °С в течение 18 часов, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией, элюируя 15-100% смесью EtOAc/гексаны, затем снова элюируя 0-10% MeOH/CH_2Cl_2, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (23,7 мг, выход 57%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 626,3 (M+H).

[0305] Стадия I. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (23,7 мг, 0,038 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,760 мл) при 0 °С добавляли ТФК (58,4 мкл, 0,758 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем добавляли ТФК (58,4 мкл, 0,758 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 2 часов выливали полученный раствор в смесь насыщенного раствора $NaHCO_3$ (20 мл) и EtOAc (15 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 15 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией, элюируя 0-20% MeOH/CH_2Cl, 2% NH_4OH, затем препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (0-95% ACN/вода/0,1% ТФК за 20 мин). Чистые фракции добавляли в смесь насыщенного раствора $NaHCO_3$ (20 мл) и EtOAc (15 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 15 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (9 мг, выход 43%) в виде бежевой пленки. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 526,2 (M+H).

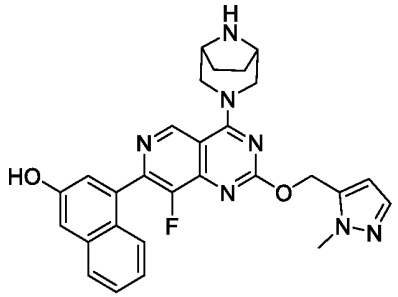
ПРИМЕР 4



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0306] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(пиридин-2-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (28,1 мг, 64%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 523,2 (M+H).

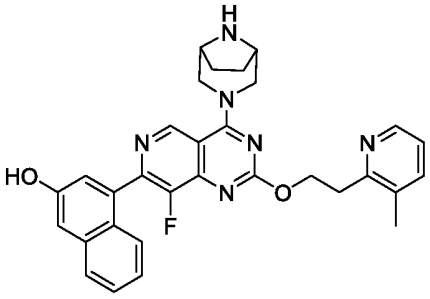
ПРИМЕР 5



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0307] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (23,7 мг, 63%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 512,2 (M+H).

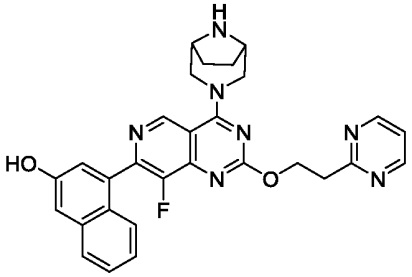
ПРИМЕР 6



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(3-метилпиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0308] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(3-метилпиридин-2-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (14,9 мг, 30%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 537,2 (M+H).

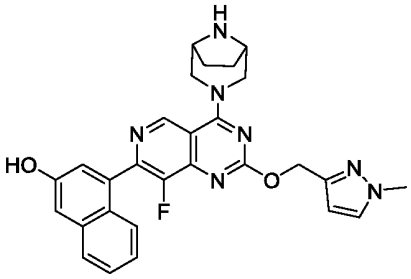
ПРИМЕР 7



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(пиримидин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0309] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(пиримидин-2-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (7,1 мг, x ммоль, 17%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 524,2 (M+H).

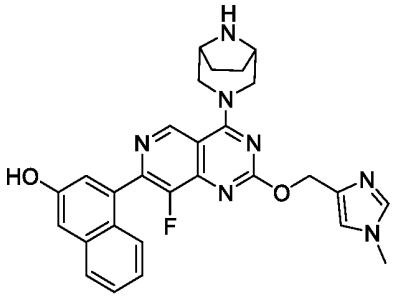
ПРИМЕР 8



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0310] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (9,2 мг, 11%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 512,2 (M+H).

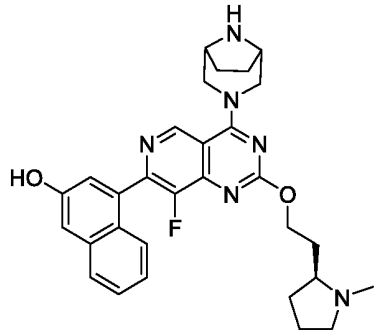
ПРИМЕР 9



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0311] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (1-метил-1H-имидазол-4-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (8,6 мг, 36%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 512,2 (M+H).

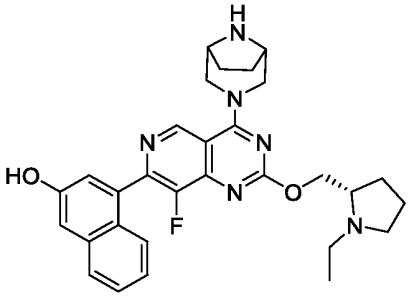
ПРИМЕР 10



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0312] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (S)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (1,03 мг, 0,00195 ммоль, 3,5%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 529,3 (M+H).

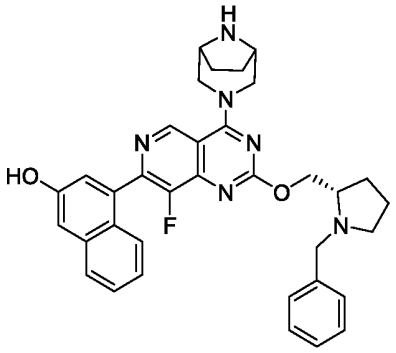
ПРИМЕР 11



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0313] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя [(2S)-1-этил-2-пирролидинил]метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (1,38 мг, 0,00262 ммоль, 2,4%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 529,3 (M+H).

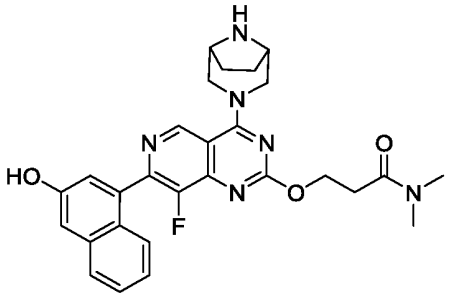
ПРИМЕР 12



4-(2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0314] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (S)-(-)-1-бензил-2-пирролидинметанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (2,67 мг, 0,00452 ммоль, 10,4%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 591,2 (M+H).

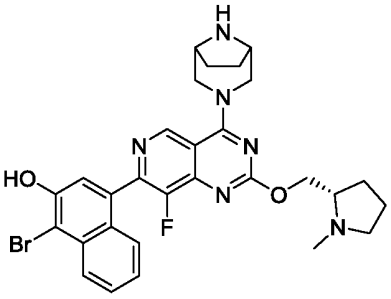
ПРИМЕР 13



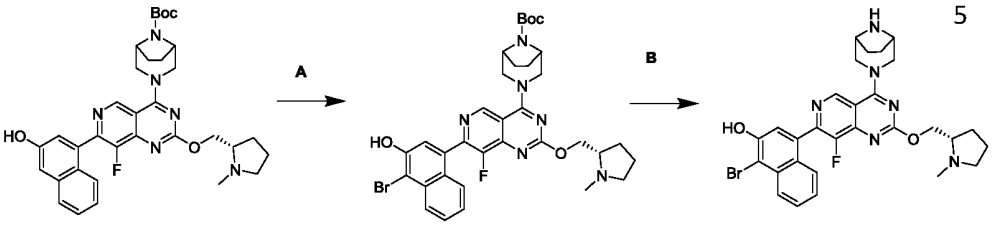
3-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропанамид

[0315] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 3-гидрокси-N,N-диметилпропанамид вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (0,885 мг, 0,00171 ммоль, 3,52%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 517,2 (M+H).

ПРИМЕР 14



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-1-бромнафталин-2-ол

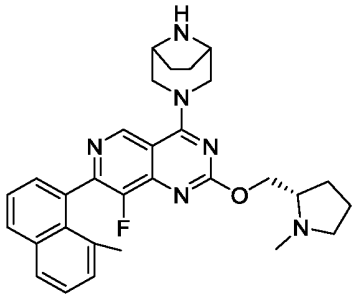


[0316] Стадия А. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(4-бром-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (79,0 мг, 0,130 ммоль, синтез описан в примере 2) в ДМФА добавляли N-бромсукцинимид (27,0 мг, 0,150 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 5 часов. В реакционную смесь добавляли воду и два раза экстрагировали смесь этилацетатом. Объединенные органические слои три раза промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт на силикагелевой колонке (24 г, от 0 до 20% MeOH/ДХМ) с получением требуемого продукта (36,0 мг, 0,052 ммоль, 40%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 693,2 (M+H).

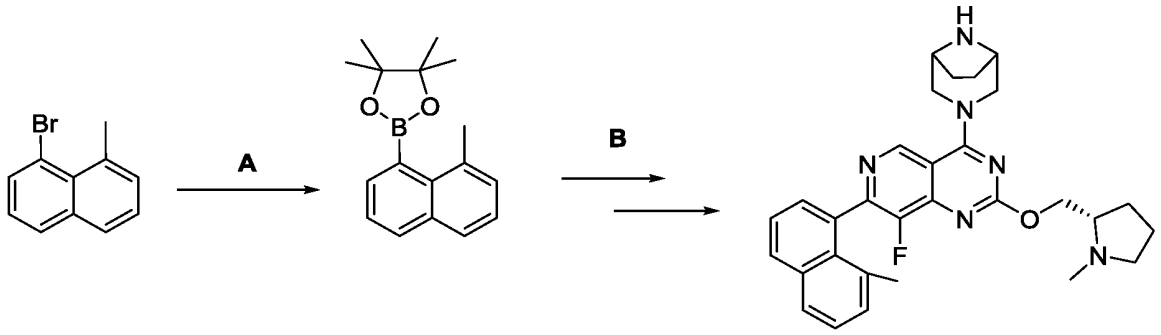
[0317] Стадия В. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-1-бромнафталин-2-ол. К охлажденному до 0 °C раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(4-бром-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (36 мг, 0,052 ммоль) в ДХМ (1,04 мл) добавляли

ТФК (160 мкл, 2,08 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 15 минут. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали несколько часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток на силикагелевой колонке, элюируя смесью от 10 до 70% MeOH/ДХМ, с получением продукта в форме соли с трифторуксусной кислотой. Разделяли продукт между 1 М раствором Na_2CO_3 (водн.) и смесью хлороформ/изопропанол (3:1). Отделяли органический слой и концентрировали. К остатку добавляли хлороформ. Фильтровали смесь и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5,16 мг, 8,70 ммоль, 17%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 593,2 (M+H).

ПРИМЕР 15



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

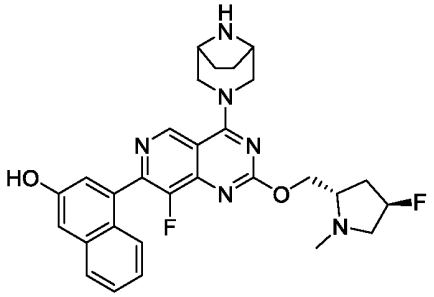


[0318] Стадия А. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 1-бром-8-метилнафталина (0,700 г, 3,17 ммоль) в диоксане (15,8 мл) добавляли ацетат калия (0,932 г, 9,50 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,41 г, 9,50 ммоль) и продували реакционную смесь N_2 в течение 15 минут, затем добавляли $PdCl_2$(dppf) (0,232 г, 0,317 ммоль). Нагревали реакционную смесь

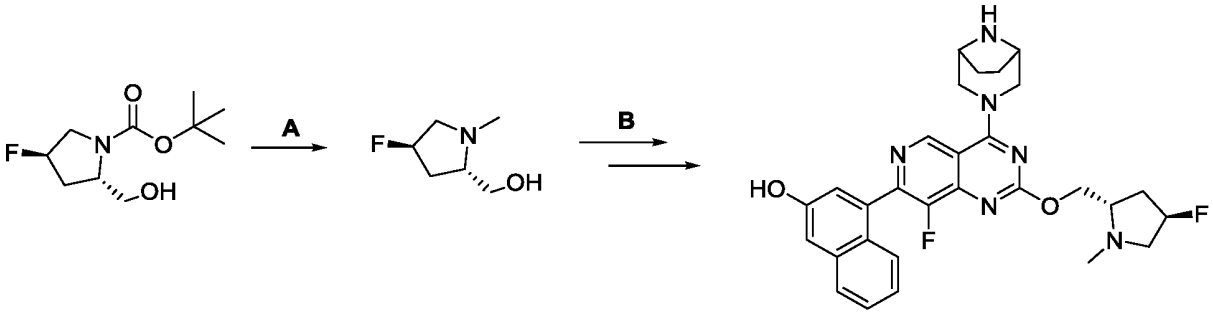
до 95 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ. Фильтровали суспензию через бумагу GF/F и концентрировали органический слой в вакууме. Дважды хроматографировали полученный материал, используя смесь 10-->100% этилацетат/гексан в качестве элюента, с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (576 мг, 2,15 ммоль, выход 68%). ВЭЖХ (5-95% ACN/H_2O+0,1% ТФК) 3,701 мин.

[0319] Стадия B. Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 2, стадии C-I, используя 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-илпивалата (17,0 мг, 78%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 513,3 [M+H].

ПРИМЕР 16



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

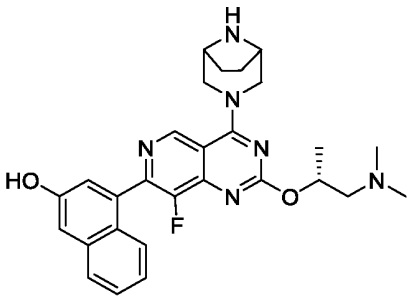


[0320] Стадия A. ((2S,4R)-4-Фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метанол. (2S,4R)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-фтор-2-гидроксиметилпирролидин (1,70 г, 7,75 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (14,6 мл), затем добавляли формальдегид (11,7 мл, 155 ммоль) (37% водный). Нагревали смесь до 65 °C и перемешивали при указанной температуре в

течение 4 часов. Выпаривали смесь в вакууме и дополнительно сушили под высоким вакуумом в течение 3 часов с получением ((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метанола (1,00 г, 5,26 ммоль, выход 67,8%), который использовали для следующей реакции без очистки.

[0321] Стадия B. Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя ((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (8,00 мг, 65%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 533,2 [M+H].

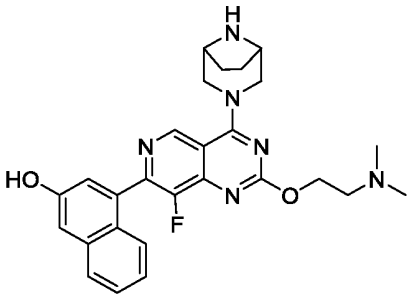
ПРИМЕР 17



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((R)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0322] Синтезировали в соответствии с примером 2, стадии D-I, используя (R)-1-(диметиламино)пропан-2-ол вместо (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола (4,00 мг, 33%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 503,2 [M+H].

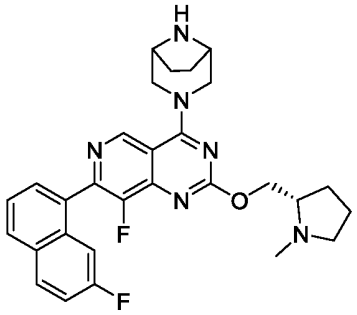
ПРИМЕР 18



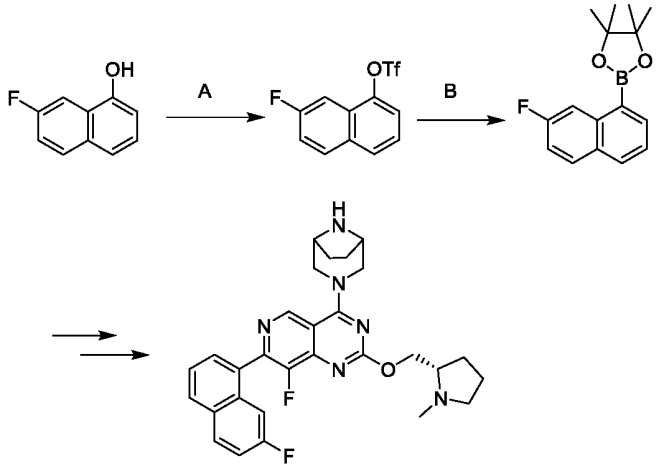
4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(2-(диметиламино)этокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0323] Синтезировали в соответствии с примером 2, стадии D-I, используя N,N-диметилэтаноламин вместо (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола (7,00 мг, 58%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 489,2 [M+H].

ПРИМЕР 19



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



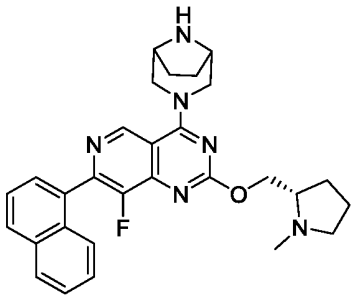
[0324] Стадия A. 7-Фторнафталин-1-илтрифторметансульфонат. К раствору 7-фторнафталин-1-ола (500 мг, 3,08 ммоль) в DMA (15,4 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,539 мл, 3,08 ммоль) и затем N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (1,65 г, 4,62 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Разбавляли реакционную смесь насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc и фильтровали органический слой. Выпаривали фильтрат в вакууме и очищали хроматографией, 0-50% смесью EtOAc/гексан, с получением 7-

фторнафталин-1-илтрифторметансульфоната (905 мг, 3,08 ммоль, выход 99%). ЖХМС 3,577 мин.

[0325] Стадия B. 2-(7-Фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 7-фторнафталин-1-илтрифторметансульфоната (0,500 г, 1,69 ммоль) в диоксане (8,49 мл) добавляли ацетат калия (467 мг, 5,07 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,29 г, 5,07 ммоль). Продували реакционную смесь N_2 в течение 15 минут, затем добавляли $PdCl_2$(dppf) (124 мг, 0,169 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ. Фильтровали суспензию через бумагу GF/F и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, используя 10->100% смесь ДХМ/гесан в качестве элюента, с получением 2-(7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (180 мг, 0,661 ммоль, 39%). ВЭЖХ 3,86 мин.

[0326] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола и 2-(7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (6 мг, 50%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 517,3 (M+H).

ПРИМЕР 20

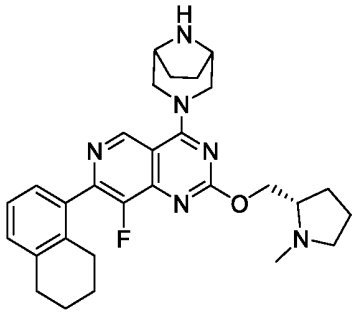


4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

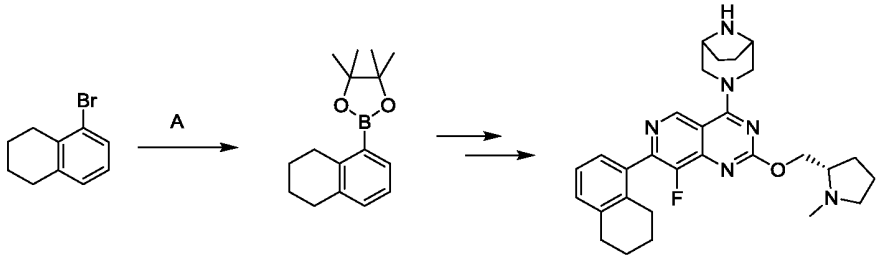
[0327] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола и

нафталин-1-илбороновую кислоту вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (2,00 мг, 8%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 499,2 (M+H).

ПРИМЕР 21



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

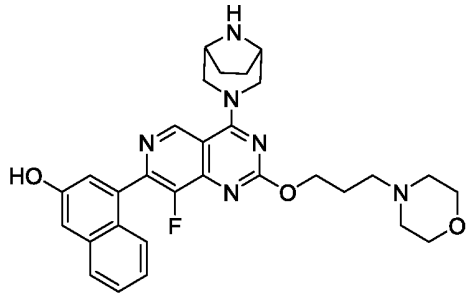


[0328] Стадия A. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 5-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталина (700 мг, 3,32 ммоль) в диоксане (16,6 мл) добавляли ацетат калия (976 мг, 9,95 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,53 г, 9,95 ммоль) и продували реакционную смесь N_2 в течение 15 минут, затем добавляли $PdCl_2$(dppf) (243 мг, 0,332 ммоль). Нагревали реакционную смесь при 95 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ. Фильтровали суспензию через бумагу GF/F и концентрировали органический слой в вакууме. Хроматографировали полученный материал, используя 0-30% этилацетат/гексан в качестве элюента, с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,27 г, 3,94 ммоль, выход 119%). ЖХ 4,02 мин.

[0329] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-

имидазол-2-ил)этан-1-ола и 4,4,5,5-тетраметил-2-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (23,0 мг, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 503,3 (M+H).

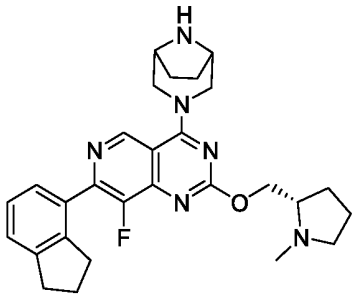
ПРИМЕР 22



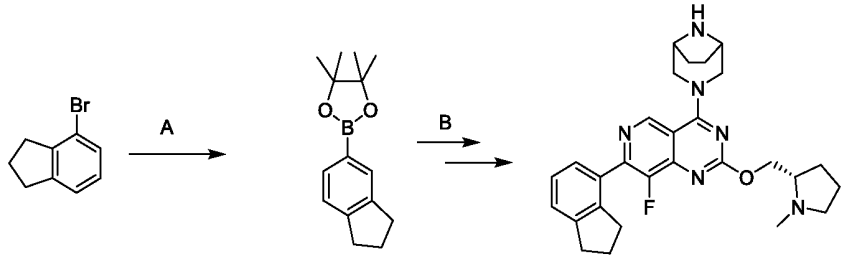
4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(3-морфолинопропокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0330] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя N-3-морфолинопропан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (6,00 мг, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 545,3 (M+H).

ПРИМЕР 23



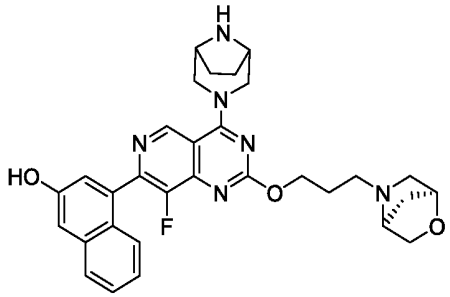
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0331] Стадия A. 2-(2,3-Дигидро-1H-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 4-бром-2,3-дигидро-1H-индена (500 мг, 2,54 ммоль) в диоксане (12,7 мл) добавляли ацетат калия (747 мг, 7,61 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,93 г, 7,61 ммоль). Продували реакционную смесь N_2 в течение 15 минут, затем добавляли $PdCl_2$(dppf) (186 мг, 0,254 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ. Фильтровали суспензию через бумагу GF/F и концентрировали органический слой в вакууме. Полученный материал хроматографировали, используя 0-->30% этилацетат/гексан в качестве элюента, с получением 2-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (340 мг, 1,39 ммоль, выход 55%). ВЭЖХ 3,916 мин.

[0332] Стадия B. Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола и используя 2-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (2,00 мг, 21%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 489,2 (M+H).

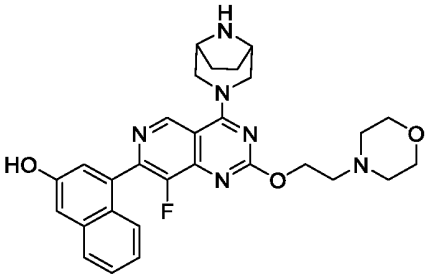
ПРИМЕР 24



4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0333] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (4,00 мг, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 557,3 (M+H).

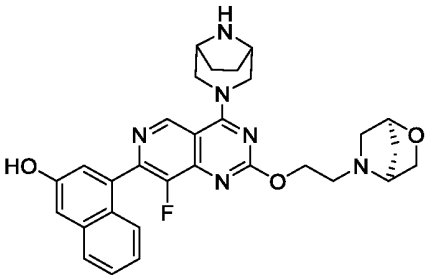
ПРИМЕР 25



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-морфолиноэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0334] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя N-гидроксиэтилморфолин вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (15,0 мг, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 531,2 (M+H).

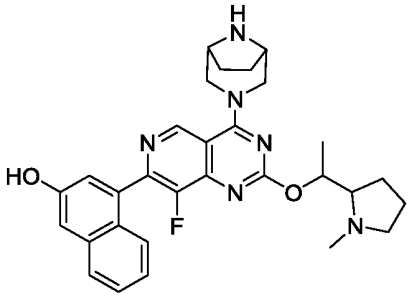
ПРИМЕР 26



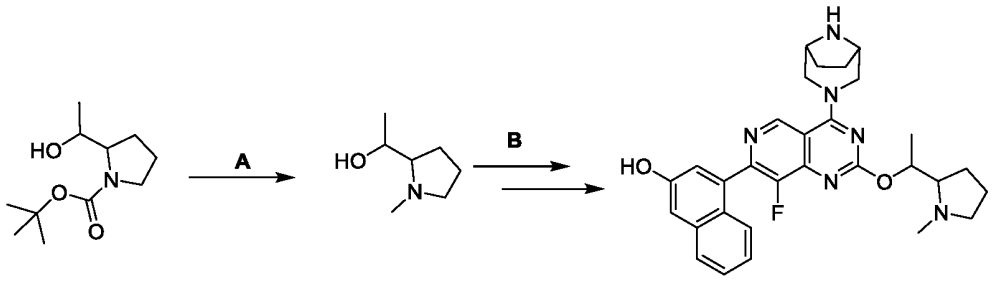
4-(2-(2-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)этокси)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0335] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (4 мг, 0,005 ммоль, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 543,2 (M+H).

ПРИМЕР 27



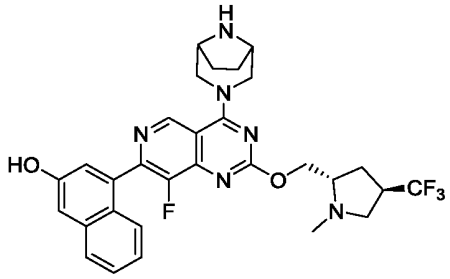
4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(1-(1-метилпирролидин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



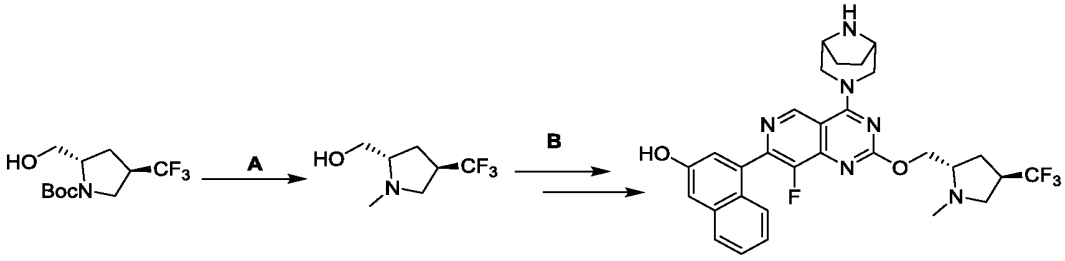
[0336] Стадия A: 1-(1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ол. К смеси трет-бутил-2-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата (0,500 г, 2,32 ммоль) в муравьиной кислоте (4,38 мл) добавляли формальдегид (3,49 мл, 46,4 ммоль) (37% водный) и нагревали смесь до 65 °C, и перемешивали в течение 4 часов. Выпаривали смесь в вакууме и дополнительно сушили под высоким вакуумом в течение 3 часов с получением 1-(1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (462 мг, 2,15 ммоль, выход 92%).

[0337] Стадия B: Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 1-(1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (4,00 мг, 83%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 529,3 (M+H).

ПРИМЕР 28



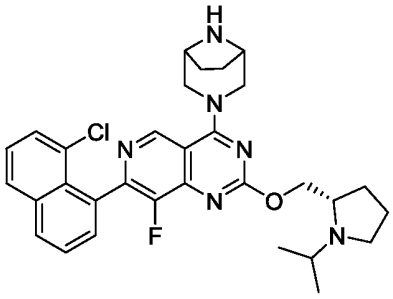
4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-1-метил-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



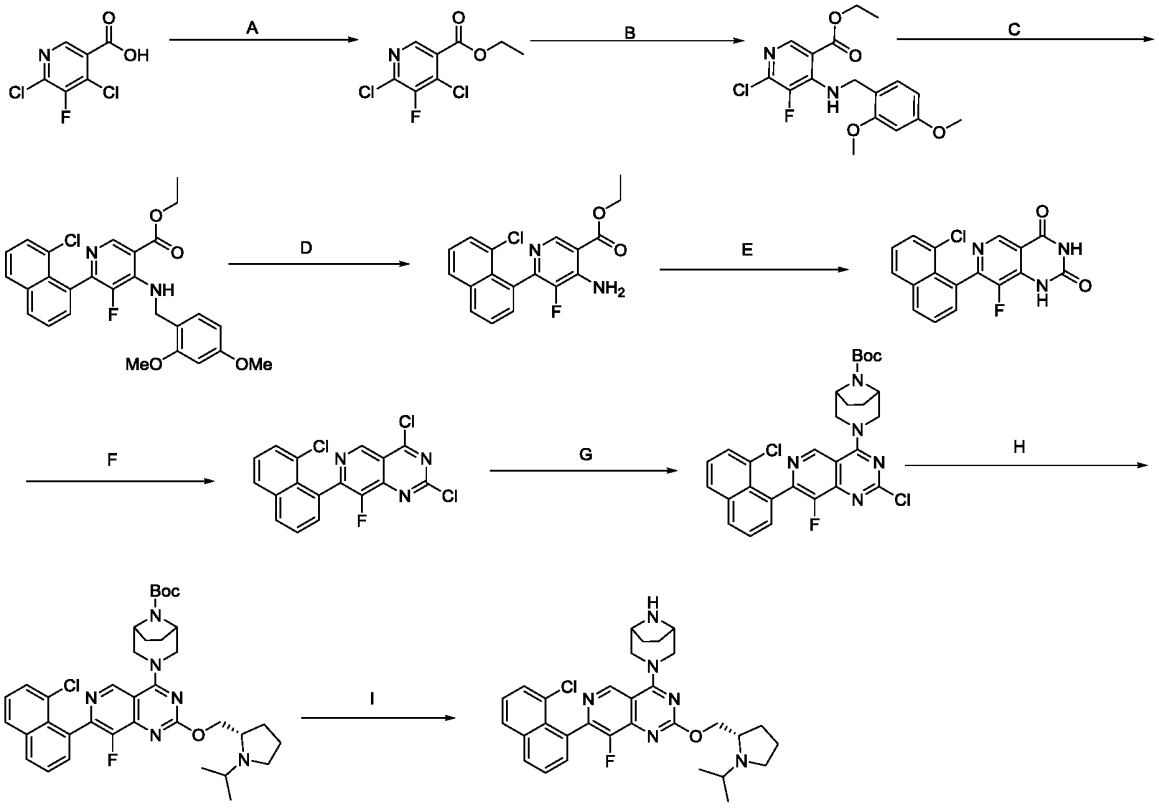
[0338] Стадия A. ((2S,4R)-1-метил-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)метанол. К смеси трет-бутил-(2S,4R)-2-(гидроксиметил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,500 г, 1,86 ммоль) в муравьиной кислоте (3,50 мл) добавляли формальдегид (2,79 мл, 37,1 ммоль) (37% водный) и нагревали смесь до 65 °C, и перемешивали в течение 4 часов. Выпаривали смесь в вакууме и дополнительно сушили под высоким вакуумом в течение 18 часов с получением ((2S,4R)-1-метил-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)метанола (769 мг, 2,52 ммоль, выход 136%).

[0339] Стадия B. Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя ((2S,4R)-1-метил-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (3,00 мг, 42%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 583,2 (M+H).

ПРИМЕР 29



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-изопропилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0340] Стадия A. Этил-4,6-дихлор-5-фторникотинат. Раствор 4,6-дихлор-5-фтор-3-пиридинкарбоновой кислоты (10,0 г, 47,6 ммоль) в этаноле (238 мл, 47,6 ммоль) нагревали при 80 °C и по каплям добавляли тионилхлорид (6,95 мл, 95,2 ммоль) через конденсатор. Полученную смесь перемешивали при 65 °C в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь и разделяли остаток между EtOAc и водой. Промывали органический слой $NaHCO_3$, сушили и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100 градиентом

EtOAc/гексаны. Фракции продукта собирали и концентрировали с получением требуемого продукта (9,61 г, 40,4 ммоль, 85%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 237,9 (100%), 240,1 (50%) (M, M+2).

[0341] Стадия B. Этил-6-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотинат. К смеси этил-4,6-дихлор-5-фторникотината (750 мг, 3,15 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (1,38 мл, 7,88 ммоль) в диоксане (15,8 мл, 3,15 ммоль) добавляли 2,4-диметоксибензиламин (520 мкл, 3,47 ммоль) и нагревали полученную смесь при 40 °C в течение 18 часов. Разбавляли смесь EtOAc и водой. Экстрагировали водный слой EtOAc (3x) и сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-25% смесью EtOAc/гексаны, с получением этил-6-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотината (862 мг, 2,34 ммоль, выход 74%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 369,1 (M+H).

[0342] Стадия C. Этил-6-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотинат. Этил-6-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотинат (4,48 г, 12,1 ммоль), 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (10,5 г, 36,4 ммоль), K_2CO_3 (8,39 г, 60,7 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,40 г, 1,21 ммоль) объединяли в толуоле (100 мл), EtOH (50 мл) и воде (25 мл) в закрытой емкости и перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. Охлажденную смесь разделяли между водой (300 мл) и EtOAc (300 мл) и экстрагировали водную фазу EtOAc (2 x 200 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией, элюируя от 0 до 40 до 50% смесью EtOAc/гексаны, с получением этил-6-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотината (2,51 г, 5,07 ммоль, выход 42%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 495,1 (M+).

[0343] Стадия D. Этил-4-амино-6-(8-хлорнафталин-1-ил)-5-фторникотинат. К раствору этил-6-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотината (2,51 г, 5,07 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляли ТФК (7,81 мл, 101 ммоль). Перемешивали смесь в течение 1,5 часа и затем осторожно подщелачивали 1 М раствором K_3PO_4. После фильтрования через бумагу GF экстрагировали фильтрат ДХМ (3 x 30 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением этил-4-амино-6-(8-хлорнафталин-

1-ил)-5-фторникотината (1,74 г, 5,05 ммоль, выход 99%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 345,0 (M+).

[0344] Стадия E. 7-(8-Хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К суспензии этил-4-амино-6-(8-хлорнафталин-1-ил)-5-фторникотината (1,74 г, 5,05 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденной до 0 °C, добавляли трифторацетилизоцианат (718 мкл, 6,06 ммоль). Перемешивали смесь в течение 30 минут, затем концентрировали, суспендировали в MeOH (25,2 мл), охлаждали до 0 °C и обрабатывали аммиаком (7 M в MeOH, 14,4 мл, 101 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры в течение 16 часов, фильтровали, промывали минимальным количеством метанола и сушили в вакууме с получением 7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1,38 г, 4,04 ммоль, выход 80%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 342,0 (M+H).

[0345] Стадия F. 2,4-Дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. К суспензии 7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (0,96 г, 2,82 ммоль) в $POCl_3$ (14,1 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,41 мл). Нагревали смесь до 110 °C и перемешивали в течение 1,5 часа. Охлажденную смесь концентрировали и сушили в вакууме. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл), и затем добавляли $NaHCO_3$ до щелочной реакции. Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали $NaHCO_3$ (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2,4-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина, который использовали без очистки, предполагая 100% выход. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 378,0 (M+).

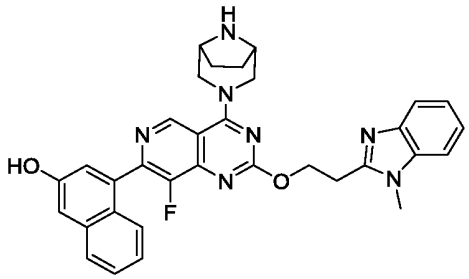
[0346] Стадия G. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 2,4-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (1,07 г, 2,83 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли трет-бутил-(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (540 мг, 2,54 ммоль), затем Et_3N (1,18 мл, 8,48 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов разделяли смесь между насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и ДХМ (50 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (2 x 30 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали

остаток флэш-хроматографией, элюируя 5-40% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,29 г, 2,33 ммоль, выход 82%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 554,2 (M+).

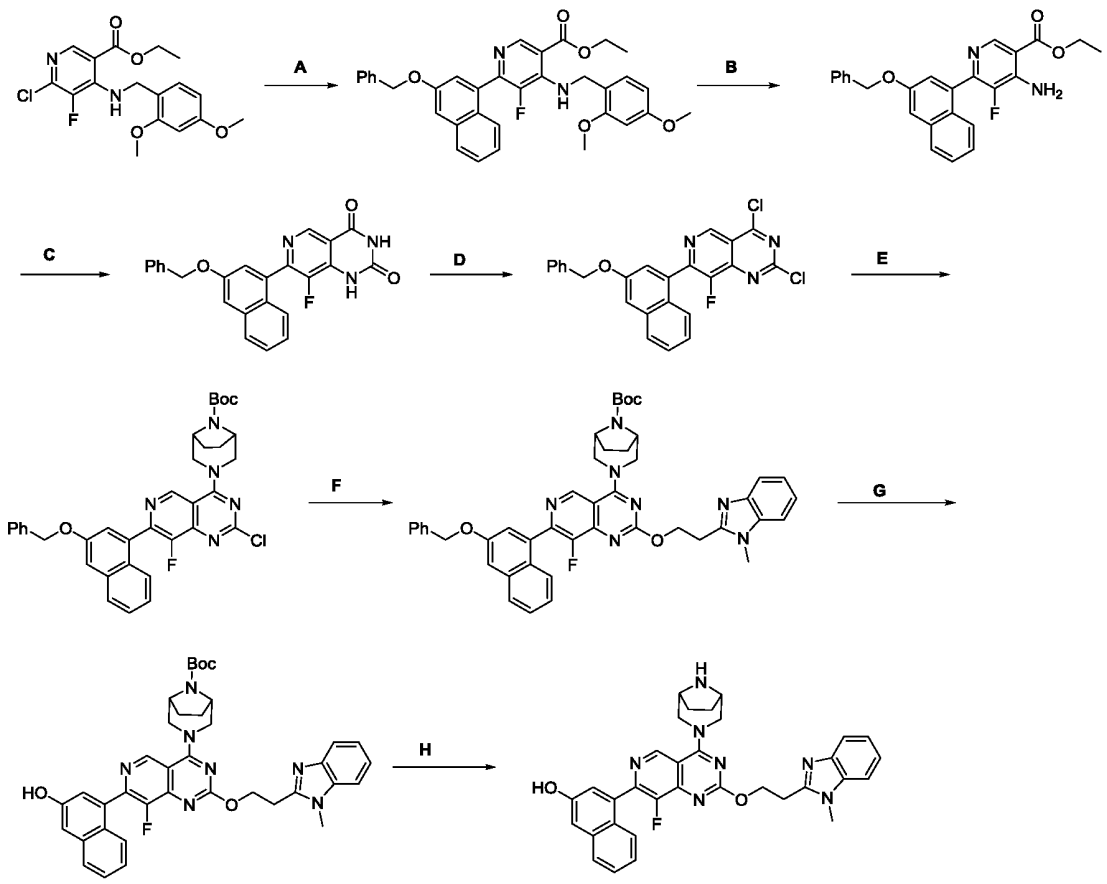
[0347] Стадия H. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-изопропилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,09 ммоль) и (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола (65 мг, 0,45 ммоль) в диоксане (0,9 мл) обрабатывали Cs_2CO_3 (88 мг, 0,27 ммоль) и перемешивали в закрытой пробирке при 70 °C в течение 16 часов. Охлажденную смесь разделяли между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя градиентом от 0 до 20 до 50 до 100% (20% MeOH/ДХМ)/ДХМ, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-изопропилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (19 мг, 0,029 ммоль, выход 32%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 661,3 (M+).

[0348] Стадия I. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-изопропилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-изопропилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (19 мг, 0,029 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (200 мкл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN/вода/0,1% ТФК за 20 мин). Чистые фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли, подщелачивали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (3 x 10 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-изопропилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (11 мг, 0,02 ммоль, выход 68%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 561,2 (M+).

ПРИМЕР 30



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-benzo[d]имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



[0349] Стадия A. Этил-6-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотинат. Этил-6-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотинат (1,0 г, 2,71 ммоль), 2-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,75 г, 3,25 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (313 мг, 0,271 ммоль) объединяли в диоксанах (14 мл) и обрабатывали K_2CO_3 (4,07 мл, 2 М, 8,13 ммоль). Перемешивали смесь в закрытой

емкости при 85 °C в течение 16 часов, затем охлаждали и разделяли между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 30 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 5-40% смесью EtOAc/гексаны, с получением этил-6-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотината (1,21 г, 2,14 ммоль, 79%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 567,2 (M+H).

[0350] Стадия B. Этил-4-амино-6-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-5-фторникотинат. К раствору этил-6-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5-фторникотината (1,21 г, 2,14 ммоль) в сухом ДХМ (14,2 мл) добавляли ТФК (3,29 мл, 42,7 ммоль). Перемешивали смесь в течение 1 часа, затем осторожно подщелачивали 1 М раствором K_3PO_4 и фильтровали через бумагу GF. Экстрагировали фильтрат ДХМ (3 x 30 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением этил-4-амино-6-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-5-фторникотината (0,884 г, 2,12 ммоль, 99%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 417,1 (M+H).

[0351] Стадия C. 7-(3-(Бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К суспензии этил-4-амино-6-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-5-фторникотината (884 мг, 2,12 ммоль) в ТГФ (5 мл), охлажденной до 0 °C, добавляли трифторацетилизоцианат (302 мкл, 2,55 ммоль). Перемешивали смесь в течение 30 минут, затем концентрировали. Суспендировали остаток в MeOH (10 мл), охлаждали до 0 °C и обрабатывали аммиаком (7 М в MeOH, 6 мл, 42,5 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры в течение 16 часов, отфильтровывали твердое вещество, промывали минимальным количеством метанолм и сушили в вакууме с получением 7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (720 мг, 1,74 ммоль, 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 414,1 (M+H).

[0352] Стадия D. 7-(3-(Бензилокси)нафталин-1-ил)-2,4-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. К суспензии 7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (200 мг, 0,484 ммоль) в $POCl_3$ (2,42 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (242 мкл). Нагревали смесь до 110 °C, перемешивали в течение 2 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (20 мл)

и $NaHCO_3$ (20 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-2,4-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (247 мг, 0,55 ммоль, 113%), который использовали без очистки, предполагая 100% выход. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 450,0 (M+).

[0353] Стадия E. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-2-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К суспензии 7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-2,4-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (218 мг, 0,48 ммоль) в ДХЭ (5 мл) добавляли трет-бутил-(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (82 мг, 0,39 ммоль), затем Et_3N (202 мкл, 1,45 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем разделяли между водой (20 мл) и ДХМ (20 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (2 x 10 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-40% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-2-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (201 мг, 0,32 ммоль, 66%) в виде пенистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 626,2 (M+).

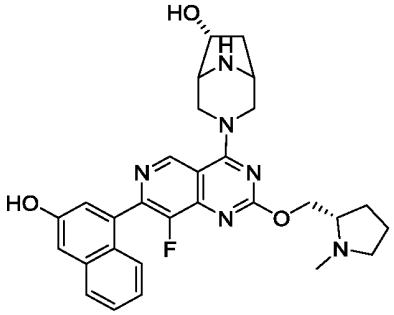
[0354] Стадия F. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-2-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,08 ммоль) и дигидрата 2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этан-1-ола (25 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (78 мг, 0,24 ммоль). Перемешивали смесь в закрытой пробирке при 70 °C в течение 16 часов, затем охлаждали и разделяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-20% смесью (MeOH/ДХМ)/ДХМ, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (28 мг, 0,037 ммоль, 46%) в виде белого твердого вещества.

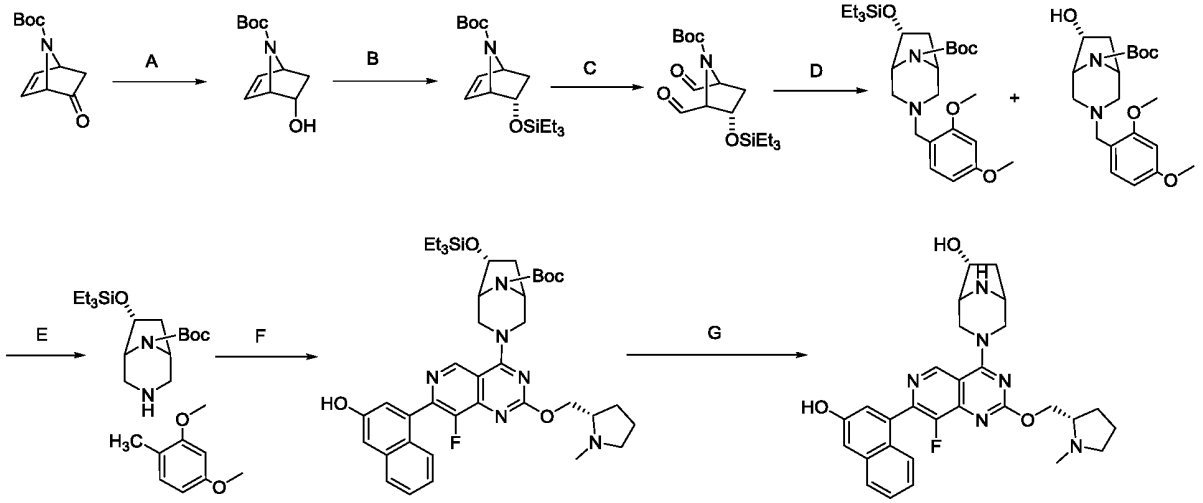
[0355] Стадия G. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К суспензии трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (28 мг, 0,037 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 10% Pd/C (влажный, тип Degussa, 10 мг). Гидрировали смесь, используя баллон с двойной стенкой, в течение 16 часов и затем фильтровали через бумагу GF. Концентрировали фильтрат с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (22 мг, 0,033 ммоль, 89%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 676,3 (M+H).

[0356] Стадия H. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (22 мг, 0,033 ммоль) в ДХМ (0,65 мл) добавляли ТФК (50 мкл, 0,65 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем разделяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и ДХМ (20 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (2 x 5 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-40-100% смесью (20% MeOH/ДХМ)/ДХМ, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (6,3 мг, 0,011 ммоль, 34%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 576,2 (M+H).

ПРИМЕР 31



3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол



[0357] Стадия A. *Трет*-бутил-(1S,4S,5S)-5-гидрокси-7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-7-карбоксилат. К перемешанному раствору трет-бутил-5-оксо-7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-7-карбоксилата (500 мг, 2,39 ммоль) в этаноле (5 мл) несколькими порциями добавляли боргидрид натрия (45 мг, 1,19 ммоль). Перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 1 часа. Разделяли реакционную смесь между водой (20 мл) и EtOAc (30 мл) и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Бесцветное твердое вещество сушили в воздухе и промывали 20% смесью 20% EtOAc/гексан (3 x 0,5 мл). Объединенные водные фазы экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме, объединяли с промывочными растворами после промывания основной части материала и хроматографировали на силикагеле, элюируя от 20 до 50% смесью EtOAc/гексаны. Фракции, содержащие продукт, объединяли с первоначально полученным твердым веществом с получением трет-бутил-5-гидрокси-7-

азабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-7-карбоксилата (500 мг, 99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 6,59 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,55-4,45 (м, 1H), 2,35 (ддд, *J* = 11,9, 8,0, 5,4 Гц, 1H), 1,49 (шс, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,40 (м, 1H).

[0358] Стадия B. трет-Бутил-5-((триэтилсилил)окси)-7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-7-карбоксилат. К перемешанному раствору трет-бутил-5-гидрокси-7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-7-карбоксилата (500 мг, 2,37 ммоль) и триэтиламина (660 мкл, 4,73 ммоль) в дихлорметане (4,7 мл) по каплям добавляли хлортриэтилсилан (0,60 мл, 3,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между водой (10 мл) и МТБЭ (15 мл) и отделяли органический слой, и промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя от 10 до 40% смесь EtOAc/гексан в качестве элюента, с получением трет-бутил-5-((триэтилсилил)окси)-7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-7-карбоксилата (718 мг, 93%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 226,3 (M-Boc+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 6,47 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,57 (шс, 2H), 4,45-4,39 (м, 1H), 2,22 (ддд, *J* = 11,5, 7,8, 4,5 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 0,92 (т, *J* = 7,8 Гц, 9H), 0,87 (дд, *J* = 11,5, 2,3 Гц, 1H), 0,57 (к, *J* = 7,9 Гц, 6H).

[0359] Стадия C. *Трет*-бутил-(2R,3S,5S)-2,5-диформил-3-((триэтилсилил)окси)пирролидин-1-карбоксилат. Перемешанный раствор трет-бутил-5-((триэтилсилил)окси)-7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-7-карбоксилата (718 мг, 2,21 ммоль) в дихлорметане (11 мл) охлаждали на бане из сухого льда и этанола и вводили поток озона (~1% в O_2). После того как смесь приобрела голубой цвет (~45 мин), ее продували N_2 и по каплям добавляли раствор трифенилфосфина (1446 мг, 5,51 ммоль) в ДХМ (5 мл). Полученный раствор неочищенного трет-бутил-2,5-диформил-3-((триэтилсилил)окси)пирролидин-1-карбоксилата нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа и сразу использовали для следующей реакции.

[0360] Стадия D. *Трет*-бутил-3-(2,4-диметоксибензил)-6-((триэтилсилил)окси)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат и трет-бутил-3-(2,4-диметоксибензил)-6-гидрокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К перемешанному раствору неочищенного трет-бутил-2,5-диформил-3-((триэтилсилил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (789 мг, 2,21 ммоль) в дихлорметане (45 мл) добавляли одной порцией добавляли твердый триацетоксиборгидрид натрия (1169 мг, 5,52 ммоль), затем по частям

добавляли раствор (2,4-диметоксифенил)метанамина (369 мг, 2,21 ммоль) в ДХМ (1 мл) со скоростью ~0,1 мл/мин. После завершения добавления перемешивали реакционную смесь в течение 90 минут при комнатной температуре и затем добавляли 2 М раствор Na_2CO_3 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали еще один час и разделяли слои. Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором (по 10 мл каждого), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя от 10 до 20 до 40% смесь EtOAc/гексан с качестве элюента, с получением трет-бутил-3-(2,4-диметоксибензил)-6-((триэтилсилил)окси)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (251 мг, 23%) и трет-бутил-3-(2,4-диметоксибензил)-6-гидрокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (155 мг, 19%) в виде бесцветного кристаллического вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 493,3 (M+H).

[0361] Стадия E. *Трет*-бутил-3-(2,4-диметоксибензил)-6-((триэтилсилил)окси)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: К перемешанному раствору трет-бутил-3-(2,4-диметоксибензил)-6-((триэтилсилил)окси)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (251 мг, 0,509 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли 20% гидроксид палладия на углероде (200 мг) и дегазировали реакционную смесь. Обеспечивали атмосферу водорода (из резинового баллона) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Фильтровали суспензию через целит и промывали целит MeOH (3 x 2 мл). Объединенные органические слои выпаривали в вакууме. Растворяли остаток в МТБЭ (1 мл), фильтровали через ватную пробку и концентрировали в потоке N_2 с получением *трет*-бутил-3-(2,4-диметоксибензил)-6-((триэтилсилил)окси)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде 1:1 смеси с 2,4-диметокситолуолом. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 343,3 (M+H).

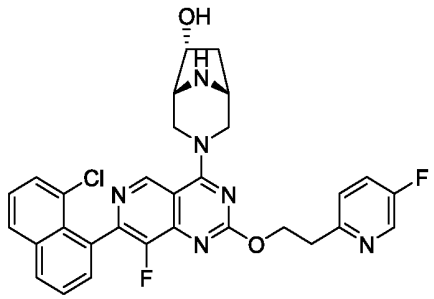
[0362] Стадия F. *Трет*-бутил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-((триэтилсилил)окси)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К перемешанному раствору (S)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (50 мг, 0,119 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (0,6 мл) в атмосфере N_2 добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,1 мл, 0,6 ммоль) и перемешивали раствор в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляли твердый 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоуроний (реагент HATU, 181 мг, 0,476 ммоль).

Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут и затем охлаждали на ледяной бане. Добавляли раствор трет-бутил-6-((триэтилсилил)окси)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и 2,4-диметокси-1-метилбензола (1:1) (59 мг, 0,12 ммоль) в DMA (0,1 мл). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли триэтиламин (0,1 мл) и воду (0,2 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом и очищали остаток хроматографией на силикагеле, используя от 4 до 10% смесь [10% NH_4OH/метанол)/дихлорметан в качестве элюента, с получением трет-бутил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-((триэтилсилил)окси)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде бесцветного твердого вещества (37 мг, 42%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 745,3 (M+H).

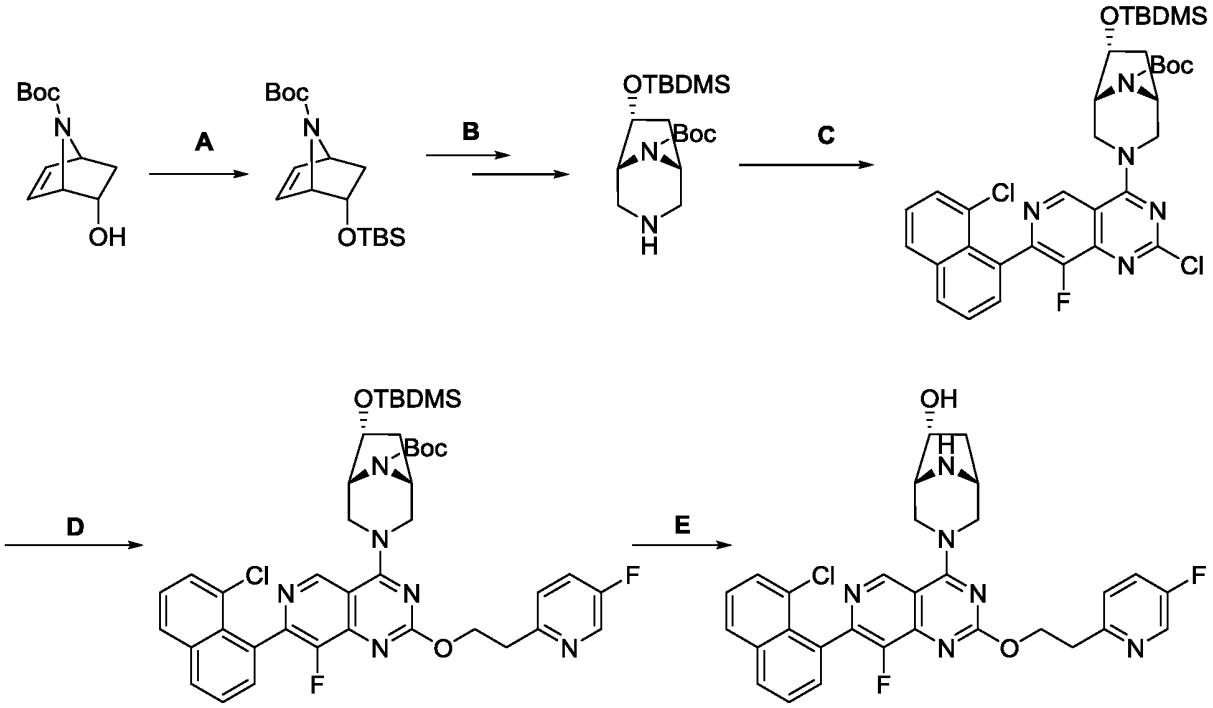
[0363] Стадия G. 3-(8-Фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол.

Синтезировали в соответствии с примером 2, стадия I, используя трет-бутил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-((триэтилсилил)окси)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. Бесцветное твердое вещество, выход 30%. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 531,2 (M+H).

ПРИМЕР 32



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол



Стадия A. трет-Бутил-(1S,4S,5S)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-7-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1S,4S,5S)-5-гидрокси-7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-7-карбоксилата (4,1 г, 19 ммоль), имидазола (2,0 г, 29 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилана (3,5 г, 23 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) перемешивали при 30 °C в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение ночи. Гасили реакционную смесь MeOH (2 мл), перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и разделяли между водой (50 мл) и МТБЭ (100 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, выпаривали в вакууме и хроматографировали на силикагеле, элюируя от 10 до 40% смесью EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (5,6 г, 89%).

Стадия B. трет-Бутил-(6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Синтезировали в соответствии с примером 31, стадии C-E, используя трет-бутил-(1S,4S,5S)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-7-карбоксилат вместо трет-бутил-(1S,4S,5S)-5-

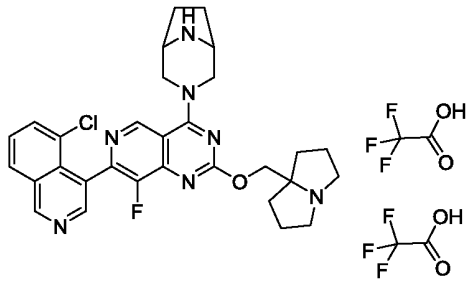
((триэтилсилил)окси)-7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-7-карбоксилата на стадии C. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 343,2 (M+H).

[0364] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К суспензии 2,4-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (0,90 г, 2,4 ммоль) в ДХЭ (24 мл) добавляли трет-бутил-(1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (810 мг, 2,4 ммоль), затем Et_3N (0,99 мл, 7,1 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем разделяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и ДХМ (50 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (2 x 30 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 5-35% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,08 г, 1,58 ммоль, выход 66%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 684,2 (M+H).

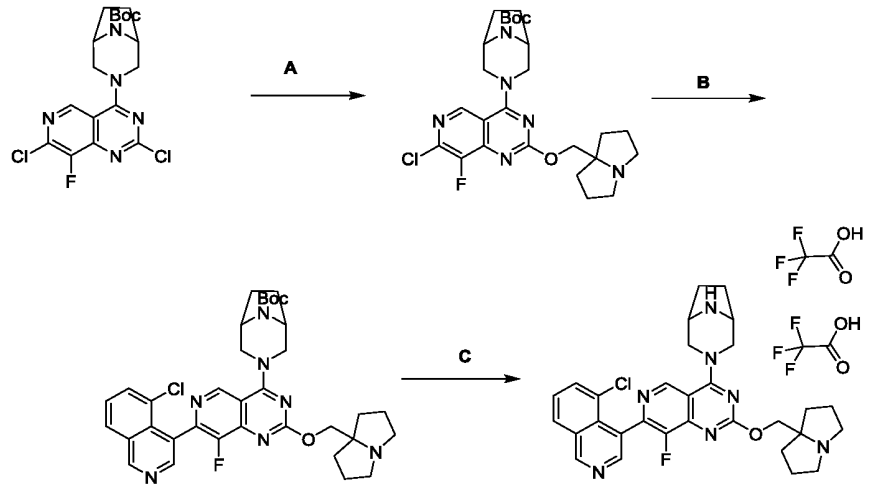
[0365] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (75 мг, 0,11 ммоль) и 2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола (62, 0,44 ммоль) в диоксане (1 мл) обрабатывали Cs_2CO_3 (110 мг, 0,33 ммоль) и перемешивали в закрытой пробирке при 70 °C в течение 16 часов. Охлажденную смесь разделяли между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-50% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (22 мг, 0,028 ммоль, выход 25%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 789,3 (M+H).

[0366] Стадия E. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-Хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол. Раствор трет-бутил-(1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (22 мг, 0,03 ммоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали TBAF (42 мкл, 0,04 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Разделяли смесь между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Растворяли остаток в ДХМ (1 мл) и обрабатывали ТФК (100 мкл). После перемешивания в течение 2 часов добавляли еще 300 мкл ТФК и продолжали перемешивание в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме и затем очищали препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (0-95% ACN/вода/0,1% ТФК за 20 минут). Фракции обрабатывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и ДХМ с получением (1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ола (5 мг, 0,0087 ммоль, выход 31%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 575,2 (M+H).

ПРИМЕР 33



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат)



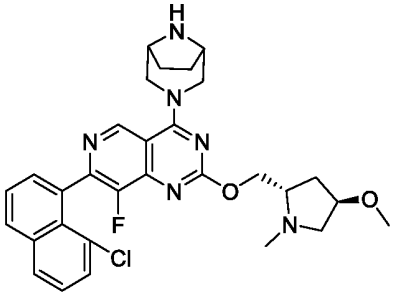
[0367] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Синтезировали в соответствии с примером 3, стадия G, используя (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (155 мг, 0,291 ммоль, 42%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 533,2 (M+H).

[0368] Стадия B. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,094 ммоль), 5-хлор-4-(триметилстаннил)изохинолина (91,9 мг, 0,281 ммоль), BINAP (11,7 мг, 0,019 ммоль) и иодида меди (I) (5,4 мг, 0,028 ммоль) в толуоле (3,13 мл) дегазировали аргоном в течение 5 минут. Добавляли $PdCl_2$(dppf) (6,9 мг, 0,009 ммоль) и перемешивали смесь в закрытой пробирке при 90 °C в течение 16 часов. Охлажденную смесь разделяли между EtOAc (15 мл) и водой (20 мл) и затем фильтровали через бумагу GF. Экстрагировали водный слой EtOAc (2x10 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией, элюируя 0-100% смесью (20% MeOH/CH_2Cl_2)/CH_2Cl_2, затем 100% (20% MeOH/CH_2Cl_2, 2% NH_4OH)/CH_2Cl_2, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-

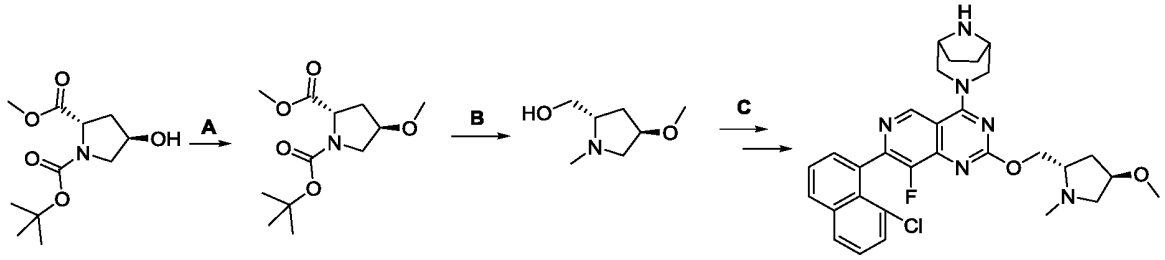
7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (10,3 мг, 0,016 ммоль, 17%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 660,3 (M+H).

[0369] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат): К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (10,3 мг, 0,016 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,312 мл) добавляли ТФК (0,024 мл, 0,312 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (5-95% ACN/H_2O за 20 минут) и затем лиофилизировали с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (6,4 мг, 0,008 ммоль, 52%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 560,2 (M+H).

ПРИМЕР 34



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

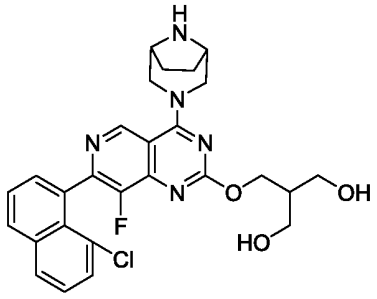


[0370] Стадия A. 1-(Трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилат: Смесь 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (500 мг, 2,04 моль), иодметана (0,330 мл, 5,30 ммоль) и оксида серебра (520 мг, 2,24 ммоль) в ацетонитриле (2,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество оксида серебра (520 мг, 2,24 ммоль) и иодметана (0,330 мл, 5,30 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли воду и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на силикагелевой колонке с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилата в виде маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 4,31 (т, 1H, J= 8,0 Гц), 3,73 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,65-3,54 (м, 3H), 2,38-2,27 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

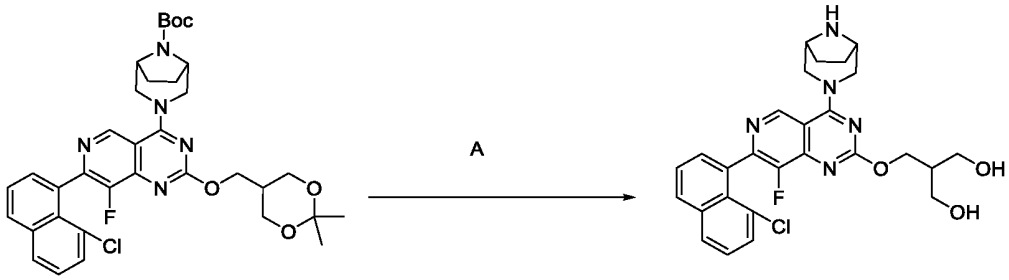
[0371] Стадия B. ((2S,4R)-4-Метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метанол: 1-(Трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилат (422 мг, 163 ммоль) в оксолане (54 мл) на ледяной бане по каплям добавляли к алюмогидриду лития (4,88 мл, 4,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем нагревали до 66 °C в течение 3 часов и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Гасили реакцию, добавляя по каплям 1,5 мл насыщенного раствора сульфата натрия (водн.) при 0 °C, и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Фильтровали смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат. Растворяли остаток в хлороформе и фильтровали с получением ((2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метанола в виде маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 3,89-3,83 (м, 1H), 3,69-3,64 (м, 1H), 3,41-3,37 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,63-2,59 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,87-1,81 (м, 2H).

[0372] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя ((2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо (S)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием защиты, как описано в примера 2 на стадии I (13,10 мг, 0,023 ммоль, выход 26%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 563,2 [M+H].

ПРИМЕР 35



2-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пропан-1,3-диол

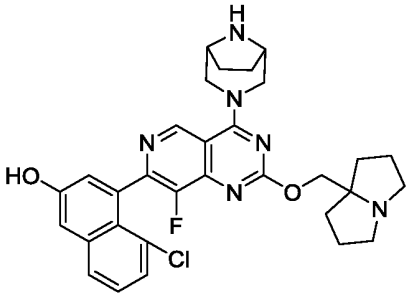


[0373] Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя (2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола.

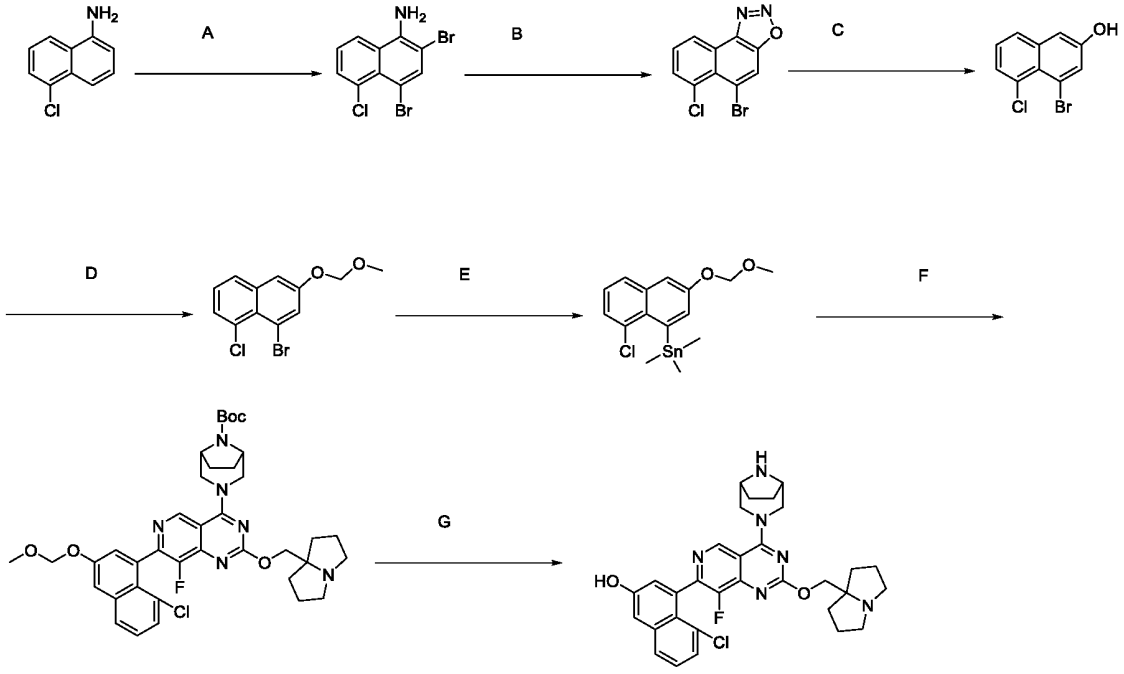
[0374] Стадия A. 2-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пропан-1,3-диол: К неочищенной смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, 0,09034 ммоль) добавляли ДХМ (0,5 мл), ТФК (0,25 мл) и воду (0,25 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Удаляли растворитель и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (от 5 до 95% CH_3CN:H_2O с 0,1% ТФК, 15 минут) с получением продукта с примесями, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (от 5 до 95% CH_3CN:H_2O с 0,1% ТФК, 20 минут) с получением требуемого продукта (соль ТФК). Фракцию, содержащую продукт, добавляли в насыщенный раствор $NaHCO_3$ и 2X экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта (свободное основание) в виде белого твердого

вещества (4,31 мг, 0,00823 ммоль, выход 9,1%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 524,2 [M+H].

ПРИМЕР 36



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол



[0375] Стадия A. 2,4-Дибром-5-хлорнафталин-1-амин: К раствору 5-хлорнафталин-1-амина (1000 мг, 5,63 ммоль) в хлороформе (30 мл) по каплям добавляли бром (0,58 мл, 11,3 ммоль) в хлороформе (30 мл). Нагревали смесь при 50 °C в течение ночи. По каплям добавляли дополнительное количество брома (0,58 мл, 11,3 ммоль) в 30 мл хлороформа при комнатной температуре и нагревали смесь до 50 °C еще 4 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. К остатку

добавляли воду и три раза экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток на силикагелевой колонке с получением 2,4-дибром-5-хлорнафталин-1-амина в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,94 (с, 1H), 7,76 (д, 1H, J= 8,0 Гц), 7,64 (д, 1H, J= 8,0 Гц), 7,36 (т, 1H, J= 8,0 Гц), 4,46 (шс, 2H).

[0376] Стадия B. 5-Бром-6-хлорнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазол: 2,4-Дибром-5-хлорнафталин-1-амин (900 мг, 2,68 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (22 мл) и пропионовой кислоте (2,2 мл) и охлаждали на ледяной бане, затем добавляли нитрит натрия (278 мг, 4,02 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение одного часа и при комнатной температуре в течение одного часа. В реакционную смесь добавляли воду и три раза экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке с получением 5-бром-6-хлорнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазола в виде коричнево-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,45-7,38 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,22 (дд, 1H, *J* = 8,0, 4,0 Гц).

[0377] Стадия C. 4-Бром-5-хлорнафталин-2-ол: 5-Бром-6-хлорнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазол (282 мг, 0,995 ммоль) растворяли в этаноле (15 мл) и ТГФ (15 мл) при 0 °C. Добавляли боргидрид натрия (86,5 мг, 2,29 ммоль) и нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Удаляли растворитель и добавляли к остатку воду. Подкисляли смесь с помощью 2 M HCl (водн.) и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке с получением 4-бром-5-хлорнафталин-2-ола в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР 500 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,61-7,58 (м, 2H), 7,48 (д, 1H, J= 10,0 Гц), 7,30 (д, 1H, J= 10,0 Гц), 7,15 (с, 1H), 5,02 (с, 1H).

[0378] Стадия D. 1-Бром-8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин: К раствору 4-бром-5-хлорнафталин-2-ола (203 мг, 0,788 ммоль) в ТГФ (3900 мкл) при 0 °C добавляли гидрид натрия (47,3 мг, 1,18 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут, затем добавляли хлорметилметиловый эфир (77,8 мкл, 1,02 ммоль) и нагревали смесь до комнатной температуры в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разделяли остаток между EtOAc и водой и разделяли слои. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические

слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали на силикагелевой колонке с получением 1-бром-8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталина в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР 500 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,68 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, J= 10,0 Гц), 7,49 (д, 1H, J= 10,0 Гц), 7,36 (с, 1H), 7,29 (т, 1H, J= 10,0 Гц), 5,26 (с, 2H), 3,51 (с, 3H).

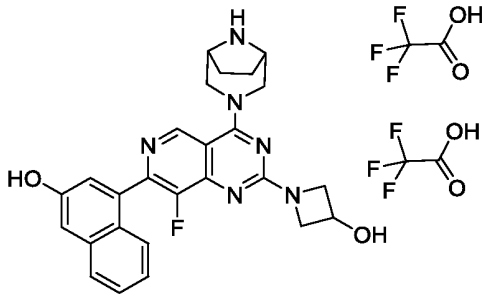
[0379] Стадия E. (8-Хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннан: Смесь 1-бром-8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталина (200 мг, 0,663 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексаметилдистаннана (0,69 мл, 3,32 ммоль) и толуола (4,1 мл) продували аргоном в течение 5 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)Pd (0) (76,6 мг, 0,0663 ммоль) и еще несколько минут продували реакционную смесь аргоном. Нагревали смесь при 110 °C в течение ночи. Разбавляли реакционную смесь водой и 2X экстрагировали водный слой гексаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке с получением (8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннана в виде маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР 500 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,67 (д, 1H, J= 10,0 Гц), 7,56 (с, 1H), 7,46 (д, 1H, J= 10,0 Гц), 7,37 (с, 1H), 7,31 (т, 1H, J= 10,0 Гц), 5,30 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 0,42 (с, 9H).

[0380] Стадия F. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (192 мг, 0,36 ммоль), (8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннана (208 мг, 0,54 ммоль), иодида меди (I) (20,6 мг, 0,108 ммоль) и BINAP (44,9 мг, 0,072 ммоль) в толуоле (4,0 мл) продували аргоном в течение пяти минут. Добавляли аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (29,4 мг, 0,036 ммоль) и продували смесь аргоном еще 5 минут. Нагревали смесь при 90 °C в течение ночи. Разбавляли реакционную смесь водой и два раза экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали на силикагелевой колонке с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-

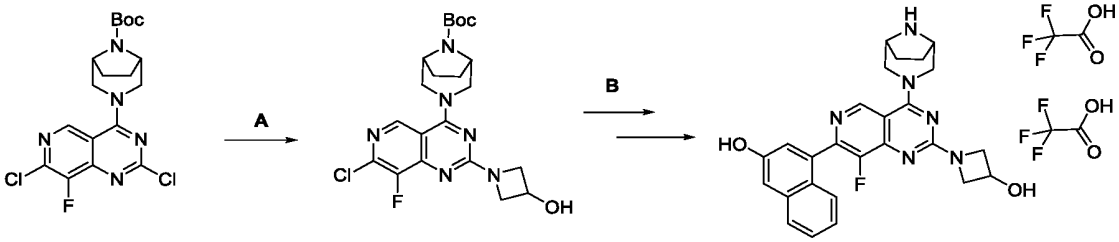
3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 719,3 [M+H].

[0381] Стадия G. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол: К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (1,1 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты (4,0 M в 1,4-диоксане, 139 мкл, 0,556 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли дополнительное количество раствора хлористоводородной кислоты (139 мкл, 0,556 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 5-50% ACN/H_2O с 0,1% ТФК) с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ола (7,86 мг, 0,00978 ммоль, выход 8,8%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 575,1 [M+H].

ПРИМЕР 37



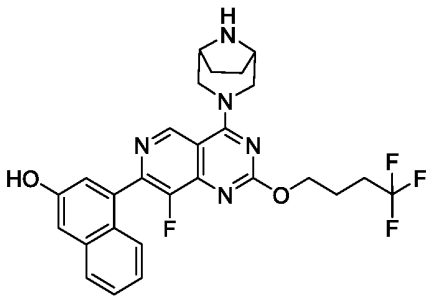
1-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)азетидин-3-ол, бис(2,2,2-трифторацетат)



[0382] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 0,233 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли азетидин-3-ол (HCl соль, 95%; 27 мг, 0,234 ммоль) и Cs_2CO_3 (228 мг, 0,700 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество азетидин-3-ола (HCl соль, 27 мг, 0,234 ммоль) и Cs_2CO_3 (228 мг, 0,700 ммоль) и нагревали смесь при 80 °C в течение 3,5 часа. Разбавляли смесь водой и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали на силикагелевой колонке (24 г, от 20 до 50% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (19 мг, 0,0409 ммоль, выход 17%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 465,2 (M+H).

[0383] Стадия B: Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 3, стадия H, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, затем в соответствии с примером 2, стадия I (1,16 мг, 0,0024 ммоль, 70%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 473,2 (M+H).

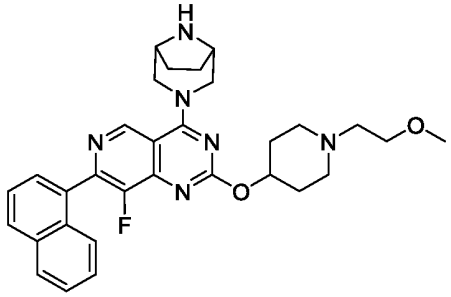
ПРИМЕР 38



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(4,4,4-трифторбутокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0384] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадия G и H, используя 4,4,4-трифторбутан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с последующим снятием защиты в соответствии с примером 2, стадия I (45,0 мг, 0,085 ммоль, 80%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 528,2 [M+H].

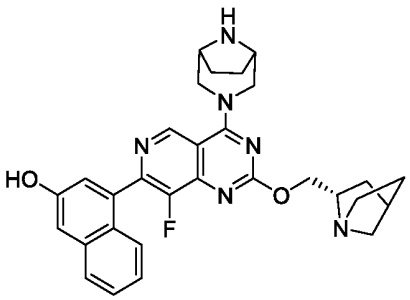
ПРИМЕР 39



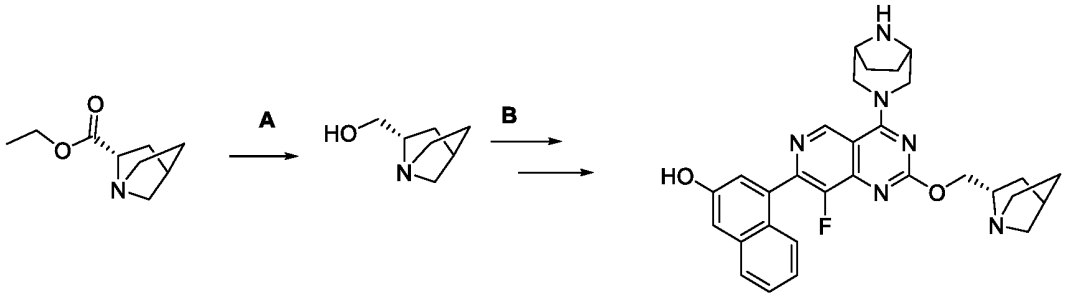
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0385] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадия G, используя 1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и в соответствии с примером 3, стадия H, используя нафталин-1-илбороновую кислоту вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола, с последующим снятием защиты в соответствии со способом из примера 2, стадия I (7,26 мг, 0,012 ммоль, выход 91%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 543,2 [M+H].

ПРИМЕР 40



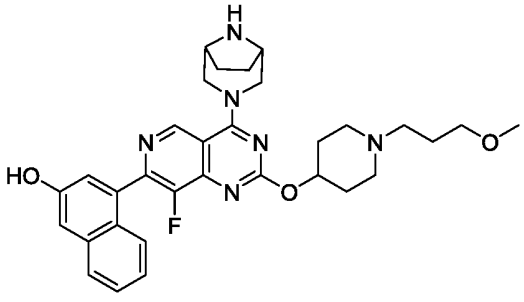
4-(2-(((2S)-1-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метокси)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



[0386] Стадия A. (1R,2S,4R)-1-Азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метанол: Алюмогидрид лития (1 М в ТГФ, 2,56 мл, 2,56 ммоль) перемешивали и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли (1R,2S,4R)-этил-1-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (0,255 г, 1,51 ммоль) в ТГФ (2 мл). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Гасили реакцию, добавляя по каплям 0,8 мл насыщенного раствора сульфата натрия (водн.) при 0 °C, и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Фильтровали смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат. Растворяли остаток в хлороформе и фильтровали с получением неочищенного ((1R,2S,4R)-1-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метанола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 3,32-3,21 (м, 2H), 2,84-2,77 (м, 1H), 2,73-2,66 (м, 1H), 2,53-2,47 (м, 2H), 2,41 (д, 1H, J= 10,0 Гц), 2,17 (д, 1H, J= 10,0 Гц), 1,63-1,54 (м, 1H), 1,29-1,23 (м, 2H), 1,15-1,08 (м, 1H), 1,01-0,95 (м, 1H).

[0387] Стадия B: Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 3, стадия G и H, используя (1R,2S,4R)-1-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с последующим снятием защиты в соответствии с примером 2, стадия I (15,59 мг, 0,030 ммоль, выход 22%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 527,3 [M+H].

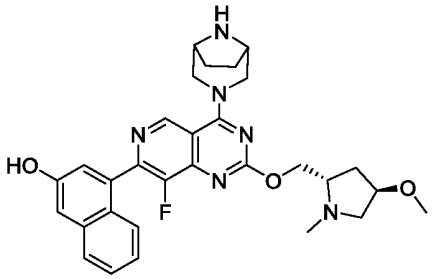
ПРИМЕР 41



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0388] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадия G и H, используя 1-(3-метоксипропил)-4-пиперидинол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол, с последующим снятием защиты в соответствии с примером 2, стадия I (11,6 мг, 0,020 ммоль, выход 34%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 573,3 [M+H].

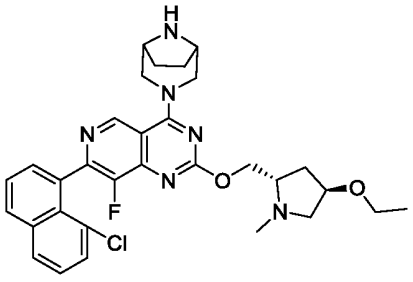
ПРИМЕР 42



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0389] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадия G и H, используя ((2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с последующим снятием защиты в соответствии с примером 2, стадия I (8,32 мг, 0,015 ммоль, выход 35%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 545,3 [M+H].

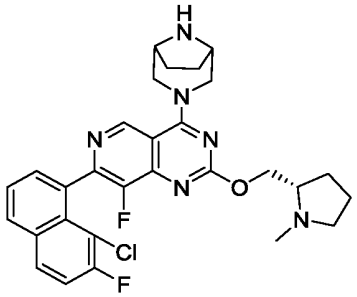
ПРИМЕР 43



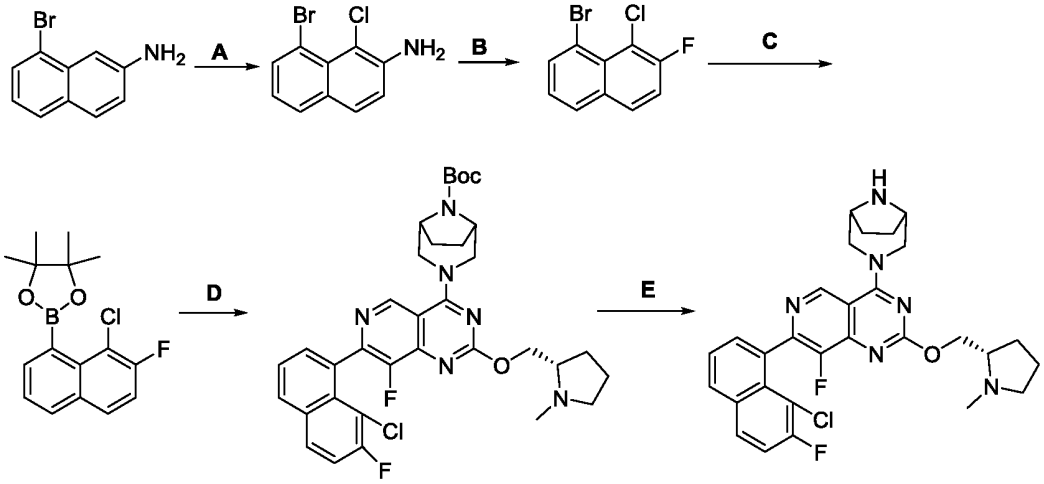
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-этокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин

[0390] Синтезировали в соответствии с примером 34, используя этилиодид вместо метилиодида настадии A (6,95 мг, 0,00897 ммоль, выход 87%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 577,2 [M+H].

ПРИМЕР 44



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0391] Стадия A. 8-Бром-1-хлорнафталин-2-амин: К смеси 8-бромнафталин-2-амина (2,3 г, 10 ммоль) в CCl_4 (104 мл, 10 ммоль) добавляли NCS (1,4 г, 10 ммоль) и нагревали полученную смесь при 50 °C в течение 2 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Фильтровали суспензию для выделения твердого продукта. Твердый продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя 0-20% смесью гексан/EtOAc, с получением продукта (1,9 г, 72%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 256,1, 258,1 [M+H]

[0392] Стадия B. 8-Бром-1-хлор-2-фторнафталин: Суспензию тетрафторбората нитрозония (378 мг, 3,23 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) охлаждали на ледяной бане. Добавляли 8-бром-1-хлорнафталин-2-амин (680 мг, 2,65 ммоль). Перемешивали смесь в течение 1 часа и удаляли растворитель. Добавляли 1,2-дихлорбензол (10 мл) и нагревали реакционную смесь при 160 – 180 °C в течение одного часа. Удаляли растворитель и очищали остаток на силикагелевой колонке (80 г, 100% гексан) с получением 8-бром-1-хлор-2-фторнафталина в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,95-7,93 (м, 1H), 7,80 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,76 (дд, 1H, J=8,0, 4,0 Гц), 7,36 (т, 1H, J=8,0 Гц), 7,26 (т, 1H, J=8,0 Гц).

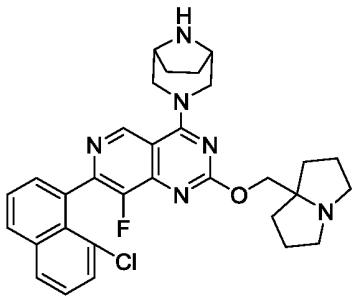
[0393] Стадия C. 2-(8-Хлор-7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан: К раствору 8-бром-1-хлор-2-фторнафталина (223 мг, 0,859 ммоль) в диоксане (4,3 мл) добавляли ацетат калия (253 мг, 2,58 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (436 мг, 1,72 ммоль). Через реакционную смесь пропускали аргон в течение 5 минут. Добавляли $PdCl_2$(dppf) (31,4 мг, 0,0430 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 6 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и добавляли воду. Водный слой 2X экстрагировали смесью этилацетат/гексан (1:1). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали на силикагелевой колонке (24 г, от 0 до 10% EtOAc/гексан) с получением 2-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,84 (д, 1H, J= 8,0 Гц), 7,75 (дд, 1H, J= 8,0, 4,0 Гц), 7,70 (д, 1H, J= 8,0 Гц), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,32 (т, 1H, J= 8,0 Гц), 1,45 (с, 12H).

[0394] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Смесь 2-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (157 мг, 0,514 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (синтезировали в соответствии с примером 3, стадии A-G, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола) (124 мг, 0,245 ммоль), K_2CO_3 (169 мг, 1,22 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (28,3 мг, 0,0245 ммоль) в толуоле (2,4 мл), EtOH (0,64 мл) и воде (0,32 мл) продували аргоном в течение 5 минут, нагревали при 85 °C в течение ночи. Охлаждали смесь до комнатной температуры, добавляли воду и 2X экстрагировали смесь этилацетатом.

Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке (24 г, от 0 до 10% MeOH/ДХМ) с получением продукта с примесями. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 651,1 [M+H].

[0395] Стадия E: 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом из примера 2, стадия I (6,93 мг, 0,093 ммоль, выход 86%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 551,2 [M+H].

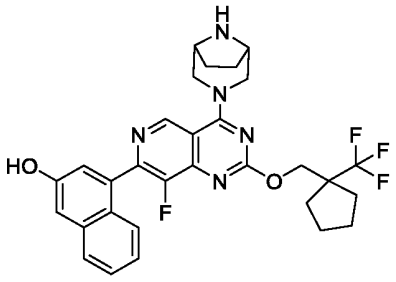
ПРИМЕР 45



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0396] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-метанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием защиты в соответствии с примером 2, стадия I (5,93 мг, 0,00786 ммоль, выход 18%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 559,2 [M+H].

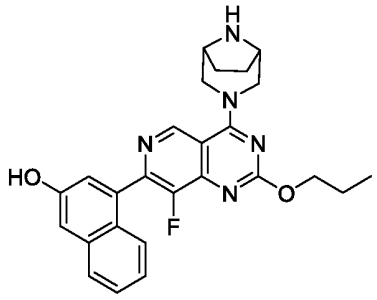
ПРИМЕР 46



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((1-(трифторметил)циклопентил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0397] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадия G и H, используя [1-(трифторметил)циклопентил]метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с последующим снятием защиты в соответствии со способом из примера 2, стадия I (10,29 мг, 0,013 ммоль, выход 9%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 568,2 [M+H].

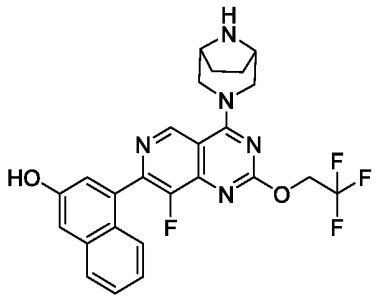
ПРИМЕР 47



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-пропоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0398] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадия G и H, используя 1-пропанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с последующим снятием защиты в соответствии со способом из примера 2, стадия I (37,91 мг, 0,0578 ммоль, выход 32%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 460,2 [M+H].

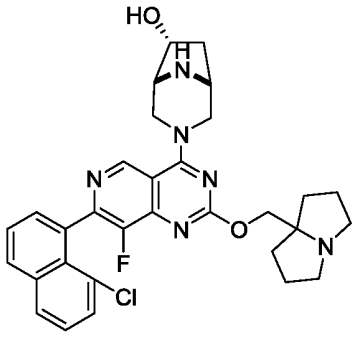
ПРИМЕР 48



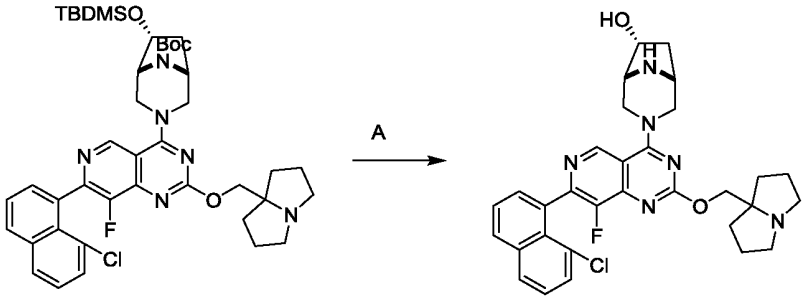
4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0399] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадия G и H, используя 2,2,2-трифторэтанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с последующим снятием защиты в соответствии со способом из примера 2, стадия I (42,15 мг, 0,0606 ммоль, выход 33%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 500,2 [M+H].

ПРИМЕР 49



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол

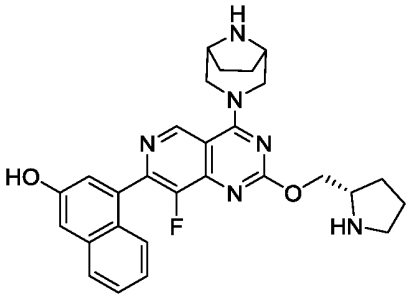


[0400] Трет-бутил-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Синтезировали в соответствии с примером 2, стадия H, используя трет-бутил-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат и гексагидро-1H-пирролизин-7a-илметанол вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-8-фтор-7-(3-(пивалоилокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола.

[0401] Стадия A: 3-(7-(8-Хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол:

Смесь трет-бутил-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (27 мг, 0,034200 ммоль) помещали в 7:3 смесь ДХМ:ТФК (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Удаляли растворители и добавляли к остатку 2,5 M HCl в этаноле (3 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (от 5 до 95% CH_3CN:H_2O с 0,1% ТФК) с получением 3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ола (10,29, 0,0128 ммоль, выход 38%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 575,2 [M+H].

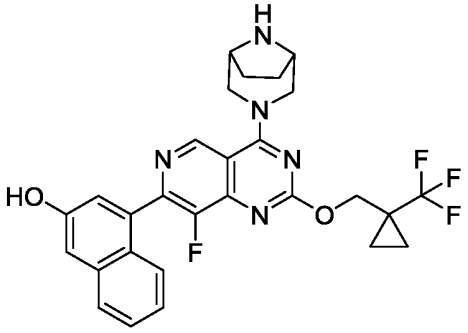
ПРИМЕР 50



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-пирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0402] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадия G и H, используя трет-бутил-(S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с последующим снятием защиты в соответствии со способом из примера 2, стадия I (53,03 мг, 0,0761 ммоль, выход 97%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 501,2 [M+H].

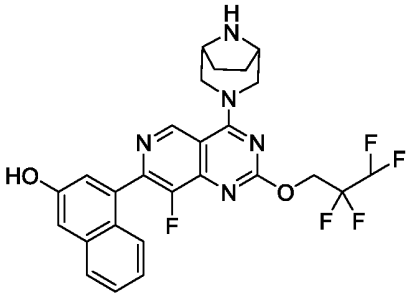
ПРИМЕР 51



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0403] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадия G и H, используя [1-(трифторметил)циклопропил]метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с последующим снятием защиты в соответствии со способом из примера 2, стадия I (18,0 мг, 0,0245 ммоль, выход 15,7%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 540,2 [M+H].

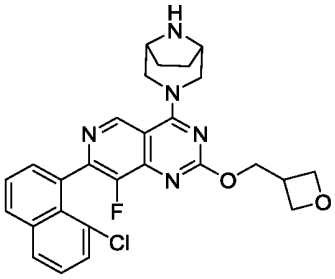
ПРИМЕР 52



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0404] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадия G и H, используя 2,2,3,3-тетрафторпропан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, со снятием защиты в соответствии со способом из примера 2, стадия I (31,7 мг, 0,0435 ммоль, выход 33,5%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 532,2 [M+H].

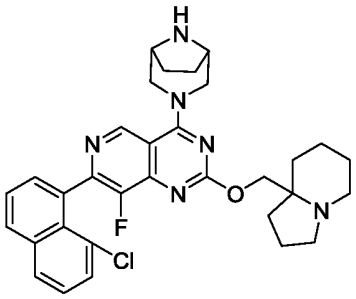
ПРИМЕР 53



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(оксетан-3-илметокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0405] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя оксетан-3-илметанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием защиты в соответствии с примером 2, стадия I (10,4 мг, 0,0206 ммоль, выход 34%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 506,2 [M+H].

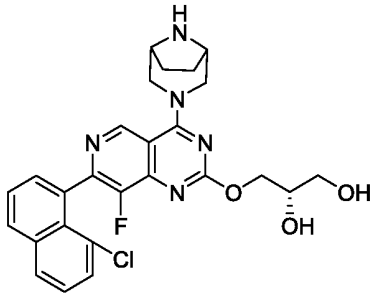
ПРИМЕР 54



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидроиндолизин-8a(1H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0406] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя (гексагидроиндолизин-8a(1H)-ил)метанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием защиты в соответствии с примером 2, стадия I (6,20 мг, 0,00806 ммоль, выход 42%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 573,3 [M+H].

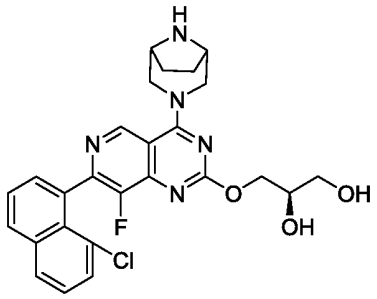
ПРИМЕР 55



(S)-3-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)пропан-1,2-диол

[0407] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя (R)-(-)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием защиты с использованием примера 35, стадия A (15,1, 0,025 ммоль, выход 23%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 510,2 [M+H].

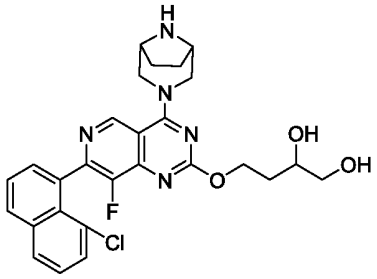
ПРИМЕР 56



(R)-3-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)пропан-1,2-диол

[0408] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя (s)-(+)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием защиты с использованием примера 35, стадия A (16,6 мг, 0,0324 ммоль, выход 30%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 510,2 [M+H].

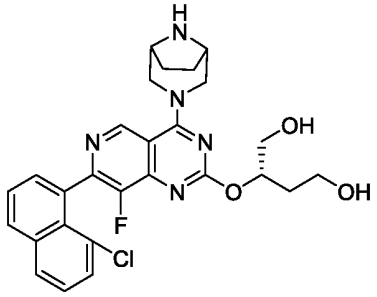
ПРИМЕР 57



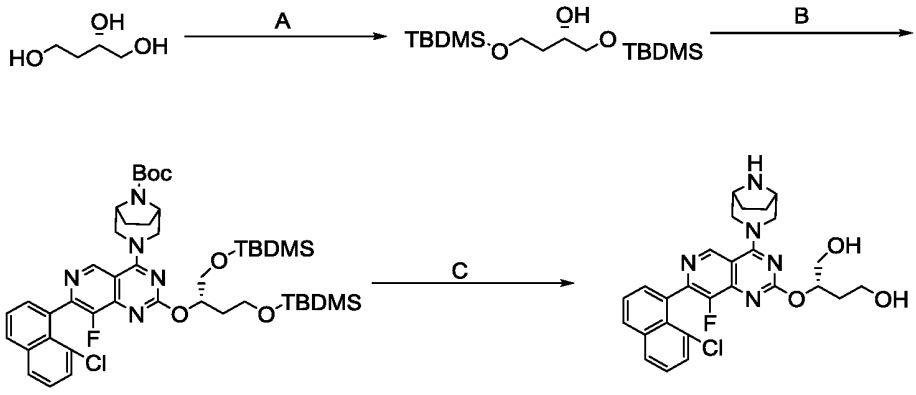
4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)бутан-1,2-диол

[0409] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя 2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)этанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием защиты с использованием примера 35, стадия A (12,1 мг, 0,0194 ммоль, выход 31%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 524,2 [M+H].

ПРИМЕР 58



(S)-2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)бутан-1,4-диол



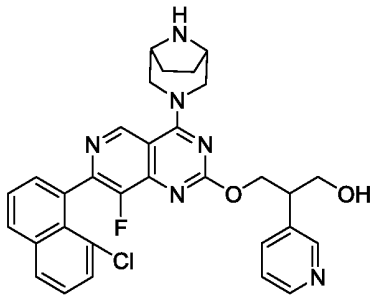
[0410] Стадия A. (S)-2,2,3,3,10,10,11,11-октаметил-4,9-диокса-3,10-дисиладодекан-6-ол: К смеси (S)-(-)-1,2,4-бутантриола (776 мг, 7,3 ммоль), трет-бутилдиметилсилилхлорида (2425 мг, 16,1 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (89,3 мг, 0,73 ммоль) в дихлорметане (15,6 мл) добавляли триэтиламин (1,77 г, 17,55 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. К полученной смеси добавляли хлороформ и промывали органические слои насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке с получением (S)-2,2,3,3,10,10,11,11-октаметил-4,9-диокса-3,10-дисиладодекан-6-ола. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 335,3 [M+H].

[0411] Стадия B. трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-2,2,3,3,10,10,11,11-октаметил-4,9-диокса-3,10-дисиладодекан-6-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: К раствору (S)-2,2,3,3,10,10,11,11-октаметил-4,9-диокса-3,10-дисиладодекан-6-ола (30 мг, 0,090 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли гидрид натрия (5,6 мг, 0,23 ммоль). Через 5 минут нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (50 мг, 0,090 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение 3 часов. Гасили реакцию водой и дважды экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали на силикагелевой колонке с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-2,2,3,3,10,10,11,11-октаметил-4,9-диокса-3,10-дисиладодекан-6-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

[0412] Стадия C. (S)-2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)бутан-1,4-диол: Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-2,2,3,3,10,10,11,11-октаметил-4,9-диокса-3,10-дисиладодекан-6-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (11 мг, 0,013 ммоль) добавляли к HCl (2 мл, 2,5 М в этаноле) при 0 °C и перемешивали смесь в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме.

К остатку добавляли ДХМ (0,75 мл) и ТФК (0,25 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (от 5 до 95% CH_3CN:H_2O с 0,1% ТФК, 20 минут) с получением (S)-2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)бутан-1,4-диола (3,52 мг, 0,00566 ммоль, выход 44%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 524,2 [M+H].

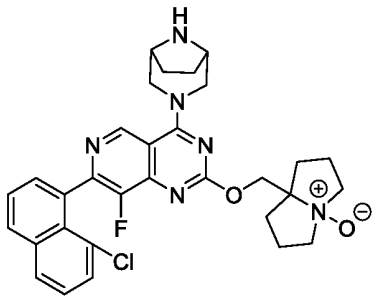
ПРИМЕР 59



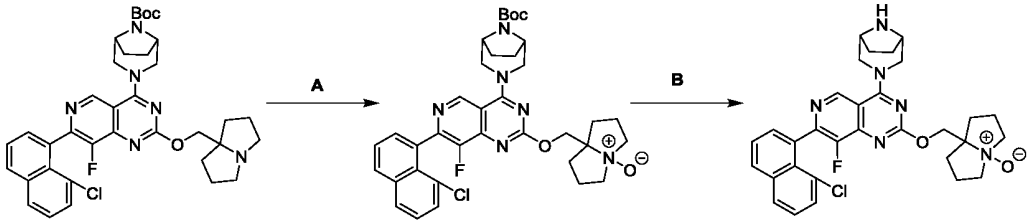
3-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)-2-(пиридин-3-ил)пропан-1-ол

[0413] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя 2-(пиридин-3-ил)пропан-1,3-диол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием защиты в соответствии с примером 2, стадия I (25,23 мг, 0,0377 ммоль, выход 87%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 571,3 [M+H].

ПРИМЕР 60



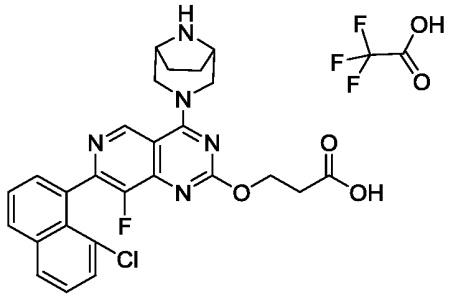
7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидропирролизин- 4(1H)-оксид



[0414] Стадия A. 7a-(((4-((1R,5S)-8-(Трет-бутоксикарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидропирролизин-4(1H)-оксид: К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (26 мг, 0,039 ммоль) в дихлорметане (0,4 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (12 мг, 0,051 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали раствор в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество 3-хлорпероксибензойной кислоты (12 мг, 0,051 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще один час. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке с получением 7a-(((4-((1R,5S)-8-(трет-бутоксикарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидропирролизин-4(1H)-оксида. ^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,00-7,98 (м, 1H), 7,87 (д, 1H, J= 8,0 Гц), 7,61-7,52 (м, 3H), 7,41 (т, 1H, J= 8,0), 4,85 (с, 2H), 4,7-4,3 (м, 4H), 3,71-3,68 (м, 6H), 2,50-2,31 (м, 4H), 2,04-1,94 (м, 6H), 1,80 (шс, 2H), 1,51 (с, 9H).

[0415] Стадия B: 7a-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидропирролизин-4(1H)-оксид. Удаляли защитную группу в 7a-(((4-((1R,5S)-8-(трет-бутоксикарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидропирролизин-4(1H)-оксиде в соответствии со способом из примера 2, стадия I (5,55 мг, 0,00825 ммоль, выход 37%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 575,3 [M+H].

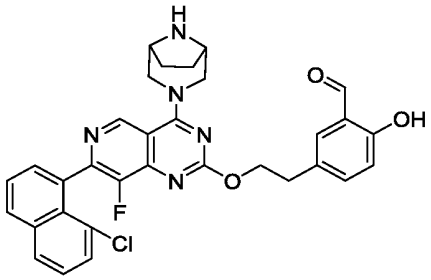
ПРИМЕР 61



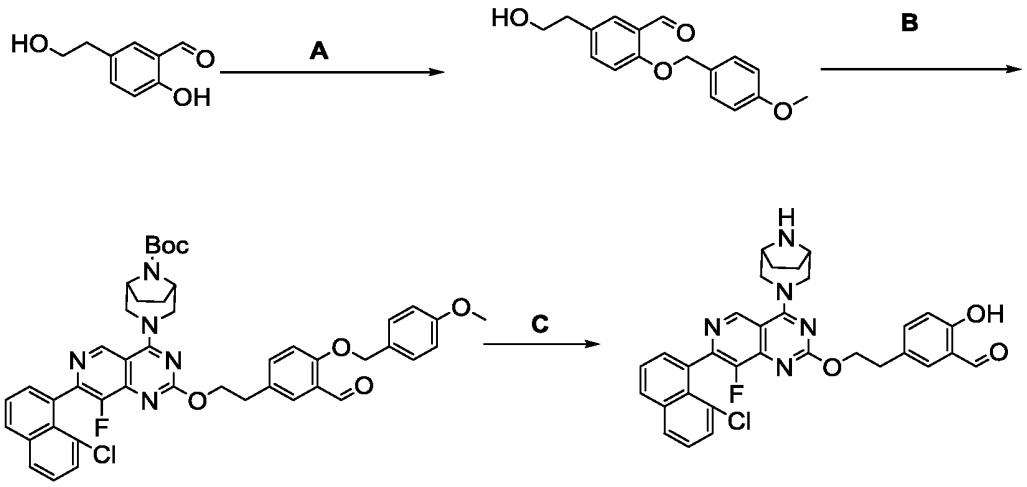
3-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)пропановая кислота, соединение с 2,2,2-трифторацетальдегидом

[0416] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя этил-3-гидроксипропаноат вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием защиты в соответствии с примером 2, стадия I (1,66 мг, 0,00275 ммоль, выход 16%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 530,3 [M+Na].

ПРИМЕР 62



5-(2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)-2-гидроксибензальдегид



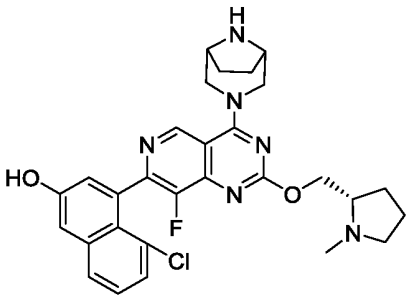
[0417] Стадия A. 5-(2-Гидроксиэтил)-2-((4-метоксибензил)окси)бензальдегид: Смесь 2-гидрокси-5-(2-гидроксиэтил)бензальдегида (220 мг, 1,32 ммоль), 4-метоксибензилхлорида (248 мг, 1,58 ммоль) и карбоната калия (366 мг, 2,64 ммоль) в ДМФА (1,86 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и добавляли воду. Два раза экстрагировали водную смесь этилацетатом. Объединенные органические слои два раза промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали на силикагелевой колонке с получением 5-(2-гидроксиэтил)-2-((4-метоксибензил)окси)бензальдегида. ^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$) δ 10,48 (с, 1H), 7,68 (д, 1H, J= 4,0 Гц), 7,41-7,39 (м, 1H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,00 (д, 1H, J= 8,0 Гц), 6,93-6,90 (м, 2H), 5,09 (с, 2H), 3,84-3,81 (м, 5H), 2,82 (т, 2H, J= 8,0 Гц).

[0418] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(3-формил-4-((4-метоксибензил)окси)фенэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: К перемешанному раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,090 ммоль), 5-(2-гидроксиэтил)-2-((4-метоксибензил)окси)бензальдегида (189 мг, 0,66 ммоль) и BINAP (11,2 мг, 0,018 ммоль) в толуоле (0,45 мл) добавляли неразбавленный Cs_2CO_3 (88,1 мг, 0,27 ммоль) в виде твердого вещества при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 минут и затем добавляли ацетат палладия (II) (2,02 мг, 0,009 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110 °C в течение 3 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, добавляли воду и 2X экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом

магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали на силикагелевой колонке (24 г, от 0 до 15% этилацетат/ДХМ в качестве элюента) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(3-формил-4-((4-метоксибензил)окси)фенэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 804,2 [M+H].

[0419] Стадия C. 5-(2-((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)-2-гидроксибензальдегид: К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(3-формил-4-((4-метоксибензил)окси)фенэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (27 мг, 0,033 ммоль) в ДХМ (0,75 мл) добавляли ТФК (0,25 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Разделяли реакционный раствор между насыщенным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом и разделяли слои. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали на силикагелевой колонке с получением 5-(2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)-2-гидроксибензальдегида (8,83 мг, 0,015 ммоль, выход 45%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 584,2 [M+H].

ПРИМЕР 63

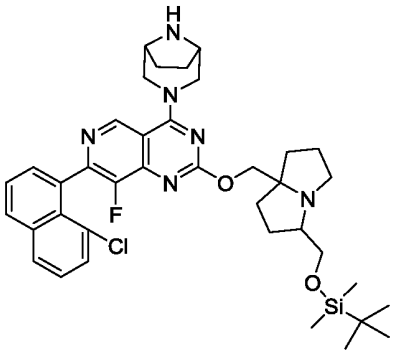


4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол

[0420] Синтезировали в соответствии с примером 36, стадии A – G, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-

d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (синтезировали в соответствии с примером 3, стадии A-G, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата на стадии F (6,08 мг, 0,00816 ммоль, выход 7,2%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 549,3 [M+H].

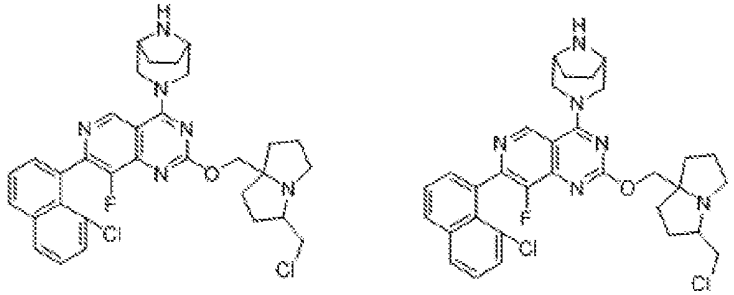
ПРИМЕР 64



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин

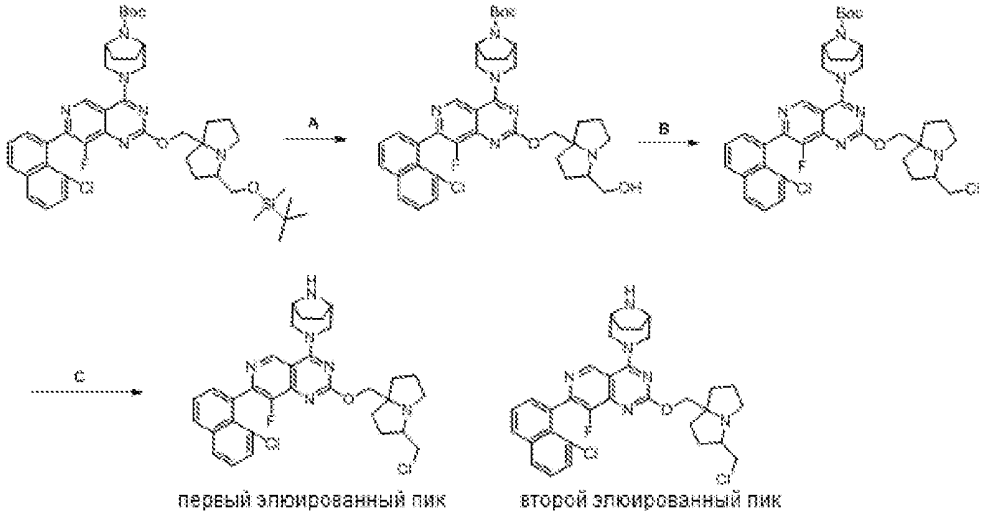
[0421] Синтезировали в соответствии с примером 2, стадия H, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат и (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол в качестве исходных материалов и осуществляя удаление защитной группы в соответствии со способом из примера 2, стадия I (5,72 мг, 0,00614 ммоль, выход 21%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 703,3 [M+H].

ПРИМЕРЫ 65 И 66



первый элюированный пик второй элюированный пик

4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((3-(хлорметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин, изомер 1, и 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((3-(хлорметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин, изомер 2



первый элюированный пик второй элюированный пик

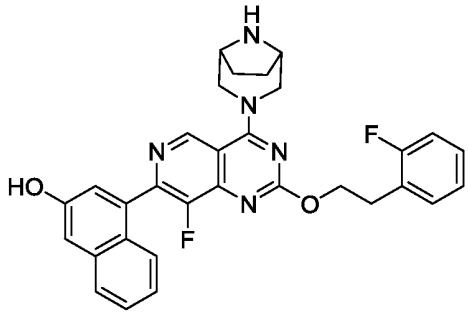
[0422] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: К перемешиваемому раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-((3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (90 мг, 0,11 ммоль) в тетрагидрофуране (1,1 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (123 мкл, 0,12 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество фторида тетрабутиламмония (123 мкл, 0,12 ммоль) и перемешивали реакционную смесь

при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали смесь и очищали остаток на силикагелевой колонке с получением неочищенного трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 689,3 [M+H].

[0423] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-((3-(хлорметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (55 мг, 0,080 ммоль) и пиридина (19 мкл, 0,24 ммоль) в дихлорметане (0,8 мл) охлаждали до 0 °C и добавляли тионилхлорид (17 мкл, 0,239 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение одного часа. Добавляли дополнительное количество пиридина (19 мкл, 0,24 ммоль) и тионилхлорида (17,4 мкл, 0,239 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и использовали полученный материал на следующей стадии. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 707,3 [M+H].

[0424] Стадия C: 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((3R,7aS)-3-(хлорметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин и 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((3S,7aS)-3-(хлорметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин: Синтезировали в соответствии с примером 2, стадия I, с получением двух изомерных продуктов (9,45 мг, 0,0113 ммоль). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 607,2 [M+H]. (3,57 мг, 0,00428 ммоль). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 607,2 [M+H].

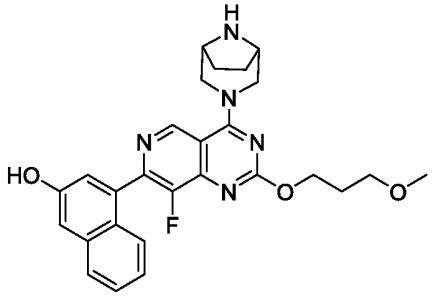
ПРИМЕР 67



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-фторфенэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0425] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя 2-фторфенэтиловый спирт вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (67,5 мг, 0,125 ммоль, 53%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 540,2 (M+H).

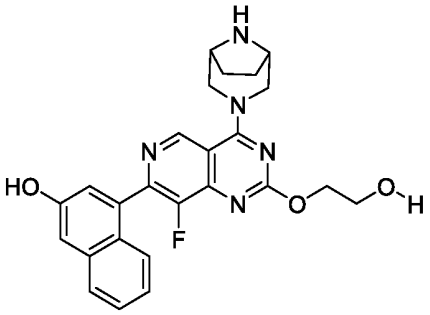
ПРИМЕР 68



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(3-метоксипропокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0426] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя 3-метоксипропан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (86,5 мг, 0,177 ммоль, 95%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 490,2 (M+H).

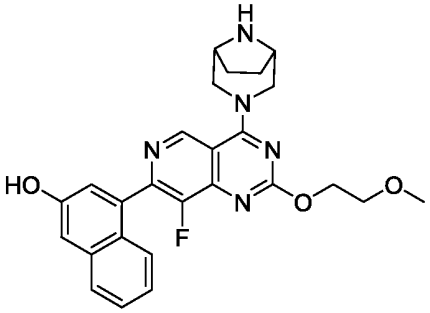
ПРИМЕР 69



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0427] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя этиленгликоль (40 эквивалентов) вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (86,0 мг, 0,186 ммоль, 95%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 462,2 (M+H).

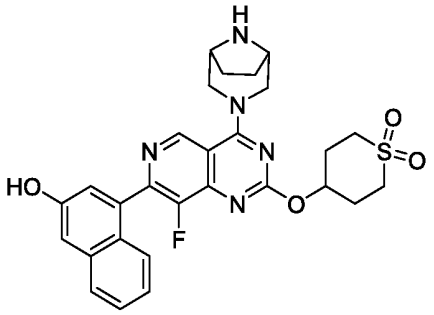
ПРИМЕР 70



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-метоксиэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0428] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя 2-метоксиэтанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (28,0 мг, 0,0588 ммоль, 68%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 476,2 (M+H).

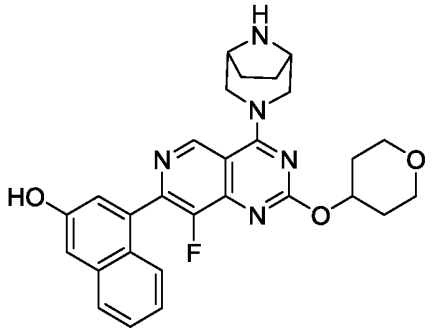
ПРИМЕР 71



4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)тетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид

[0429] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя 1,1-диоксогексагидро-2H-тиопиран-4-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (10,6 мг, 0,0192 ммоль, 42%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 550,2 (M+H).

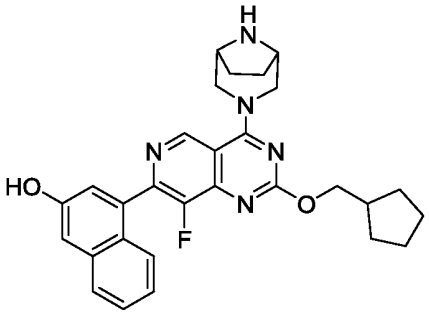
ПРИМЕР 72



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0430] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя тетрагидро-2H-пиран-4-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (75,9 мг, 0,151 ммоль, 91%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 502,3 (M+H).

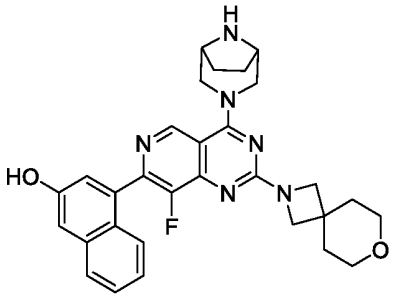
ПРИМЕР 73



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(циклопентилметокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0431] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя циклопентанметанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (28,0 мг, 0,056 ммоль, 26%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 500,3 (M+H).

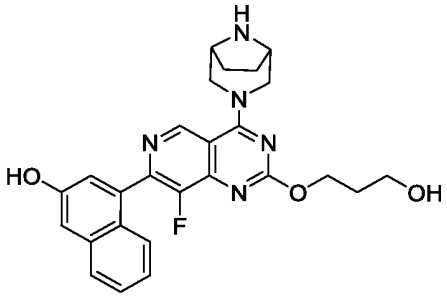
ПРИМЕР 74



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(7-окса-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0432] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя 7-окса-2-азаспиро[3,5]нонан.HCl вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (94,1 мг, 0,179 ммоль, 64%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 527,2 (M+H).

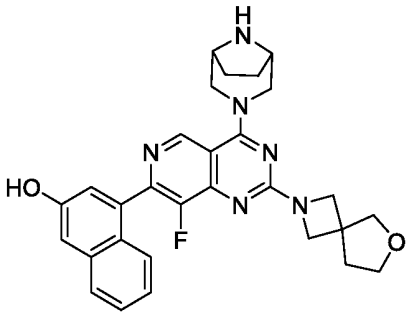
ПРИМЕР 75



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(3-гидроксипропокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0433] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя 1,3-пропандиол (40 эквивалентов) вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (11,4 мг, 0,0239 ммоль, 20%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 476,2 (M+H).

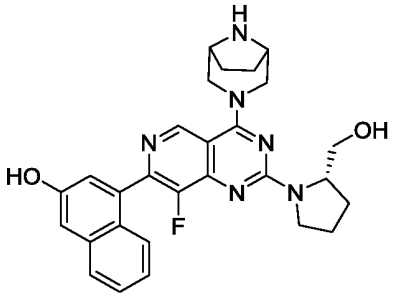
ПРИМЕР 76



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(6-окса-2-азаспиро[3,4]октан-2-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0434] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя 6-окса-2-азаспиро[3,4]октан вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (52,0 мг, 0,101 ммоль, 79%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 513,3 (M+H).

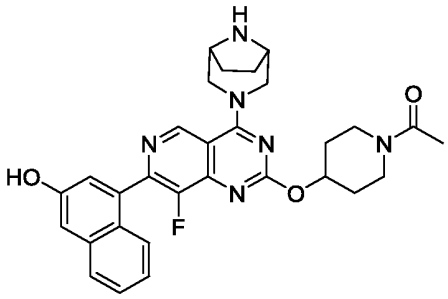
ПРИМЕР 77



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0435] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя (S)-пирролидин-2-илметанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (50,0 мг, 0,100 ммоль, 17%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 501,2 (M+H).

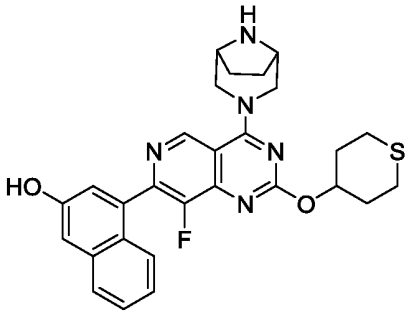
ПРИМЕР 78



1-(4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)этан-1-он

[0436] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя 1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этан-1-он вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (6,50 мг, 0,0120 ммоль, 38%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 543,3 (M+H).

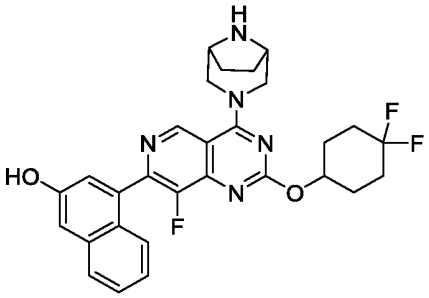
ПРИМЕР 79



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0437] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя тетрагидро-2H-тиопиран-4-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (53,9 мг, 0,104 ммоль, 82%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 518,2 (M+H).

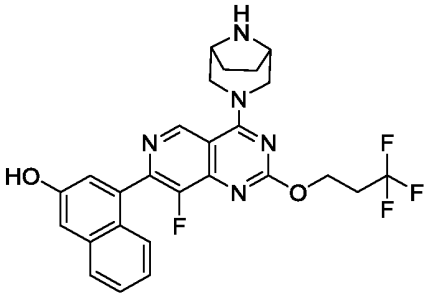
ПРИМЕР 80



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((4,4-дифторциклогексил)окси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0438] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя 4,4-дифторциклогексанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (14,3 мг, 0,0268 ммоль, 24%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 536,2 (M+H).

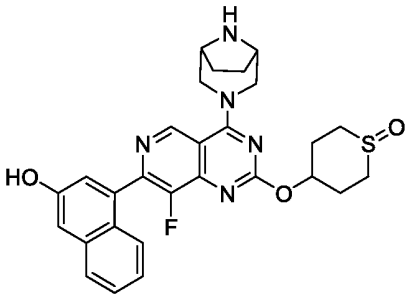
ПРИМЕР 81



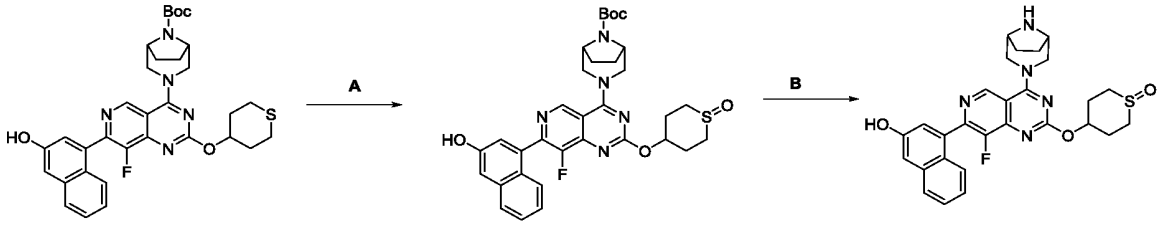
4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0439] Синтезировали так же, как описано в примере 3, стадии G-H, используя 3,3,3-трифторпропан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, и удаляли защитную группу в соответствии со способом из примера 2, стадия I (77,2 мг, 0,150 ммоль, 62%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 514,2 (M+H).

ПРИМЕР 82



4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)тетрагидро-2H-тиопиран-1-оксид

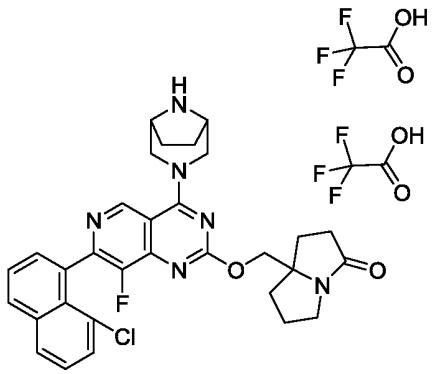


[0440] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин-

4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (93 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (35 мг, 0,15 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и дважды экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 634,2 [M+H].

[0441] Стадия B: 4-((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)тетрагидро-2H-тиопиран-1-оксид: Удаляли защитную группу в трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилате в соответствии со способом из примера 2, стадия I (37,9 мг, 0,0498 ммоль, 85%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 534,1 (M+H).

ПРИМЕР 83

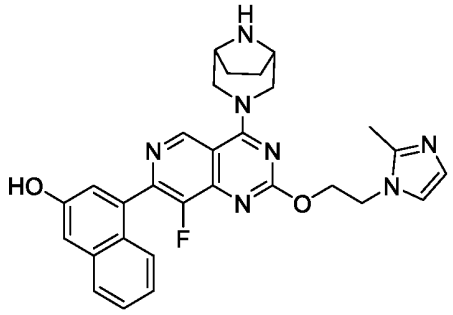


7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-3H-пирролизин-3-он, бис(2,2,2-трифторацетат)

[0442] Синтезировали в соответствии с примером 29, используя 7a-(гидроксиметил)гексагидро-3H-пирролизин-3-он вместо (S)-(1-метилпирролидин-2-

ил)метанола на стадии G (39,6 мг, 0,25 ммоль, 68%). Конечный продукт получали в форме соли с ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 573,2 [M+H].

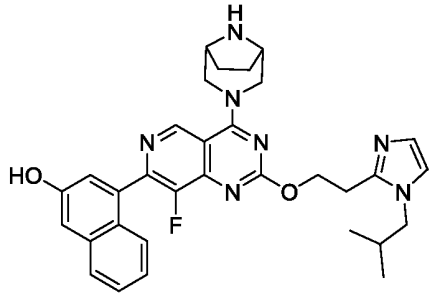
ПРИМЕР 84



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0443] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (13,1 мг, 0,24 ммоль, 40%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 526,2 (M+H).

ПРИМЕР 85

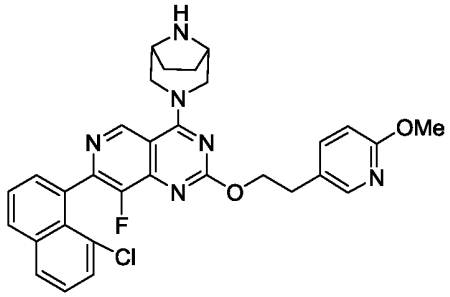


4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-изобутил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0444] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(1-изобутил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-изобутил-1H-

имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (42,4 мг, 0,71 ммоль, 55%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 568,2 (M+H).

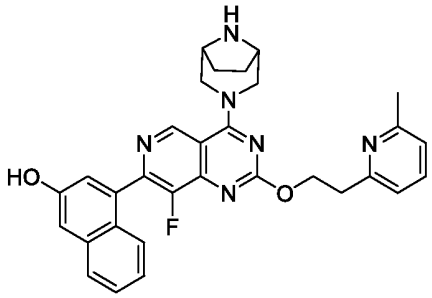
ПРИМЕР 86



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0445] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадии H-I, используя 2-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (36,6 мг, 0,027 ммоль, 42%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 571,2 (M+H).

ПРИМЕР 87

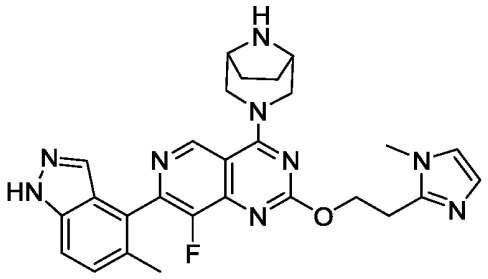


4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(6-метилпиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0446] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(6-метилпиридин-2-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(6-

метилпиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (33,8 мг, 0,061 ммоль, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 537,2 (M+H).

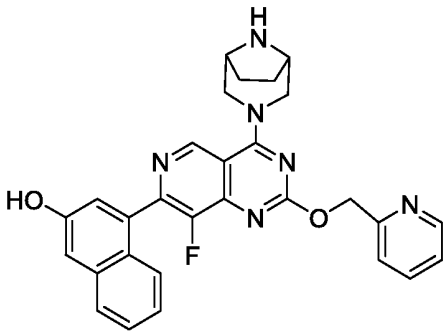
ПРИМЕР 88



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0447] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии H-I, используя (5-метил-1H-индазол-4-ил)бороновую кислоту вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (7,1 мг, 0,013 ммоль, 48%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 514,2 (M+H).

ПРИМЕР 89

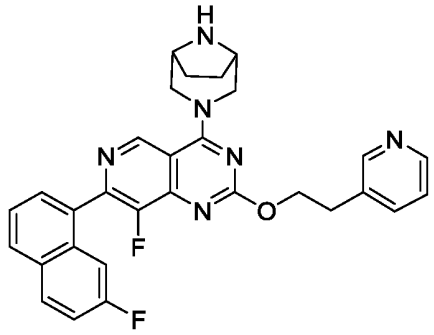


4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(пиридин-2-илметокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0448] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя пиридин-2-илметанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(пиридин-2-илметокси)пиридо[4,3-

d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (2,8 мг, 0,053 ммоль, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 509,2 (M+H).

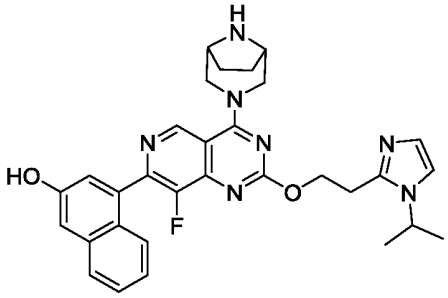
ПРИМЕР 90



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-(2-(пиридин-3-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0449] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(пиридин-3-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и 2-(7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-(2-(пиридин-3-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (16,9 мг, 0,032 ммоль, 54%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 525,2 (M+H).

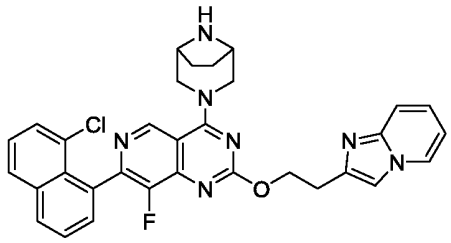
ПРИМЕР 91



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-изопропил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0450] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(1-изопропил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-изопропил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (30,9 мг, 0,053 ммоль, 64%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 554,3 (M+H).

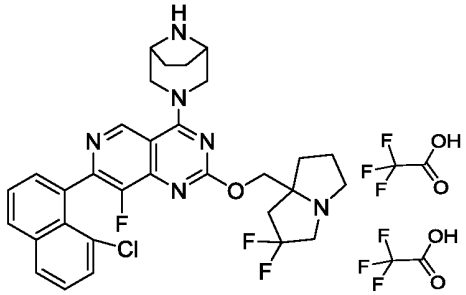
ПРИМЕР 92



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0451] Синтезировали в соответствии с примером 30, стадии A-F, H, используя 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 2-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на стадии A и 2-(имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)этан-1-ол вместо дигидрата 2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии F, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (5,2 мг, 0,009 ммоль, 55%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 580,2 (M+H).

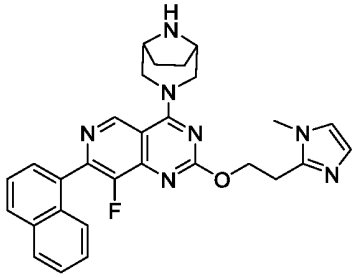
ПРИМЕР 93



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат)

[0452] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадии H-I, используя (2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (9,4 мг, 0,011 ммоль, 25%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 595,2 (M+H).

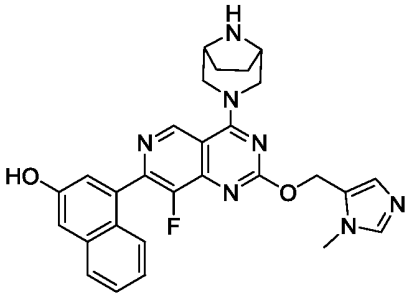
ПРИМЕР 94



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0453] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии H-I, используя 4,4,5,5-тетраметил-2-(нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (8,1 мг, 0,015 ммоль, 49%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 510,2 (M+H).

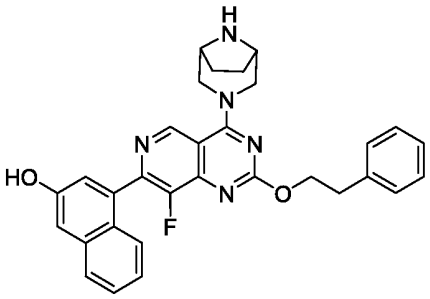
ПРИМЕР 95



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0454] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (1-метил-1H-имидазол-5-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (10,6 мг, 0,019 ммоль, 45%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 512,3 (M+H).

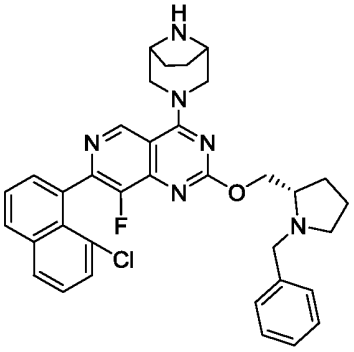
ПРИМЕР 96



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-фенэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0455] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-фенилэтан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-фенэтоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (29,8 мг, 0,055 ммоль, 75%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 522,2 (M+H).

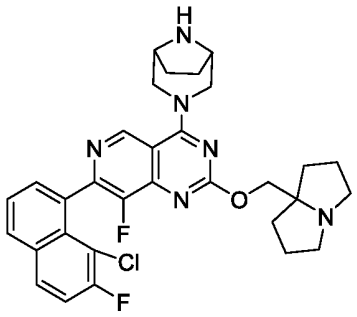
ПРИМЕР 97



2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин

[0456] Синтезировали в соответствии с примером 30, стадии A-F, H, используя 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 2-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на стадии A и (S)-(1-бензилпирролидин-2-ил)метанол вместо дигидрата 2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии F, с получением 2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (1,4 мг, 0,002 ммоль, 4%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 609,3 (M+H).

ПРИМЕР 98

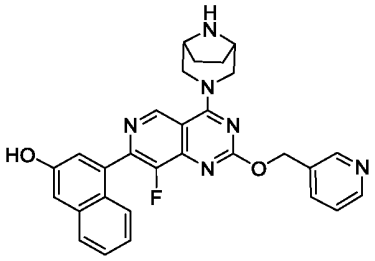


4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат)

[0457] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадии C-I, используя 2-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (синтезировали в соответствии с примером 44, стадии A-C) вместо 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на стадии C и (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-

ил)метанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H, с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (10,4 мг, 0,013 ммоль, 22%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, положж.): m/z 577,2 (M+H).

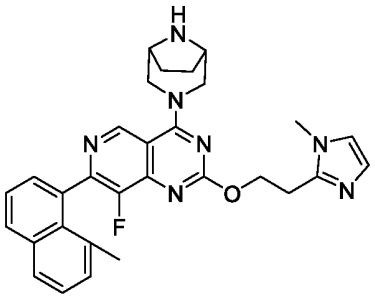
ПРИМЕР 99



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(пиридин-3-илметокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0458] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя пиридин-3-илметанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(пиридин-3-илметокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (22,1 мг, 0,042 ммоль, 47%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, положж.): m/z 509,2 (M+H).

ПРИМЕР 100

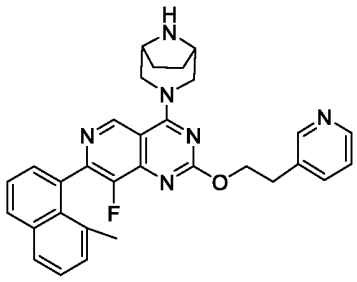


4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)-7-(8-метилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0459] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии H-I, используя 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)-7-(8-метилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (4,1 мг, 0,007 ммоль, 30%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 524,2 (M+H).

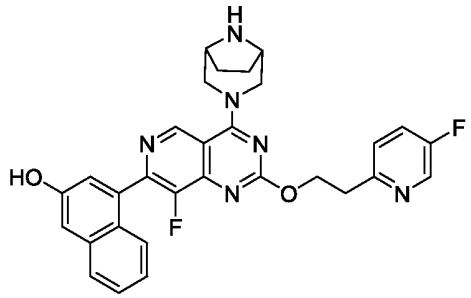
ПРИМЕР 101



(1S,4S)-5-(3-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)пропил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан

[0460] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(пиридин-3-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(2-(пиридин-3-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (13,0 мг, 0,024 ммоль, 36%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 521,2 (M+H).

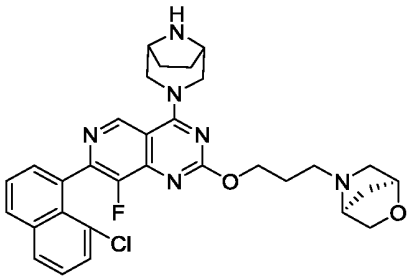
ПРИМЕР 102



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0461] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (79,2 мг, 0,145 ммоль, 76%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 541,2 (M+H).

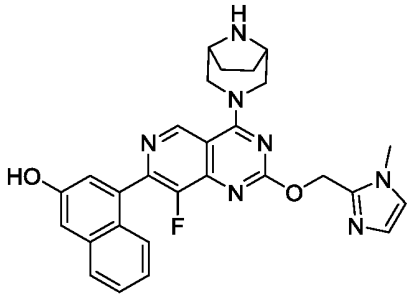
ПРИМЕР 103



(1S,4S)-5-(3-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)пропил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан

[0462] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением (1S,4S)-5-(3-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)пропил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (5,1 мг, 0,009 ммоль, 29%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 575,2 (M+H).

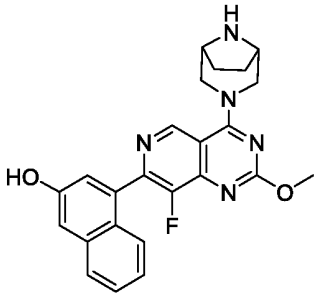
ПРИМЕР 104



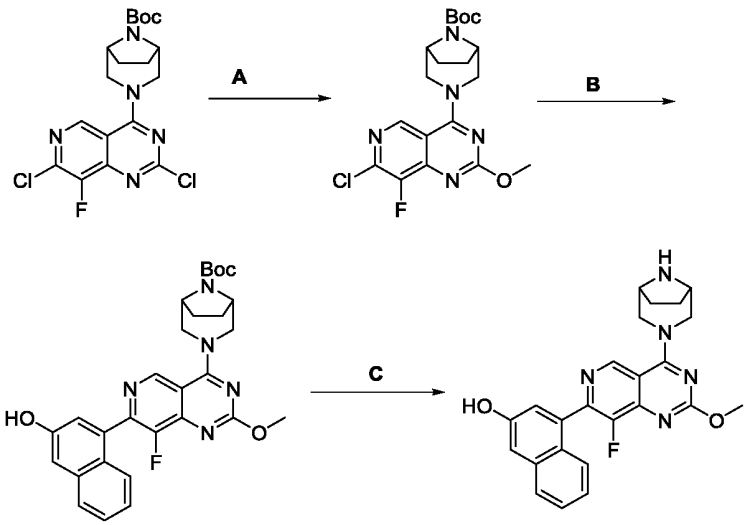
4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0463] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (1-метил-1H-имидазол-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (12,8 мг, 0,025 ммоль, 42%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 512,2 (M+H).

ПРИМЕР 105



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



[0464] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-

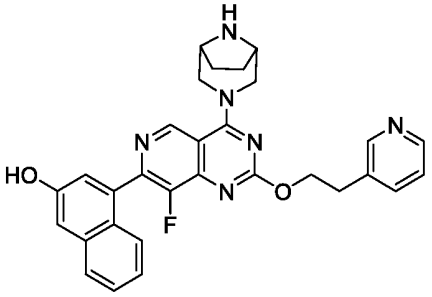
карбоксилата (200 мг, 0,467 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) при комнатной температуре добавляли NaOMe (0,117 мл, 0,514 ммоль). Перемешивали смесь в течение 16 часов. Разделяли смесь между насыщенным раствором NH_4Cl (75 мл) и EtOAc (30 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией элюируя 5-60% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (97,2 мг, 0,229 ммоль, 49%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 424,1 (M+H).

[0465] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (93 мг, 0,344 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (97 мг, 0,229 ммоль), K_2CO_3 (0,344 мл, 0,688 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (26,5 мг, 0,023 ммоль) в диоксане (2,3 мл, 0,229 ммоль) продували аргоном и нагревали при 85 °C в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией элюируя 0-50% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (106,4 мг, 0,200 ммоль, 87%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 532,2 (M+H).

[0466] Стадия C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (106 мг, 0,2002 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл, 0,2002 ммоль) добавляли ТФК (0,308 мл, 4,003 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Выливали полученный раствор в смесь насыщенного раствора бикарбоната (20 мл) и EtOAc (15 мл). Водный слой промывали EtOAc (2x15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната (15 мл), насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 и

концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией элюируя 0-100% градиентом (20% MeOH/CH_2Cl_2)/CH_2Cl_2, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (71,9 мг, 0,167 ммоль, 83%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 432,1 (M+H).

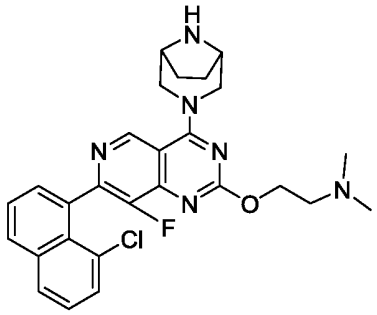
ПРИМЕР 106



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(пиридин-3-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0467] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(пиридин-3-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(пиридин-3-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (16,5 мг, 0,031 ммоль, 38%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 523,2 (M+H).

ПРИМЕР 107

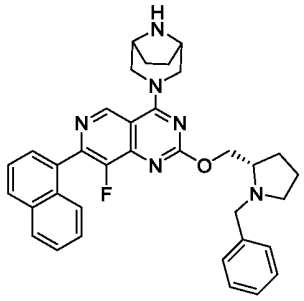


2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилэтан-1-амин

[0468] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(диметиламино)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и

2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением 2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилэтан-1-амина (5,1 мг, 0,010 ммоль, 9%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 507,2 (M+H).

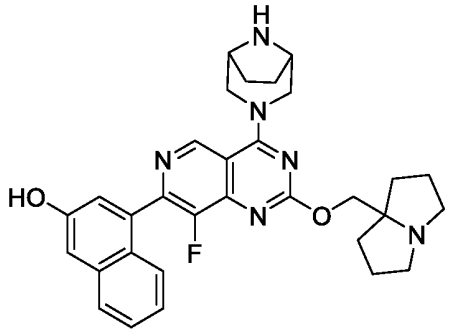
ПРИМЕР 108



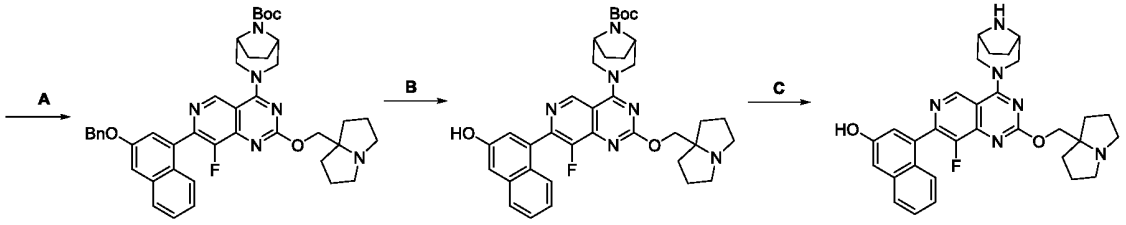
2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0469] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (S)-(1-бензилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и 4,4,5,5-тетраметил-2-(нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением 2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (23 мг, 0,039 ммоль, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 575,3 (M+H).

ПРИМЕР 109



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, бис(2,2,2-трифторацетат)



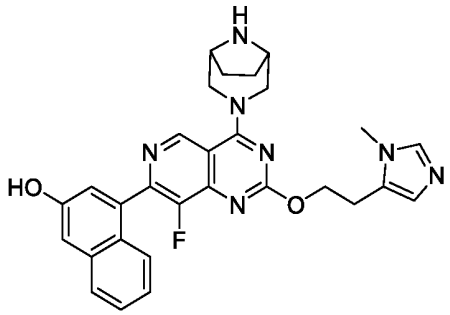
[0470] Стадия A: Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-H, используя (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и 2-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (28,6 мг, 0,039 ммоль, 42%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 731,4 (M+H).

[0471] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Перемешанную смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (28,6 мг, 0,039 ммоль) и Pd/C (5%, тип Degussa, 15 мг, 0,141 ммоль) в MeOH (0,196 мл, 0,039 ммоль) дегазировали и оставляли перемешиваться в атмосфере H_2 на 2 часа. Отфильтровывали Pd/C и промывали MeOH. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20,3 мг, 0,032 ммоль, 81%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 641,3 (M+H).

[0472] Стадия C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, бис(2,2,2-трифторацетат): К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-

d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20,3 мг, 0,032 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,634 мл, 0,032 ммоль) добавляли ТФК (0,049 мл, 0,634 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (5-95% ACN/H_2O за 20 минут), и затем лиофилизировали с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (7,5 мг, 0,010 ммоль, 30%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 541,3 (M+H).

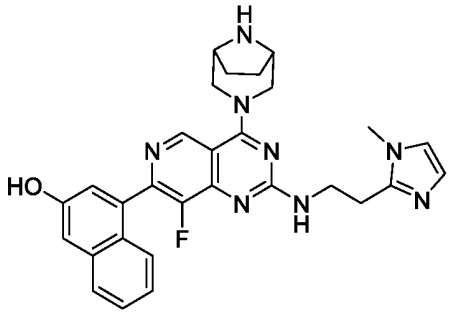
ПРИМЕР 110



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0473] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (14,6 мг, 0,027 ммоль, 57%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 526,2 (M+H).

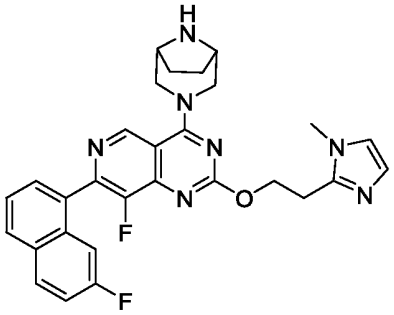
ПРИМЕР 111



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0474] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя дигидрохлорид 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-амина вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (16,9 мг, 0,032 ммоль, 39%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 525,2 (M+H).

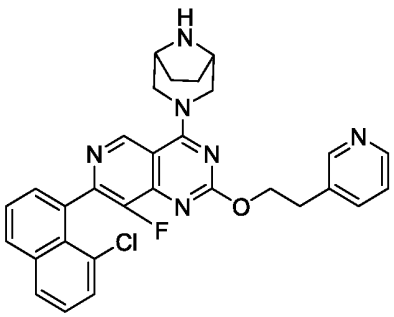
ПРИМЕР 112



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0475] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (12,5 мг, 0,024 ммоль, 65%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 528,2 (M+H).

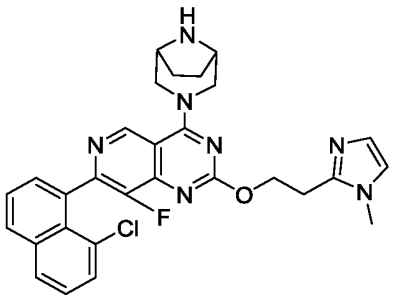
ПРИМЕР 113



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(пиридин-3-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0476] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(пиридин-3-ил)этан-1-ол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(пиридин-3-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (9,0 мг, 0,016 ммоль, 28%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 541,2 (M+H).

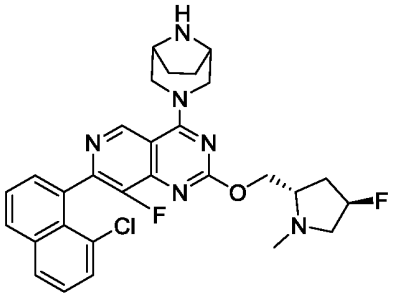
ПРИМЕР 114



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0477] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (3,7 мг, 0,007 ммоль, 20%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 544,2 (M+H).

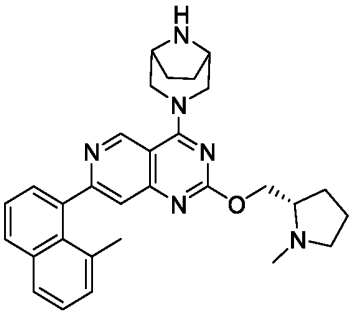
ПРИМЕР 115



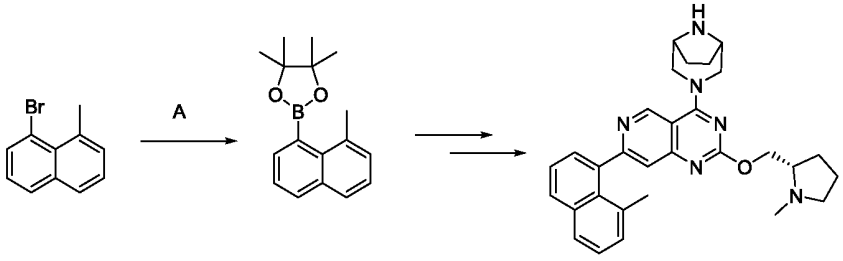
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0478] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя ((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (6,5 мг, 0,012 ммоль, 19%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 551,2 (M+H).

ПРИМЕР 116



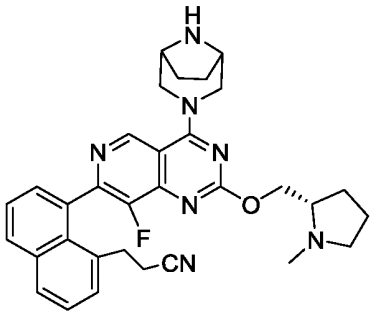
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



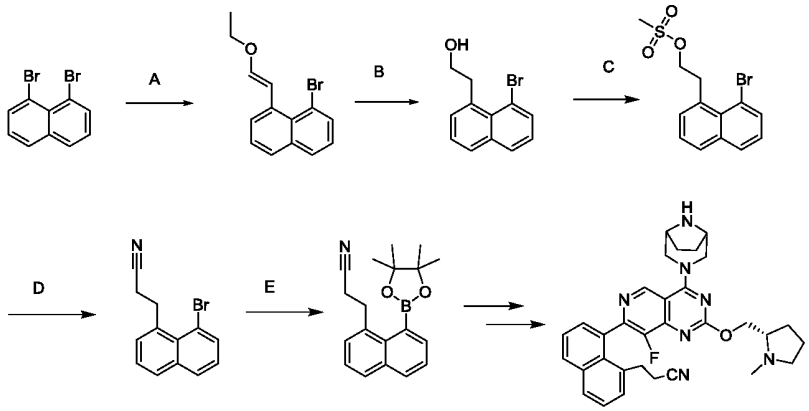
[0479] Стадия A. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 1-бром-8-метилнафталина (1 г, 4,5 ммоль) в диоксане (23 мл) добавляли ацетат калия (1,3 г, 14 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3,4 г, 14 ммоль) и продували реакционную смесь N_2 в течение 15 минут, затем добавляли $PdCl_2$(dppf) (330 мг, 0,45 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ. Суспензию фильтровали через бумагу GF/F и концентрировали органические слои в вакууме. Неочищенный материал хроматографировали, используя 0-->30% смесью этилацетат/гексан в качестве элюента, с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,5 г, 4,5 ммоль, выход 99%). ВЭЖХ (5-95% ACN/H_2O + 0,1% ТФК) 4,67 мин.

[0480] Стадия B: 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола и 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (8,0 мг, 0,015 ммоль, 25%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 495,2 (M+H).

ПРИМЕР 117



3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)пропаннитрил, бис(2,2,2-трифторацетат)



[0481] Стадия A. (E)-1-Бром-8-(2-этоксивинил)нафталин. Смесь 1,8-дибромнафталина (1,00 г, 3,50 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,404 г, 0,350 ммоль), 2 М Na_2CO_3 (5,25 мл, 10,5 ммоль) и 1,4-диоксана (20 мл) дегазировали и через шприц добавляли неразбавленный (*E*)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,83 г, 4,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 95 °C в течение двух с половиной дней. Охлаждали смесь и разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (100 мл). Разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, декантировали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, и очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя 2% смесью EtOAc/гексаны, с получением (*E*)-1-бром-8-(2-этоксивинил)нафталина в виде желтого маслянистого вещества, кристаллизующегося при -20 °C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,82 (дд, *J* = 7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J* = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,22 (дд, *J* = 8,0, 7,4 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 6,55 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 4,02 (к, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,40 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[0482] Стадия B. 2-(8-Бромнафталин-1-ил)этан-1-ол. К перемешанному раствору (*E*)-1-бром-8-(2-этоксивинил)нафталина (200 мг, 0,72 ммоль) в тетрагидрофуране (2,5 мл) одной порцией добавляли концентрированный водный раствор хлороводорода (0,5 мл, 3,00 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Разделяли смесь между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл) и разделяли слои. Промывали органический слой 0,5 М раствором $NaHCO_3$ и выливали в колбу. При энергичном перемешивании добавляли боргидрид натрия (273 мг, 7,2 ммоль). Через 1 час декантировали органический слой, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором (по 5 мл каждого), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением 2-(8-бромнафталин-1-ил)этан-1-ола в виде бледно-желтого кристаллического вещества, выход был приблизительно количественным.

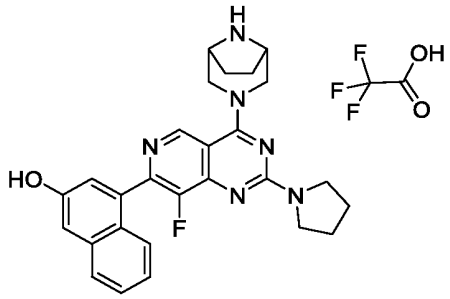
[0483] Стадия C. 2-(8-Бромнафталин-1-ил)этилметансульфонат. Перемешанный раствор неочищенного 2-(8-бромнафталин-1-ил)этан-1-ола (181 мг, 0,721 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,19 мл, 1,1 ммоль) в дихлорметане (5 мл) охлаждали на бане с соленым льдом и по каплям добавляли метансульфонилхлорид (67 мкл, 0,87 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение 2 часов и затем разделяли между смесью гексан-EtOAc (1:1, 15 мл) и 0,5 М раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Разделяли слои. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Растворяли остаток в МТБЭ (2 мл), фильтровали и выпаривали в атмосфере N_2 с получением неочищенного 2-(8-бромнафталин-1-ил)этилметансульфоната в виде бесцветного маслянистого вещества.

[0484] Стадия D. 3-(8-Бромнафталин-1-ил)пропаннитрил. Смесь неочищенного 2-(8-бромнафталин-1-ил)этилметансульфоната (393 мг, 1,19 ммоль), цианида натрия (88 мг, 1,8 ммоль) и N,N-диметилацетамида (2,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, затем нагревали до 50 °C в течение 4 часов. Охлаждали смесь и разделяли между EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Разделяли слои. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 10% смесью EtOAc/гексан, с получением 3-(8-бромнафталин-1-ил)пропаннитрила в виде бесцветного тяжелого маслянистого вещества (290 мг, 93%).

[0485] Стадия E. 3-(8-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)пропаннитрил. К раствору 3-(8-бромнафталин-1-ил)пропаннитрила (74 мг, 0,28 ммоль) в диоксане (1,42 мл) добавляли ацетат калия (1,3 г, 0,85 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (217 мг, 0,85 ммоль) и продували реакционную смесь N_2 в течение 15 минут, затем добавляли $PdCl_2$(dppf) (21 мг, 0,028 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ. Фильтровали суспензию через бумагу GF/F и концентрировали органическую фазу в вакууме. Хроматографировали полученный материал, используя 0-->30% смесь этилацетат/гексан в качестве элюента, с получением 3-(8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)пропаннитрила (48 мг, 0,08 ммоль, выход 27%). 1H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89-7,93 (м, 2H), 7,72-7,8 (м, 2H), 7,38-7,55 (м, 2H), 3,45 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 1,26 (с, 12H).

[0486] Стадия F: 3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)пропаннитрил, бис(2,2,2-трифторацетат). Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола и 3-(8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)пропаннитрил (32,5 мг, 0,074 ммоль) вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (5,0 мг, 0,006 ммоль, 60%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 552,3 (M+H).

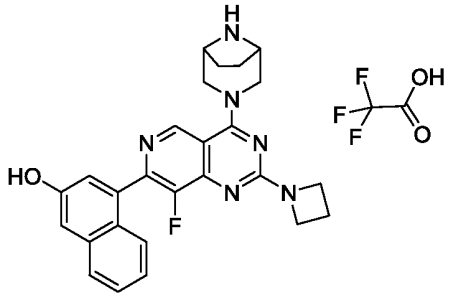
ПРИМЕР 118



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(пирролидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол 2,2,2-трифторацетат

[0487] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя пирролидин вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (49 мг, 0,084 ммоль, 68%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 471,2 (M+H).

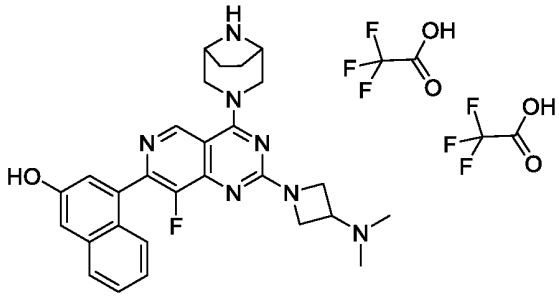
ПРИМЕР 119



4-(2-(азетидин-1-ил)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, 2,2,2-трифторацетат

[0488] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя азетидин вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (34 мг, 0,06 ммоль, 88%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 457,2 (M+H).

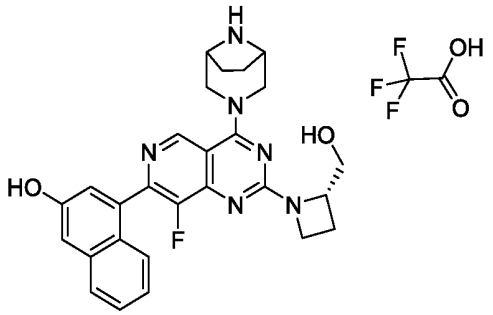
ПРИМЕР 120



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, бис(2,2,2-трифторацетат)

[0489] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя гидрохлорид N,N-диметилазетидин-3-амина вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (30 мг, 0,041 ммоль, 88%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 500,3 (M+H).

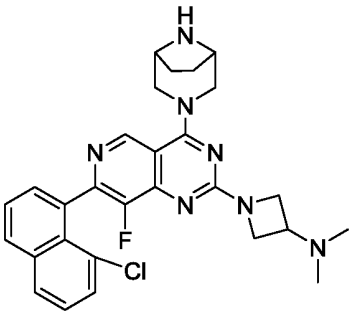
ПРИМЕР 121



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, 2,2,2-трифторацетат

[0490] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (S)-2-азетидинметанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (20,9 мг, 0,035 ммоль, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 487,2 (M+H).

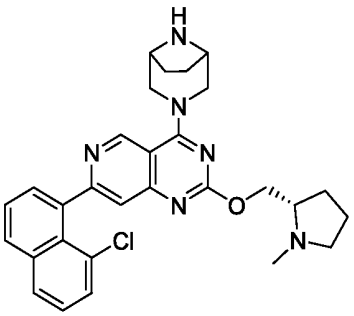
ПРИМЕР 122



1-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-N,N-диметилазетидин-3-амин

[0491] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя гидрохлорид N,N-диметилазетидин-3-амина вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола и 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (5 мг, 0,01 ммоль, 37%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 518,2 (M+H).

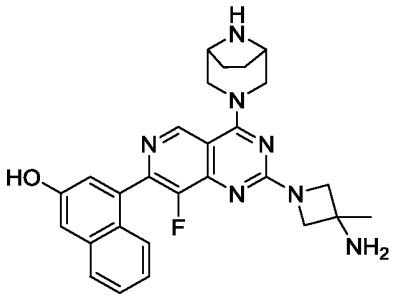
ПРИМЕР 123



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0492] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии D-I, используя этил-4-амино-6-хлорникотинат вместо этил-4-амино-6-хлор-5-фторникотината на стадии D, а также используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H (6 мг, 0,012 ммоль, 21%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 515,2 (M+H).

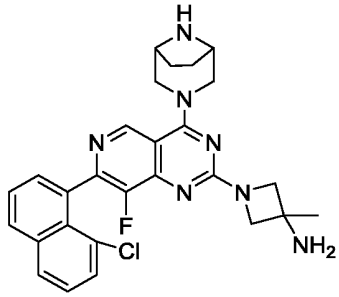
ПРИМЕР 124



4-(2-(3-амино-3-метилазетидин-1-ил)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0493] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя гидрохлорид 3-(Boc-амино)-3-метилазетидина вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (24 мг, 0,05 ммоль, 42%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 486,2 (M+H).

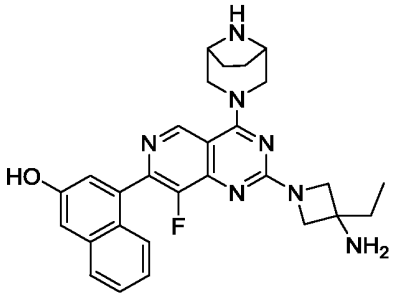
ПРИМЕР 125



1-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-3-метилазетидин-3-амин

[0494] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя гидрохлорид 3-(Boc-амино)-3-метилазетидина вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола и 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (54 мг, 0,11 ммоль, 51%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 504,2 (M+H).

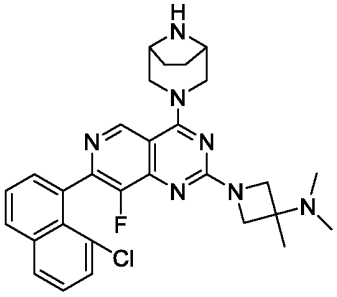
ПРИМЕР 126



4-(2-(3-амино-3-этилазетидин-1-ил)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0495] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя гидрохлорид 3-(Boc-амино)-3-этилазетидина вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола (34 мг, 0,068 ммоль, 41%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 500,2 (M+H).

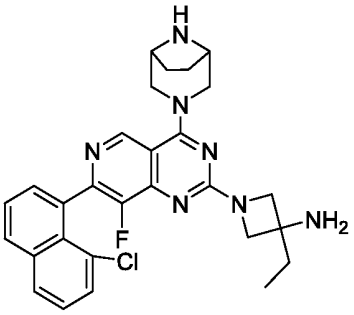
ПРИМЕР 127



1-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-N,N,3-триметилазетидин-3-амин

[0496] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадии H-I, используя гидрохлорид N,N,3-триметилазетидин-3-амина вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола (21 мг, 0,039 ммоль, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 532,2 (M+H).

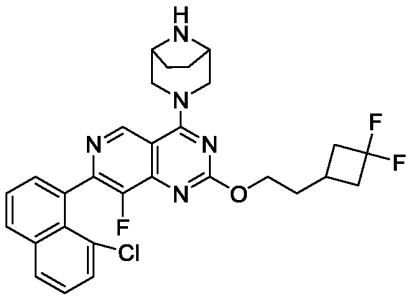
ПРИМЕР 128



1-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-3-этилазетидин-3-амин

[0497] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадии H-I, используя гидрохлорид 3-(Boc-амино)-3-этилазетидина вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола (7 мг, 0,013 ммоль, 88%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 518,2 (M+H).

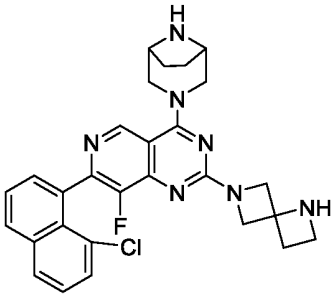
ПРИМЕР 129



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(3,3-дифторциклобутил)этокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин

[0498] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадии H-I, используя (3,3-дифторциклобутил)этанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола (15 мг, 0,027 ммоль, 59%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 554,2 (M+H).

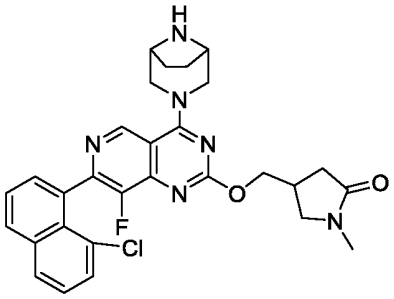
ПРИМЕР 130



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(1,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0499] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадии H-I, используя 3,6-трет-бутиловый эфир диазаспиро[3,3]гептан-3-карбоновой кислоты вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола (7 мг, 0,014 ммоль, 18%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 516,2 (M+H).

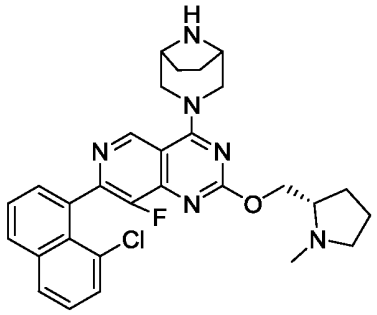
ПРИМЕР 131



4-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он

[0500] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадии H-I, используя 4-(гидроксиметил)-1-метилпирролидин-2-он вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола (25 мг, 0,046 ммоль, 67%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 547,2 (M+H).

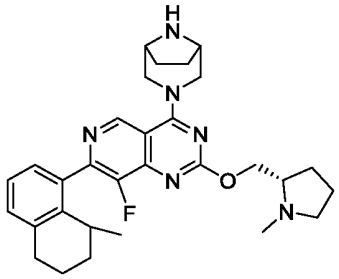
ПРИМЕР 132



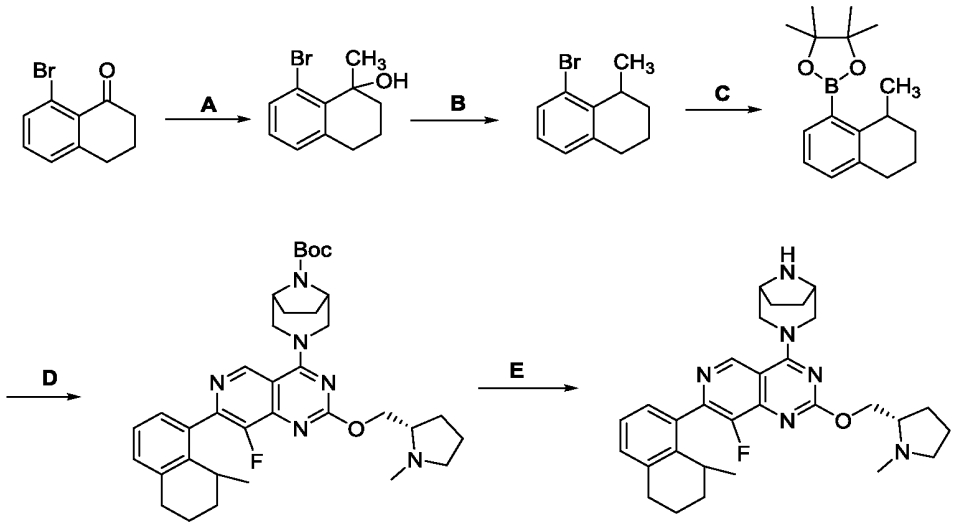
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0501] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола и 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (7 мг, 0,013 ммоль, 72%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 533,2 (M+H).

ПРИМЕР 133



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-метил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0502] Стадия A. 8-Бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ол. Перемешанный раствор 8-бром-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-она (1500 мг, 6,66 ммоль) в тетрагидрофуране (22 мл) охлаждали на бане со льдом и ацетоном и по каплям добавляли метилмагнийбромид (2,67 мл, 8,00 ммоль) в диэтиловом эфире. Перемешивали реакционную смесь при -30 °C в течение 1 часа и нагревали до комнатной температуры. Охлаждали смесь на ледяной бане и по каплям добавляли ее в перемешанную смесь льда (50 г) и уксусной кислоты (10 мл). Полученную суспензию экстрагировали МТБЭ (100 мл). Органические слои отделяли и промывали водой, 2 М раствором Na_2CO_3 и насыщенным солевым раствором (по 20 мл каждого), и снова экстрагировали объединенные водные фазы МТБЭ. Объединенные органические экстракты выпаривали в вакууме, повторно растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 35% гидразин (2 мл). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь, разделяли между гексаном и водой (по 50 мл каждого) и разделяли слои. Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором (по 20 мл каждого), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Объединенные водные фазы повторно экстрагировали гексаном (30 мл), концентрировали в вакууме и объединяли с предыдущими экстрактами. Полученный материал хроматографировали на силикагеле, используя 10% смесь EtOAc/гексан в качестве элюента, с получением 8-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ола (937 мг, 58%) в виде бесцветного твердого вещества с неприятным запахом. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 223,1 (M-OH).

[0503] Стадия B. 8-Бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин. Перемешанный раствор 8-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ола (500 мг, 2,07 ммоль) в дихлорметане (10 мл) охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном и добавляли триэтилсилан (1,66 мл, 10,4 ммоль), затем по каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,48 мл, 6,2 ммоль). Нагревали реакционную смесь до -30 °C в течение 20 минут, затем до -20 °C в течение 1 часа и до комнатной температуры в течение ночи. Разделяли смесь между водой (10 мл) и гексаном (30 мл) и отделяли органический слой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, осторожно выпаривали при пониженном давлении и хроматографировали на силикагеле, используя пентан в качестве элюента, с получением 8-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталина (310 мг, 66%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

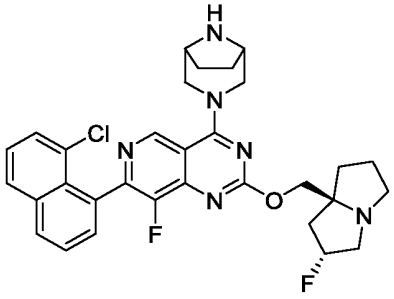
[0504] Стадия C. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(8-метил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан. Перемешанный раствор 8-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталина (300 мг, 1,33 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл) в атмосфере N_2 охлаждали на бане с CO_2-ацетоном и по каплям добавляли бутиллитий (0,59 мл, 1,47 ммоль) в течение 5 минут. Перемешивали раствор в течение 5 минут при -78 °C и по каплям добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,33 мл, 1,60 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение 2 часов и разделяли между гексаном (30 мл) и насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл). Отделяли органический слой. Промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором (по 10 мл каждого), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя смесь от 2 до 10% этилацетат/гексан в качестве элюента, с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-метил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (289 мг, 80%) в виде бесцветного вязкого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,58 (дм, *J* = 7,1 Гц, 2H), 7,11 (дм, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,06 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,72-3,63 (м, 1H), 2,84-2,69 (м, 2H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,76-1,66 (м, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,34 (с, 6H), 1,20 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[0505] Стадия D. *Трет*-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-метил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-H, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и используя 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-метил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

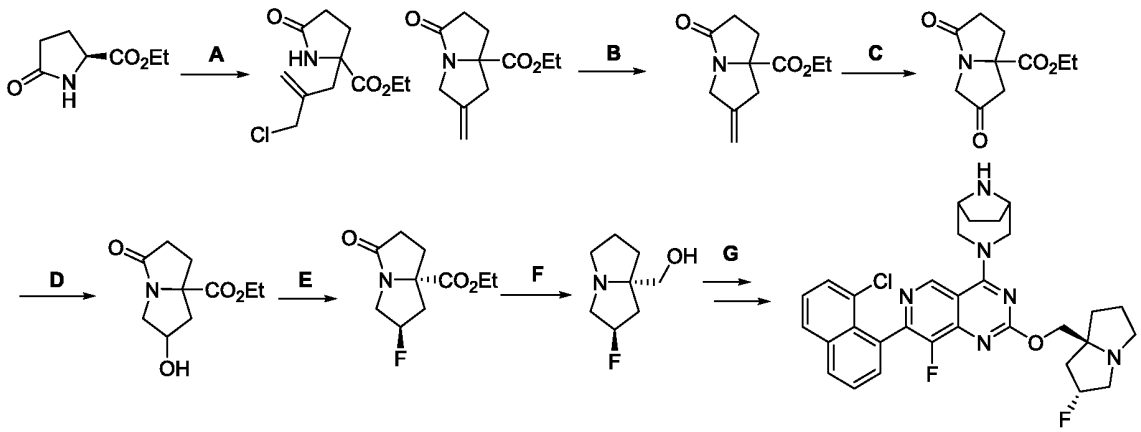
диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (26%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 617,3 (M+H).

[0506] Стадия E. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-метил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Синтезировали так же, как описано в примере 3 на стадии I, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-метил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. Предполагали форму свободного основания. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 517,3 (M+H).

ПРИМЕР 134



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0507] Стадия A. Этил-2-(2-(хлорметил)аллил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат. К перемешанному раствору этил-(S)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (5,7 г, 36,3 ммоль) и 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-ена (16,8 мл, 145 ммоль) в 36 мл ТГФ при -40 °C в атмосфере азота медленно, через канюлю добавляли LiHMDS (76,2 мл, 76,2 ммоль) (1 М в ТГФ). Через 15 минут убирали охлаждающую баню. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и затем частично концентрировали до объема примерно 60 мл. Остаточный материал разделяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл) и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором 1 x 100 мл, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом этилацетат/гексаны (от 20% до 80% этилацетата). Неочищенный продукт (всего 5,55 г), содержащий смесь (приблизительно 2,7:1) этил-2-(2-(хлорметил)аллил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата и этил-2-метилен-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (продукт стадии B), использовали далее без дополнительной очистки.

[0508] Стадия B. Этил-2-метилен-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К перемешанной суспензии NaH (139 мг, 3,47 ммоль) в 40 мл ТГФ при 0 °C в атмосфере азота через шприц добавляли 2,7:1 смесь этил-2-(2-(хлорметил)аллил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата и этил-2-метилен-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (710 мг, 2,89 ммоль) в виде раствора в 20 мл ТГФ. После завершения добавления нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и гасили водой (20 мл). Основную часть ТГФ удаляли на ротационном испарителе, а оставшийся раствор разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением этил-2-метилен-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата в виде оранжевого маслянистого вещества, которое использовали далее без дополнительной очистки.

[0509] Стадия C. Этил-2,5-диоксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К перемешанному раствору неочищенного этил-2-метилен-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (1,1 г, 5,26 ммоль) в 14 мл дихлорметана при -78 °C добавляли газообразный озон через пипетку, вставленную в раствор. Озон непрерывно пропускали через раствор до появления светло-голубого цвета (примерно 15 минут).

Выключали генератор озона и затем пропускали через реакционную смесь кислород в течение примерно 5 минут. Отсоединяли генератор озона и пропускали через раствор газообразный азот еще 5 минут. Добавляли неразбавленный полимерсвязанный трифенилфосфин (3,50 г, 10,5 ммоль) в виде твердого вещества при -78 °C. Медленно нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение ночи. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали с получением 1 г светло-желтого маслянистого вещества, которое использовали далее без дополнительной очистки.

[0510] Стадия D. Этил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. Этил-2,5-диоксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (1,08 г, 5,113 ммоль) загружали в круглодонную колбу объемом 50 мл, оснащенную мешалкой и отверстием подачи азота, содержащую метанол (17 мл, 5,1 ммоль). К перемешиваемому раствору добавляли неразбавленный боргидрид натрия (0,14 г, 3,8 ммоль). Через 5 минут гасили смесь, медленно добавляя 10% водный раствор K_2CO_3, и экстрагировали водный слой 5 порциями 25% смеси ИПС/ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 969 мг белого твердого вещества, которое использовали далее без дополнительной очистки.

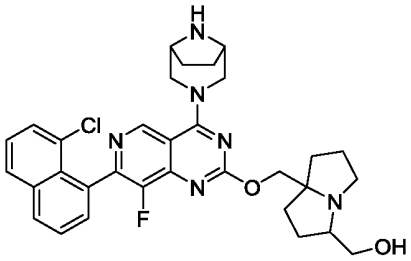
[0511] Стадия E. Этил-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К перемешанному раствору неочищенного этил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (4,8:1 цис:транс-изомеры) (1 г, 4,69 ммоль) в дихлорметане (14,2 мл, 4,69 ммоль) при -78 °C через шприц добавляли неразбавленный Deoxo-Fluor (0,86 мл, 4,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи и нагревали до комнатной температуры. Затем разделяли смесь между 25% смесью ИПС/ДХМ и водой и разделяли слои. Водный слой 3x промывали 25% смесью ИПС/ДХМ и объединяли органические слои, и сушили над Na_2SO_4. Неочищенный продукт концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом этилацетат/гексаны (от 0% до 60% этилацетата), с получением этил-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата в виде прозрачного маслянистого вещества, содержащего один рацемический транс-диастереомер (210 мг, 0,98 ммоль, 21%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,30, (м, 1H), 4,21 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 2,73 (м, 4H), 2,45 (м, 1H), 2,19 (м, 2H), 1,28 (м, 3H).

[0512] Стадия F. (2-Фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол. Этил-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (,21 г, 0,990 ммоль) и сухой ТГФ (2

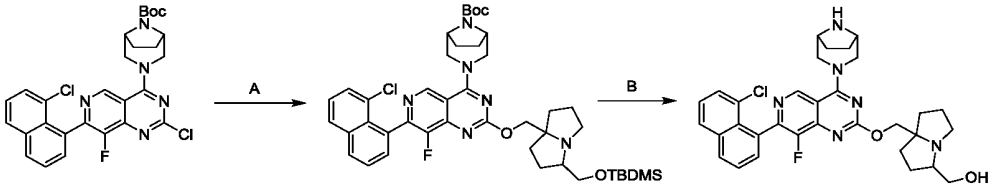
мл) загружали в грушевидную колбу объемом 25 мл, оснащенную мешалкой. Охлаждали смесь до 0 °C и по каплям добавляли LAH (1 M в ТГФ) (2,97 мл, 2,97 ммоль). К колбе присоединяли конденсатор с водяным охлаждением и нагревали до 70 °C в течение 4 часов. Разбавляли смесь этиловым эфиром, охлаждали до 0 °C и гасили, используя 110 мкл деионизированной (DI) воды. В смесь добавляли 110 мкл 15% водного раствора NaOH, затем 330 мкл DI воды. Колбу нагревали до комнатной температуры и перемешивали содержимое в течение 15 минут. В смесь добавляли безводный сульфат магния. Перемешивали смесь в течение 15 минут, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 160,2 (M+H).

[0513] Стадия G. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин синтезировали в соответствии с примером 29, стадии H-I, используя ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола (34 мг, 0,058 ммоль, 62%). Предполагали форму соли с ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 577,2 (M+H).

ПРИМЕР 135



(7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метанол

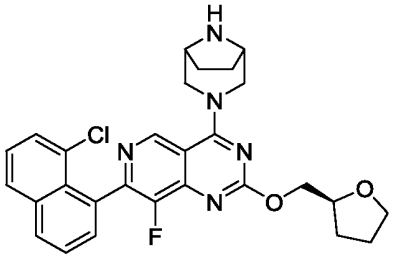


[0514] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-((3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-

8-карбоксилат: К смеси (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (0,046 г, 0,16 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,03 г, 0,054 ммоль), карбоната калия (0,022 г, 0,16 ммоль) и BINAP (0,0067 г, 0,011 ммоль) и 0,27 мл толуола добавляли ацетат палладия (II) (0,0012 г, 0,0054 ммоль) в стеклянной емкости для работы под давлением объемом 10 мл, оснащенной мешалкой. Продували смесь аргоном в течение 5 минут, затем закрывали и нагревали до 110 °C в течение 8 часов. Охлаждали емкость до комнатной температуры и фильтровали смесь, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (Redisep 4 г, от 0 до 20% MeOH/ДХМ с 1% NH4OH) (15 мг, 0,019 ммоль, 35%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 803,3 (M+H).

[0515] Стадия B. (7a-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метанол: Трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-((3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,015 г, 0,0187 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл, 0,0187 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. В реактор по каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 0,0187 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2,25 часа. Концентрировали смесь в вакууме и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN/вода/0,1% ТФК за 20 минут). Фракции, содержащие продукт, замораживали и лиофилизировали в течение ночи с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 589,3 (M+H).

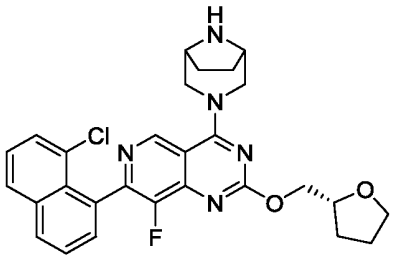
ПРИМЕР 136



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0516] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадии H-I, используя (S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола (21 мг, 0,033 ммоль, 49%). Предполагали соль с ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 520,2 (M+H).

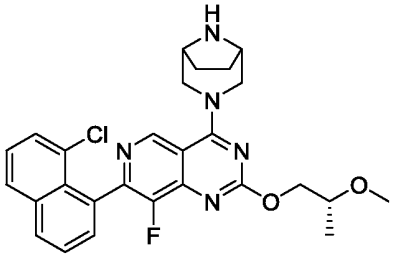
ПРИМЕР 137



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0517] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадии H-I, используя (R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола (21 мг, 0,033 ммоль, 49%). Предполагали соль с ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 520,2 (M+H).

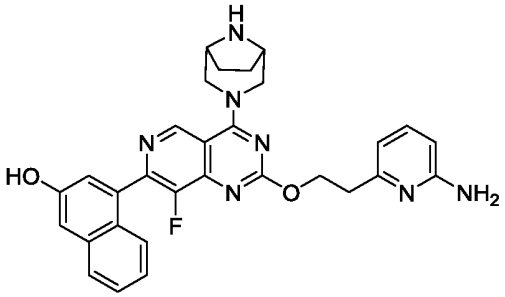
ПРИМЕР 138



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((R)-2-метоксипропокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0518] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадии H-I, используя (R)-2-метоксипропан-1-ол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола (1 мг, 0,0014 ммоль, 4%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 508,2 (M+H).

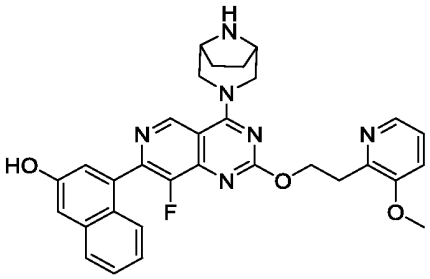
ПРИМЕР 139



4-(2-(2-(6-аминопиридин-2-ил)этокси)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0519] Синтезировали в соответствии с примером 30, используя 2-(6-аминопиридин-2-ил)этан-1-ол вместо дигидрата 2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии F (9,7 мг, 0,018 ммоль, 46%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 538,2 (M+H).

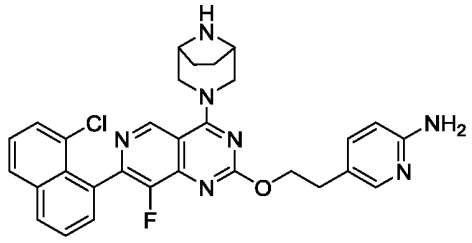
ПРИМЕР 140



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(3-метоксипиридин-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0520] Синтезировали в соответствии с примером 30, используя 2-(3-метоксипиридин-2-ил)этан-1-ол вместо дигидрата 2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии F (12,7 мг, 0,023 ммоль, 68%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 553,2 (M+H).

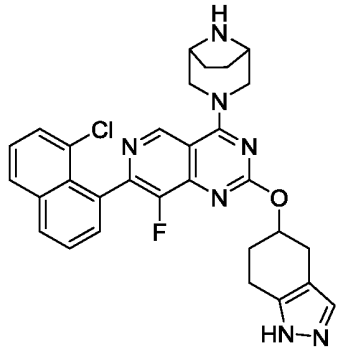
ПРИМЕР 141



5-(2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиридин-2-амин

[0521] Синтезировали в соответствии с примером 29, используя 2-(6-аминопиридин-3-ил)этан-1-ол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H (21 мг, 0,038 ммоль, 69%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 556,2 (M+H).

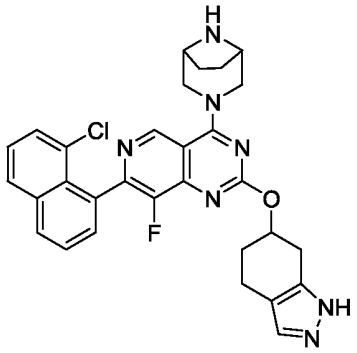
ПРИМЕР 142



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0522] Синтезировали в соответствии с примером 29, используя 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H (8,6 мг, 0,015 ммоль, 41%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 556,2 (M+H).

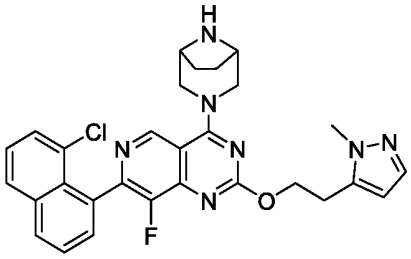
ПРИМЕР 143



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0523] Синтезировали в соответствии с примером 29, используя 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H (16 мг, 0,029 ммоль, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 556,2 (M+H).

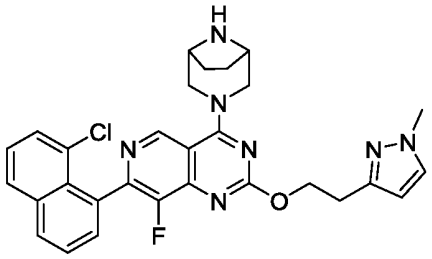
ПРИМЕР 144



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0524] Синтезировали в соответствии с примером 29, используя 2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)этан-1-ол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H (11 мг, 0,020 ммоль, 52%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 544,2 (M+H).

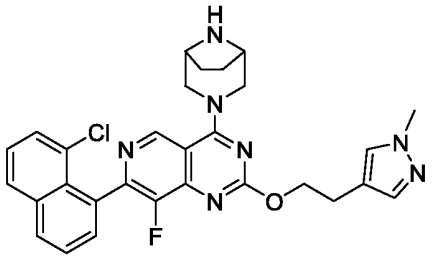
ПРИМЕР 145



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0525] Синтезировали в соответствии с примером 29, используя 2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)этан-1-ол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H (10 мг, 0,018 ммоль, 39%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 544,2 (M+H).

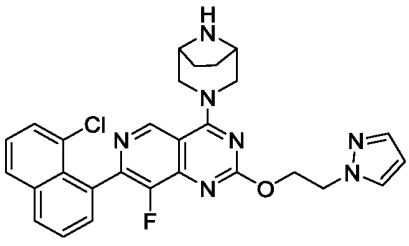
ПРИМЕР 146



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0526] Синтезировали в соответствии с примером 29, используя 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-ол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H (19 мг, 0,035 ммоль, 70%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 544,2 (M+H).

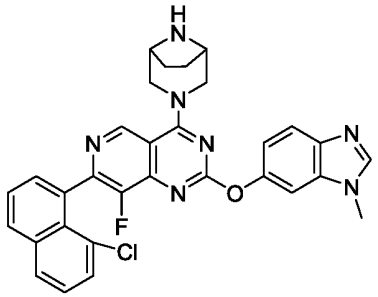
ПРИМЕР 147



2-(2-(1H-пиразол-1-ил)этокси)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин

[0527] Синтезировали в соответствии с примером 29, используя 2-(1H-пиразол-1-ил)этан-1-ол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H (12 мг, 0,023 ммоль, 22%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 530,2 (M+H).

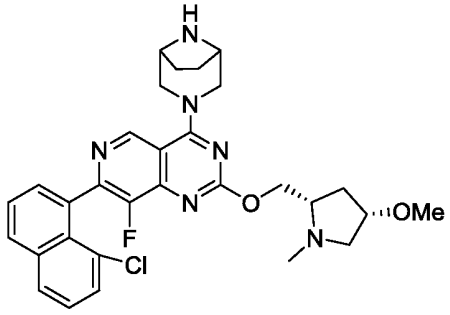
ПРИМЕР 148



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0528] Синтезировали в соответствии с примером 29, используя 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H (20 мг, 0,035 ммоль, 57%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 566,2 (M+H).

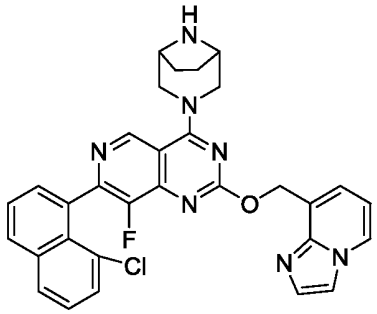
ПРИМЕР 149



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0529] Синтезировали в соответствии с примером 29, используя ((2S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H (16 мг, 0,028 ммоль, 67%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 563,3 (M+H).

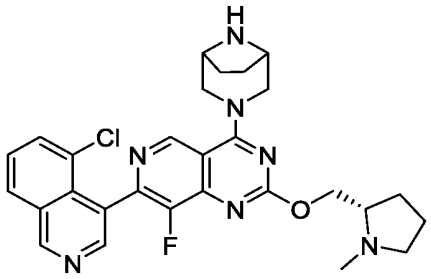
ПРИМЕР 150



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(имидазо[1,2-a]пиридин-8-илметокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0530] Синтезировали в соответствии с примером 29, используя имидазо[1,2-a]пиридин-8-илметанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H (17 мг, 0,030 ммоль, 43%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 566,2 (M+H).

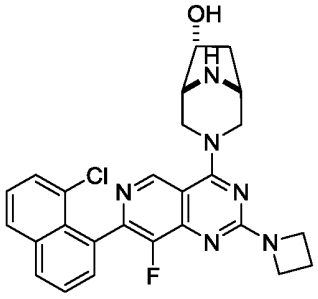
ПРИМЕР 151



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0531] Синтезировали в соответствии с примером 33, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола на стадии G (14 мг, 0,026 ммоль, 44%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 534,2 (M+H).

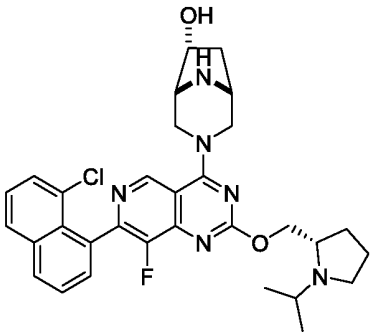
ПРИМЕР 152



(1R,5R,6R)-3-(2-(азетидин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол

[0532] Синтезировали в соответствии с примером 32, используя азетидин вместо 2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола на стадии B (26 мг, 0,053 ммоль, выход 52%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 491,2 (M+H).

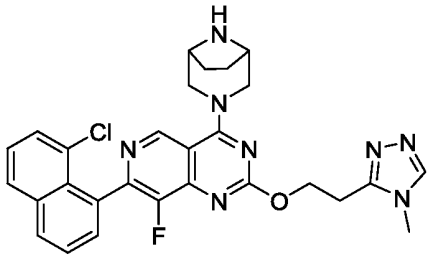
ПРИМЕР 153



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-изопропилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол

[0533] Синтезировали в соответствии с примером 32, используя (S)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола на стадии B (5 мг, 0,0087 ммоль, выход 62%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 577,3 (M+H).

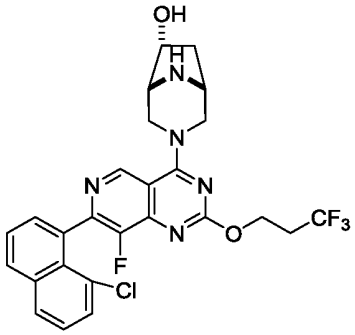
ПРИМЕР 154



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0534] Синтезировали в соответствии с примером 29, используя 2-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H (19 мг, 0,035 ммоль, выход 53%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 545,2 (M+H).

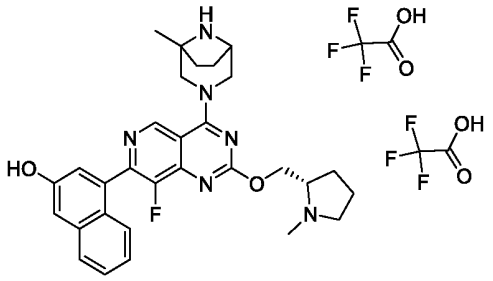
ПРИМЕР 155



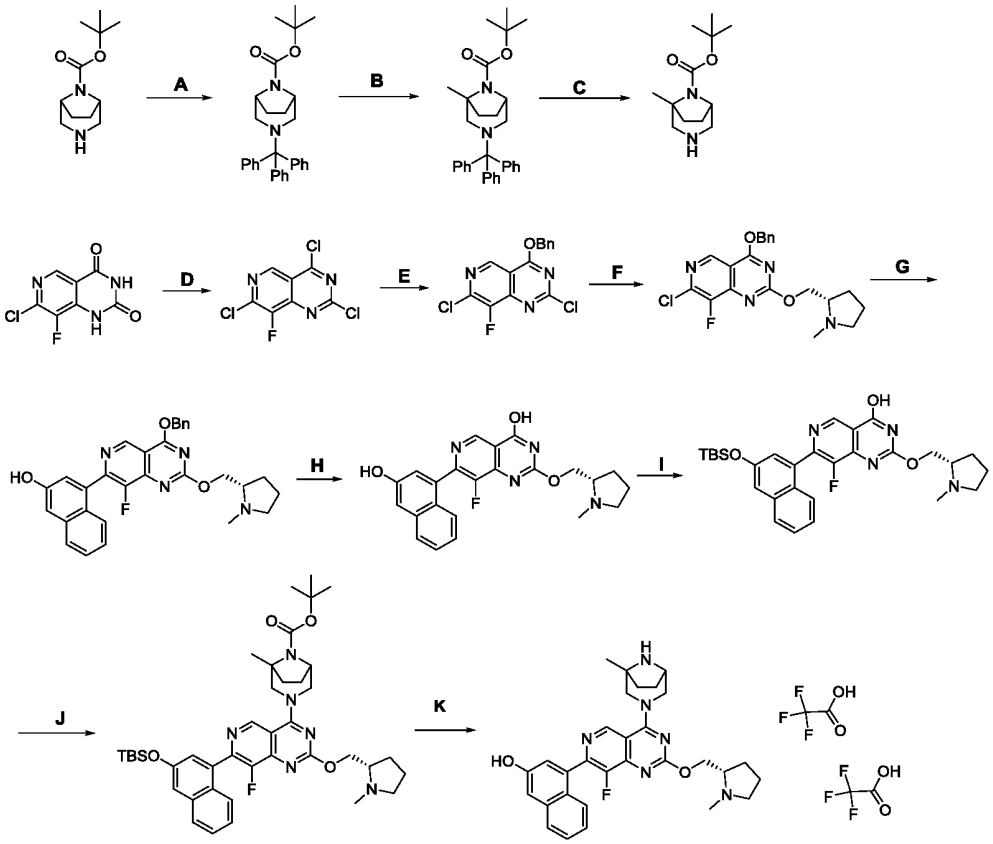
(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол

[0535] Синтезировали в соответствии с примером 32, используя 3,3,3-трифторпропан-1-ол вместо 2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола на стадии B (12 мг, 0,022 ммоль, выход 24%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 548,2 (M+H).

ПРИМЕР 156



4-(8-фтор-4-(1-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, бис(2,2,2-трифторацетат)



Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,0 г, 4,7 ммоль) и триэтиламина (0,79 мл, 5,6 ммоль) в ДХМ (23 мл) добавляли тритил-Cl (1,4 г, 5,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 дня. Добавляли дополнительное количество трет-бутил-(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,40 г) и перемешивали реакционную смесь в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой и

насыщенным солевым раствором. Концентрировали органические слои с получением остатка и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0→50% смесью EtOAc/гексаны, с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 93%).

[0536] Стадия B. трет-Бутил-1-метил-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К суспензии трет-бутил-(1R,5S)-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,30 г, 0,66 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (0,23 мл, 1,5 ммоль) в диэтиловом эфире (4,4 мл) при - 30 °C в атмосфере N_2 добавляли s-BuLi (1,4 M в циклогексане, 1,1 мл, 1,5 ммоль). После добавления медленно нагревали смесь до 0 °C с получением желтой суспензии. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут, затем добавляли иодметан (0,041 мл, 0,66 ммоль). После добавления перемешивали полученную смесь при 0 °C в течение 15 минут и гасили раствором NH_4Cl (насыщ.). Затем экстрагировали смесь ДХМ и сушили ДХМ экстракт над Na_2SO_4, и концентрировали с получением неочищенного требуемого продукта (0,29 г, 0,62 ммоль, 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 227,3 (M+H-Ph_3C).

[0537] Стадия C. трет-Бутил-1-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-1-метил-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,28 г, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане (6,0 мл) при комнатной температуре добавляли HCl (1,0 н., 1,8 мл, 1,8 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа и затем обрабатывали твердым $NaHCO_3$ (0,15 г, 1,8 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Полученную смесь концентрировали досуха с получением белого твердого вещества. Твердое вещество экстрагировали ДХМ (10 мл) и пропускали полученную суспензию через короткий слой целита. Концентрировали фильтрат с получением неочищенного требуемого продукта (0,31 г) в виде белого полутвердого вещества.

[0538] Стадия D. 2,4,7-Трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. В колбу, содержащую 7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (0,93 г, 4,3 ммоль), добавляли $POCl_3$ (8,0 мл, 86 ммоль). Охлаждали смесь на ледяной бане и добавляли DIPEA (2,2 мл, 13 ммоль). Убирали ледяную баню и нагревали смесь до 100-110 °C до получения прозрачного раствора (~20 ч.). Охлаждали полученный раствор и концентрировали с получением коричневого маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество растворяли в ДХМ и гасили раствор смесью K_3PO_4 (37%, 10 мл) и льда (20 г).

Полученную смесь энергично перемешивали в течение 10 минут. Полученные два слоя разделяли и дополнительно промывали органический слой насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного требуемого продукта (1,5 г) в виде коричневого твердого вещества.

[0539] Стадия E. 4-(Бензилокси)-2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. В колбу, содержащую неочищенный 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин (1,5 г, ~4,3 ммоль), добавляли молекулярные сита (3 A, 0,40 г), 1,4-диоксан (22 мл), бензиловый спирт (0,49 мл, 4,7 ммоль) и DIPEA (2,3 мл, 13 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 7 часов. Концентрировали смесь досуха и разбавляли EtOAc. Полученную смесь фильтровали через короткий слой целита. Концентрировали фильтрат и очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-25% смесью этилацетат/гексаны, с получением требуемого продукта (0,68 г, 2,1 ммоль, 49%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 324,1 (M+H).

[0540] Стадия F. (S)-4-(Бензилокси)-7-хлор-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору 4-(бензилокси)-2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (1,30 г, 4,01 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (0,667 мл, 5,61 ммоль), затем Cs_2CO_3 (3,27 г, 10,0 ммоль). Нагревали смесь при 80 °C в атмосфере N_2 в течение 3 часов и оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 15 часов. Полученную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через короткий слой целита. Концентрировали фильтрат и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором Na_2CO_3 (2 M) и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (0,91 г, 2,26 ммоль, 56%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 403,1 (100%), 405,1 (50%) (M+H, M+3H).

[0541] Стадия G. (S)-4-(4-(Бензилокси)-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол. Колбу, содержащую смесь (S)-4-(бензилокси)-7-хлор-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (1,63 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (0,575 г, 2,13 ммоль), Na_2CO_3 (2,05 мл, 4,10 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,19 г, 0,16 ммоль) в диоксане (16,4 мл), продували N_2. Нагревали смесь в атмосфере N_2 при 80 °C в течение 7

часов и охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный EtOAc экстракт сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 5-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали ДХМ. Объединенный ДХМ экстракт сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением требуемого продукта (385 мг, 0,75 ммоль, 46%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 511,2 (M + H).

[0542] Стадия H. (S)-8-Фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол. В колбу с мешалкой добавляли Pd/C (160 мг, 0,151 ммоль). Затем добавляли раствор (S)-4-(4-(бензилокси)-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (385 мг, 0,75 ммоль) в EtOAc (15 мл). Закрывали колбу резиновой пробкой и перемешивали в атмосфере H_2 из баллона при комнатной температуре в течение 15 часов. Фильтровали смесь через целит и дополнительно промывали целит смесью ДХМ/MeOH (2:1, 200 мл). Объединенные органические слои концентрировали и сушили с получением требуемого продукта (290 мг, 0,69 ммоль, 92%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 421,2 (M + H).

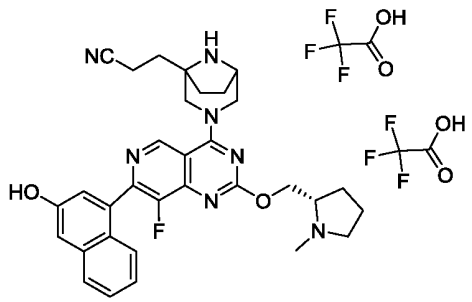
[0543] Стадия I. (S)-7-(3-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол. К раствору (S)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (250 мг, 0,60 ммоль) и имидазола (202 мг, 2,97 ммоль) в ДМФА (5,9 мл) добавляли TBS-Cl (448 мг, 2,97 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой (50 мл × 2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью MeOH/EtOAc (0-30% с 2% Et_3N), с получением требуемого продукта (230 мг, 0,43 ммоль, 72%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 535,2 (M + H).

[0544] Стадия J. трет-Бутил-3-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-1-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (23 мг, 0,10 ммоль), (S)-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-

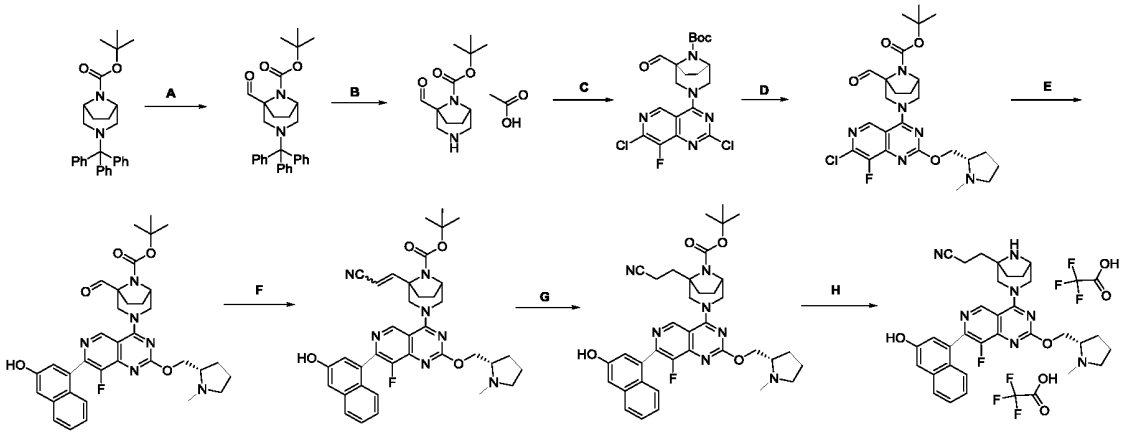
ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (27 мг, 0,050 ммоль), гексафторфосфата (V) 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония (38 мг, 0,10 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (0,50 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (26 мкл, 0,15 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 15 часов и гасили EtOAc. Полученный раствор промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного требуемого продукта в виде коричневого маслянистого вещества (17,0 мг, 0,023 ммоль, 45%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 743,3 (M+H).

[0545] Стадия K. 4-(8-Фтор-4-(1-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, бис(2,2,2-трифторацетат. К раствору неочищенного трет-бутил-3-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (17 мг, 0,023 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (0,3 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем в смесь добавляли TBAF (0,1 мл, 1 M, 0,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 5-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 0,008 ммоль, 35% за 2 стадии) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 529,3 (M+H).

ПРИМЕР 157



3-(3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1-ил)пропаннитрил, бис(2,2,2-трифторацетат)



[0546] Стадия A. трет-Бутил-1-формил-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К суспензии трет-бутил-(1R,5S)-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,36 г, 2,99 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (0,77 мл, 5,1 ммоль) в диэтиловом эфире (19,9 мл) при 0 °C добавляли s-BuLi (3,6 мл, 5,1 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1,5 часа с получением оранжевой суспензии. Добавляли этилформиат (0,73 мл, 8,97 ммоль) и продолжали перемешивать смесь при 0 °C в течение 15 минут, затем гасили раствором NH_4Cl (насыщ.). Разбавляли смесь EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-20% смесью этилацетат/гексаны, с получением требуемого продукта (689 мг, 1,43 ммоль, 48%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 185,2 (M+H-Ph3C-изобутен).

[0547] Стадия B. трет-Бутил-1-формил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, ацетат. К раствору трет-бутил-1-формил-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (600 мг, 1,24 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) добавляли уксусную кислоту (2,5 мл). Перемешивали смесь при 50 °C в течение 1 часа и затем концентрировали досуха. Выпаривали остаток вместе с гептаном (5 мл × 3) с получением неочищенного требуемого продукта в виде твердого вещества.

[0548] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-формил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору ацетата трет-бутил-1-формил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,42 г, 1,4 ммоль) в ДХМ (7,0 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,98 мл, 5,60 ммоль), затем 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин (0,50 г, 1,96 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной

температуре в течение 1 часа, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-50% смесью EtOAc/гексаны, с получением требуемого продукта (0,24 г, 0,53 ммоль, 38%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 456,1 (100%), 458,1 (50%) (M+H, M + 3).

[0549] Стадия D. трет-Бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-формил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-формил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,23 г, 0,504 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) добавляли (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (0,078 мл, 0,66 ммоль), затем Cs_2CO_3 (0,25 г, 0,76 ммоль). Нагревали смесь при 70 °C в течение 1,5 часа и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (30 мл) и NH_4Cl (насыщ., 20 мл). Затем сушили раствор над Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-10% смесью MeOH/EtOAc, с получением требуемого продукта (186 мг, 0,35 ммоль, 69%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 567,2 (100%), 569,3 (50%) (M+H, M + 3).

[0550] Стадия E. трет-Бутил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-формил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-формил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (140 мг, 0,26 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (106 мг, 0,39 ммоль), Na_2CO_3 (0,39 мл, 0,79 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (30,2 мг, 0,026 ммоль) в диоксане (3,7 мл) продували N_2 и нагревали в закрытой пробирке при 85 °C в течение 15 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и гасили EtOAc (30 мл), водой (20 мл) и NH_4Cl (насыщ.). Разделяли полученные два слоя. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-15% смесью MeOH/EtOAc, с получением требуемого продукта (136 мг, 0,21 ммоль, 81%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 643,3 (M+H).

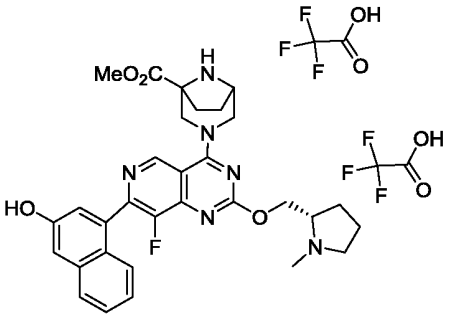
[0551] Стадия F. трет-Бутил-1-(2-циановинил)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-формил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (33 мг, 0,051 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) при 0 °С добавляли диэтилцианометилфосфонат (25 мкл, 0,15 ммоль), затем NaH (6,2 мг, 0,15 ммоль). Перемешивали раствор при 0 °С в течение 0,5 часа. Затем концентрировали смесь досуха с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество разделяли между раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и смесью ДХМ/ИПС (5:1). Разделяли два слоя и сушили органический слой, и концентрировали с получением неочищенного требуемого продукта (40 мг, 0,060 ммоль, 117,0%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 666,3 (M+H).

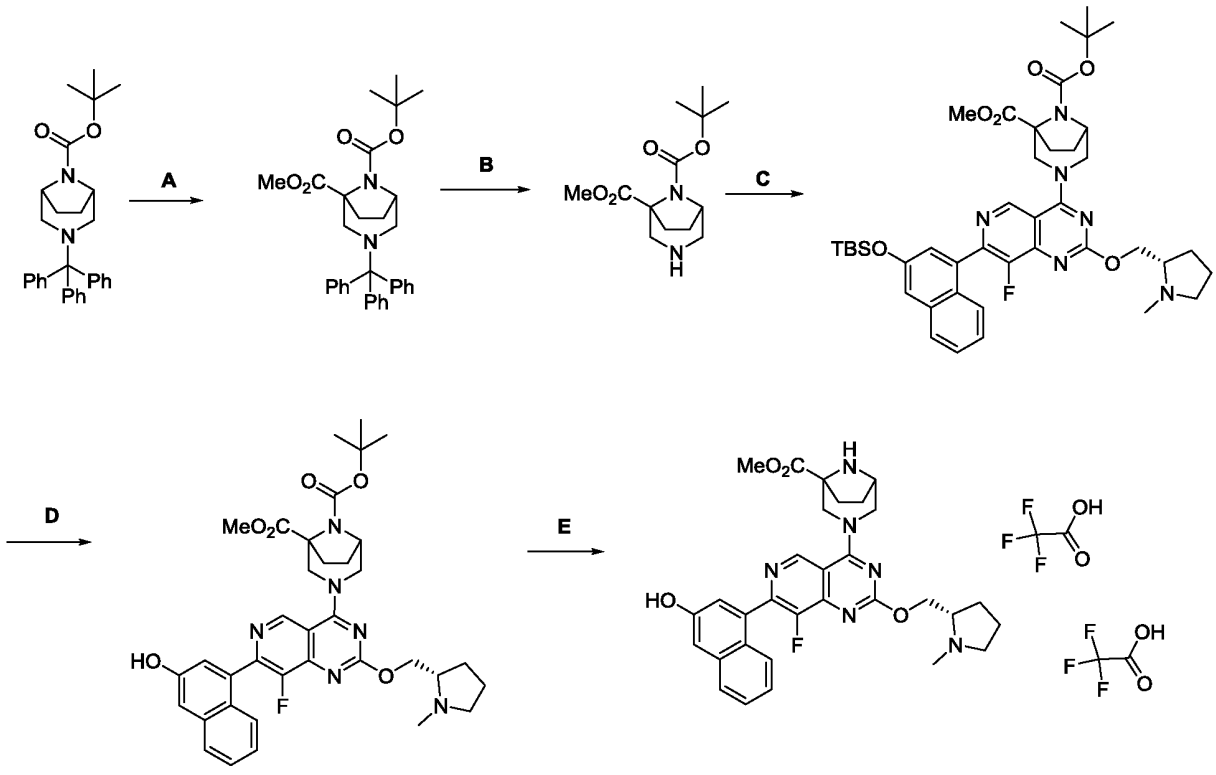
[0552] Стадия G. трет-Бутил-1-(2-цианоэтил)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-1-((E)-2-циановинил)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (25 мг, 0,038 ммоль), Pd/C (40,0 мг, 0,038 ммоль) и MeOH (2 мл) перемешивали в атмосфере H_2 из баллона при комнатной температуре в течение 3 часов. Фильтровали смесь через короткий слой целита. Промывали целит MeOH и концентрировали объединенный фильтрат с получением неочищенного требуемого продукта (24 мг, 0,036 ммоль, 95%) в виде светло-желтого материала. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 668,2 (M+H).

[0553] Стадия H. 3-(3-(8-Фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1-ил)пропаннитрил, бис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-1-(2-цианоэтил)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (24 мг, 0,036 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (0,3 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 0,016 ммоль, 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 568,2 (M+H).

ПРИМЕР 158



метил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1-карбоксилат, бис(2,2,2-трифторацетат)



[0554] Стадия A. 8-(трет-бутил)-1-метил-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1,8-дикарбоксилат. К суспензии трет-бутил-(1R,5S)-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,45 г, 0,99 ммоль) в диэтиловом эфире (9,9 мл) при -40 °C добавляли N1,N1,N2,N2-тетраметилэтан-1,2-диамин (0,22 мл, 1,48 ммоль), затем медленно добавляли втор-бутиллитий (1,06 мл, 1,48 ммоль). Нагревали смесь до 0 °C и поддерживали при указанной температуре в течение 30 минут, затем охлаждали до -70

°C. Затем медленно добавляли метилхлорформиат (0,15 мл, 1,98 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры и гасили раствором NH_4Cl (насыщ.). Экстрагировали смесь EtOAc и сушили экстракт над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-40% смесью этилацетат/гексаны, с получением требуемого продукта (505 мг, 0,99 ммоль, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 271,2 (M+H-Ph3C).

[0555] Стадия B. трет-Бутил-1-формил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, ацетат. К раствору 8-(трет-бутил)-1-метил-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1,8-дикарбоксилата (157 мг, 0,31 ммоль) в 1,4-диоксане (3,1 мл) при комнатной температуре добавляли HCl (1,0 н., 0,77 мл, 0,77 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа и затем обрабатывали $NaHCO_3$ (77,2 мг, 0,92 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрировали досуха с получением белого твердого вещества. Твердое вещество экстрагировали ДХМ (10 мл) и пропускали через слой фильтра. Концентрировали фильтрат с получением неочищенного требуемого продукта в виде белого твердого вещества.

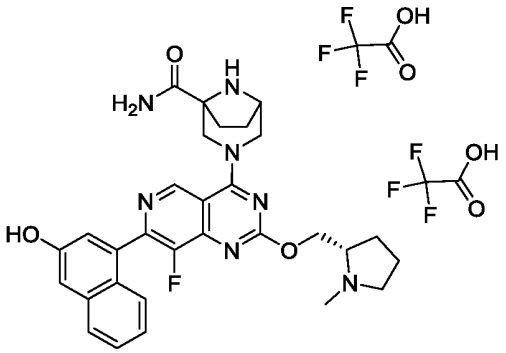
[0556] Стадия C. 8-(трет-Бутил)-1-метил-3-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1,8-дикарбоксилат. К смеси 8-(трет-бутил)-1-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1,8-дикарбоксилата (71 мг, 0,26 ммоль), (S)-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (синтезировали в соответствии с примером 156) (70 мг, 0,13 ммоль), гексафторфосфата (V) 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония (100 мг, 0,26 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (1,3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (69 мкл, 0,39 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1,5 часа и затем гасили EtOAc. Полученную смесь промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-100% смесью этилацетат/гексаны (с 2% Et_3N), с получением требуемого продукта (87 мг, 0,11 ммоль, 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 787,3 (M+H).

[0557] Стадия D. 8-(трет-Бутил)-1-метил 3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1,8-дикарбоксилат. К раствору 8-(трет-бутил)-1-метил 3-(7-(3-

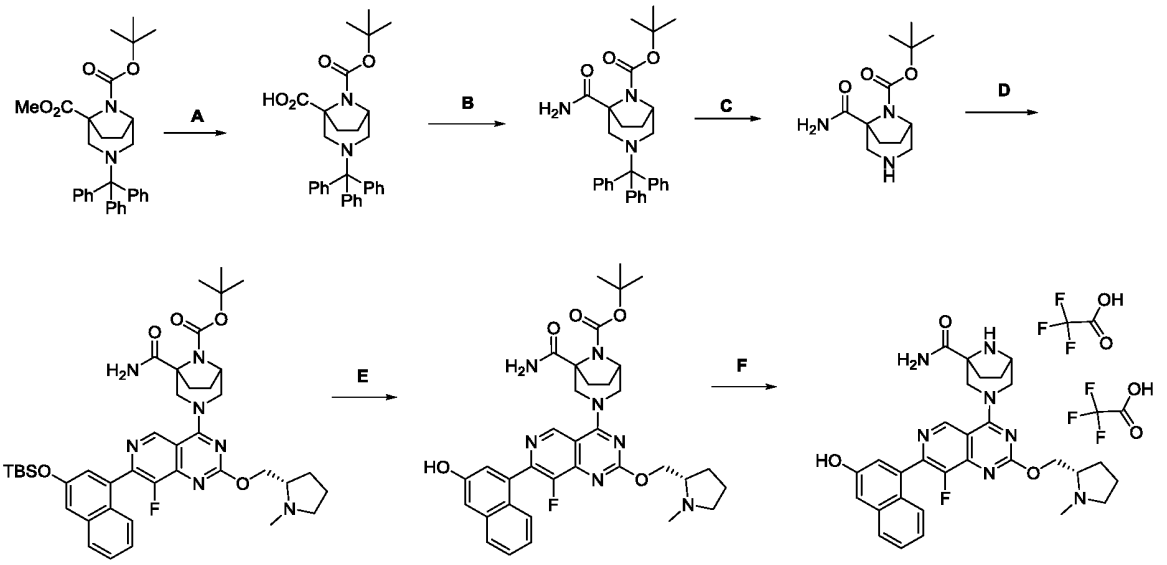
((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1,8-дикарбоксилата (80 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) и метаноле (0,50 мл, 0,10 ммоль) добавляли гидроксид лития (0,30 мл, 0,61 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов и затем гасили раствором NH_4Cl (насыщ.). Экстрагировали смесь EtOAc и сушили экстракт над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, 0-100% смесью MeOH/EtOAc (с 2% Et_3N), с получением требуемого продукта (8,0 мг, 0,012 ммоль, 12%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 673,2 (M+H).

[0558] Стадия E. Метил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1-карбоксилат, бис(2,2,2-трифторацетат). К раствору 8-(трет-бутил)-1-метил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1,8-дикарбоксилата (8,0 мг, 0,012 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (0,3 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали с получением требуемого продукта (8,0 мг, 0,010 ммоль, 84%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 573,2 (M+H).

ПРИМЕР 159



3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1-карбоксамид, бис(2,2,2-трифторацетат)



[0559] Стадия A. 8-(трет-Бутоксикарбонил)-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1-карбоновая кислота. К раствору 8-(трет-бутил)-1-метил-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1,8-дикарбоксилата (131 мг, 0,26 ммоль) в диоксане (5,0 мл) добавляли NaOH (2 М, 2,2 мл, 4,4 ммоль). Нагревали смесь при 80 °C в течение 20 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, подкисляли лимонной кислотой (10%, 10 мл) и экстрагировали EtOAc. Сушили органический слой над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя EtOAc в гексанах (0-100%), с получением требуемого продукта (96 мг, 0,19 ммоль, 75%) в виде белого пенистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 201,0 (M+H-Ph_3C-изобутен).

[0560] Стадия B. трет-Бутил-1-карбамоил-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 8-(трет-бутоксикарбонил)-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1-карбоновой кислоты (96 мг, 0,19 ммоль) и HOBT (59 мг, 0,39 ммоль) в ДМФА (1,9 мл) добавляли EDC (74 мг, 0,39 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и добавляли NH_4OH (0,2 мл, 0,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Гасили смесь EtOAc, промывали раствором лимонной кислоты (10%, 20 мл), раствором $NaHCO_3$ (насыщ.), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, и очищали на силикагелевой колонке, используя EtOAc в гексанах (0-100%) в качестве элюента, с получением требуемого продукта (49 мг, 0,098 ммоль, 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 256,3 (M+H-Ph3C).

[0561] Стадия C. трет-Бутил-1-карбамоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-1-карбамоил-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (49 мг, 0,098 ммоль) в 1,4-диоксане (0,99 мл) при комнатной температуре добавляли HCl (0,20 мл, 0,20 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Обрабатывали смесь твердым $NaHCO_3$ (17 мг, 0,20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Полученную смесь концентрировали досуха с получением белого твердого вещества. Полученное твердое вещество растирали с ДХМ (10 мл) и пропускали через слой фильтра. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного требуемого продукта в виде белого твердого вещества.

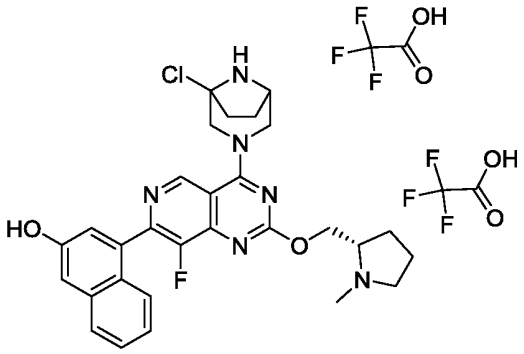
[0562] Стадия D. трет-Бутил-3-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-карбамоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-1-карбамоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (24 мг, 0,095 ммоль), (S)-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (синтезировали в соответствии с примером 156) (30 мг, 0,056 ммоль), гексафторфосфата (V) 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония (43 мг, 0,11 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (0,56 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (29 мкл, 0,17 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали EtOAc. EtOAc экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (50 мг, 0,039 ммоль, 115%) с примесями в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 772,2 (M+H).

[0563] Стадия E. трет-Бутил-1-карбамоил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-карбамоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,065 ммоль) в ТГФ (0,90 мл) при 0 °C добавляли TBAF (0,18 мл, 0,18 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и

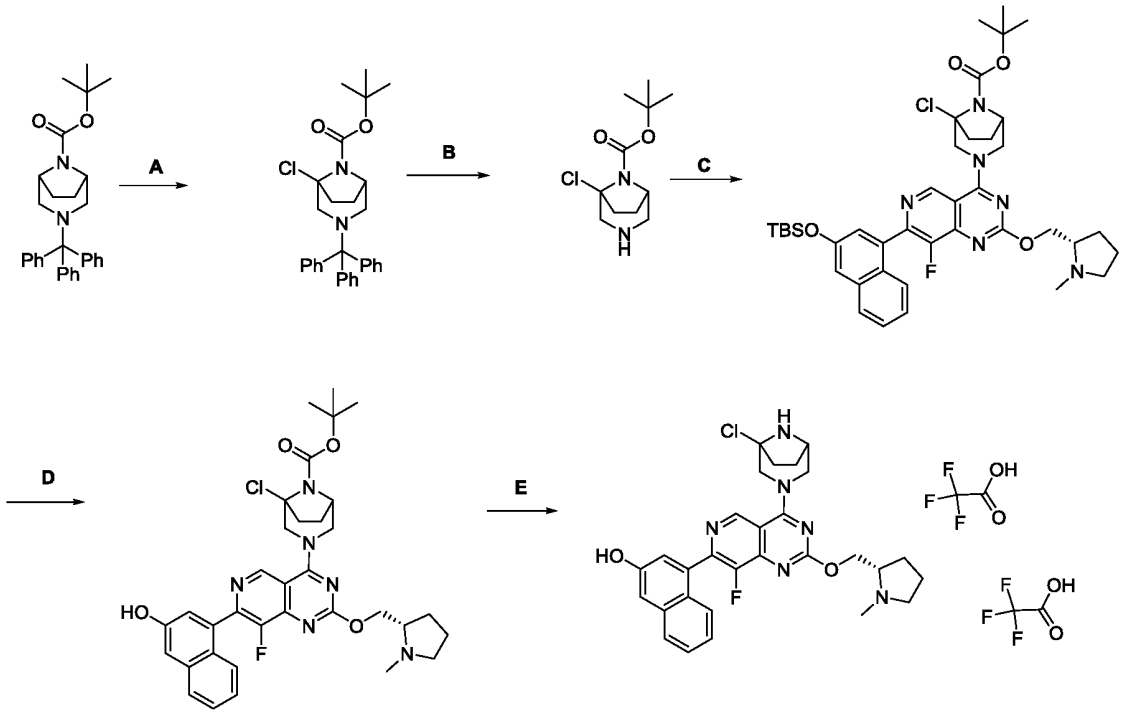
экстрагировали EtOAc. EtOAc экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (31 мг, 0,047 ммоль, 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 658,3 (M+H).

[0564] Стадия F. 3-(8-Фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1-карбоксамид, бис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-1-карбамоил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (25 мг, 0,038 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,3,0 мл). Концентрировали смесь и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 0,0064 ммоль, 17%) в виде гигроскопичного желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 558,2 (M+H).

ПРИМЕР 160



4-(4-(1-хлор-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, бис(2,2,2-трифторацетат)



[0565] Стадия A. трет-бутил-1-хлор-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К суспензии трет-бутил-(1R,5S)-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (136 мг, 0,30 ммоль) в этоксиэтане (3,0 мл, 0,30 ммоль) при -40 °C добавляли N1,N1,N2,N2-тетраметилэтан-1,2-диамин (68 мкл, 0,45 ммоль), затем медленно добавляли втор-бутиллитий (0,32 мл, 0,45 ммоль). Нагревали смесь до 0 °C и поддерживали при указанной температуре в течение 20 минут, затем охлаждали до -70 °C. Затем добавляли гексахлорэтан (142 мг, 0,60 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры и гасили раствором NH_4Cl (насыщ.). Экстрагировали смесь EtOAc и сушили EtOAc экстракт над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя EtOAc в гексанах (0-20%), с получением требуемого продукта (123 мг, 0,25 ммоль, 84%) в виде белого пенистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 191,2 (100%), 193,1 (40%) (M+H-Ph3C-изобутен, M+3-Ph3C-изобутен).

[0566] Стадия B. трет-Бутил-1-хлор-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-1-хлор-3-тритил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (123 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл, 0,25 ммоль) при комнатной температуре добавляли HCl (0,63 мл, 0,63 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Обрабатывали смесь твердым $NaHCO_3$ (63 мг, 0,76 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Полученную

смесь концентрировали досуха с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растирали с ДХМ (10 мл) и пропускали через слой фильтра. Концентрировали фильтрат с получением неочищенного требуемого продукта в виде белого твердого вещества.

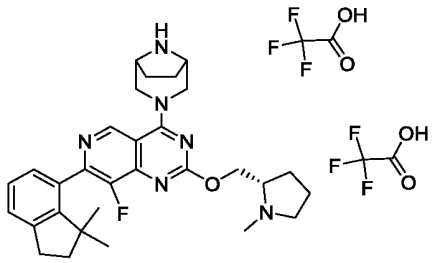
[0567] Стадия C. трет-Бутил-3-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-хлор-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-1-хлор-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (28 мг, 0,11 ммоль), (S)-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (30 мг, 0,056 ммоль), гексафторфосфата (V) 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония (43 мг, 0,11 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (0,56 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (29 мкл, 0,17 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали EtOAc. EtOAc экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (30 мг, 0,039 ммоль, 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 763,3 (100%), 765,2 (50%) (M+H, M+3).

[0568] Стадия D. трет-Бутил-1-хлор-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-хлор-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (30 мг, 0,039 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) при 0 °C добавляли TBAF (0,20 мл, 1,0 M, 0,20 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. Разбавляли смесь EtOAc и промывали водой. Органический раствор сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного требуемого продукта в виде белого твердого вещества.

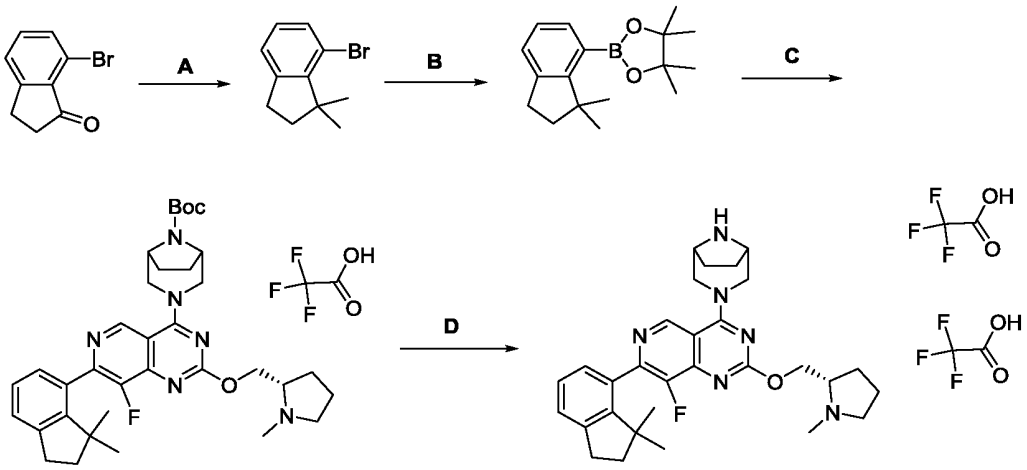
[0569] Стадия E. 4-(4-(1-Хлор-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, бис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-1-хлор-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (26 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (2,0 мл, 0,040 ммоль)

добавляли ТФК (0,40 мл, 0,040 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 0,020 ммоль, 50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 549,2 (M+H).

ПРИМЕР 161



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат)



[0570] Стадия A. 7-Бром-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-инден. К суспензии $TiCl_4$ (0,49 мл, 4,40 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) при -40 °C по каплям добавляли диметилцинк (2 M, 2,2 мл, 4,40 ммоль). После добавления перемешивали полученную смесь при -40 и -30 °C в течение 20 минут. Затем по каплям добавляли раствор 7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (422 мг, 2,00 ммоль) в ДХМ (2,0 мл). После добавления нагревали смесь до комнатной температуры и оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 15

часов. Гасили смесь раствором NH_4Cl (насыщ.) и экстрагировали ДХМ. ДХМ экстракт сушили над Na_2SO_4 и фильтровали через короткий слой целита. Концентрировали фильтрат досуха с получением желтого маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество растворяли в ДХМ (5 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли *m*CPBA (70%, 492 мг, 2,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа и затем гасили раствором $Na_2S_2O_3$ (10%, 5 мл) и $NaHCO_3$ (насыщ., 5 мл) и разделяли слои. Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя гексанами, с получением требуемого продукта (297 мг, 1,32 ммоль, 66%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,30 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 2,87 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,94 (д, *J* = 7,4Гц, 2H), 1,42 (с, 6H).

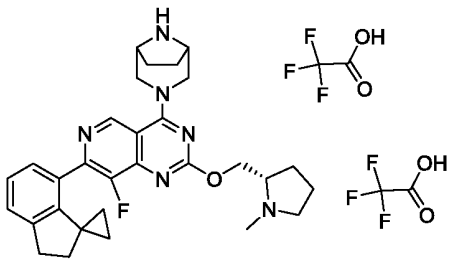
[0571] Стадия B. 2-(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 7-бром-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-индена (280 мг, 1,24 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -70 °C добавляли бутиллитий (0,75 мл, 1,87 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при -70 °C в течение 1 часа. Затем в смесь добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,38 мл, 1,87 ммоль). Убирали холодную баню и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре еще 2 часа. Реакцию гасили раствором NH_4Cl (насыщ.) и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% смесью EtOAc/гексаны, с получением требуемого продукта (380 мг, 1,40 ммоль, 112%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,55 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,23 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,11 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,85 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,88 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,40 (с, 6H), 1,35 (с, 12H).

[0572] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, 2,2,2-трифторацетат. В колбу, содержащую смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (синтезировали в соответствии с примером 3, стадии A-G, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола) (50 мг, 0,098 ммоль), K_3PO_4 (42 мг, 0,20 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (14 мг, 0,015 ммоль) и S-Phos (12 мг, 0,030 ммоль), добавляли раствор 2-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4,4,5,5-

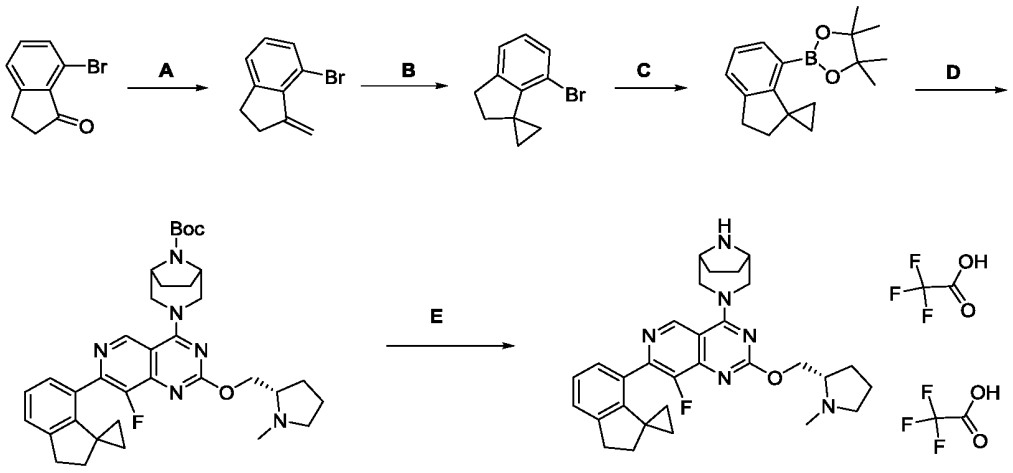
тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (54 мг, 0,20 ммоль) в 2-метилбутан-2-оле (1,0 мл). Колбу продували N_2, закрывали крышкой и нагревали при 90 °C в течение 15 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали с получением требуемого продукта (11 мг, 0,015 ммоль, 15%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 617,4 (M+H).

[0573] Стадия D. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (11 мг, 0,018 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (0,30 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,015 ммоль, 87%) в виде желтого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 517,3 (M+H).

ПРИМЕР 162



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-7'-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат)



[0574] Стадия A. 7-Бром-1-метилен-2,3-дигидро-1H-инден. К суспензии бромида метилтрифенилфосфония (1,32 г, 3,70 ммоль) в тетрагидрофуране (28,4 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (3,70 мл, 3,70 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа с получением желтой суспензии. К смеси добавляли 7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-он (0,60 г, 2,84 ммоль) и перемешивали ее при комнатной температуре в течение 2 часов с получением серой суспензии. Гасили смесь раствором NH_4Cl (насыщ.) и экстрагировали гексанами. Сушили экстракт над Na_2SO_4, концентрировали и оищали флэш-хроматографией, элюируя 0-10% смесью EtOAc/гексаны, с получением требуемого продукта (528 мг, 2,53 ммоль, 89%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,39 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,20 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,02 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,24 (м, 1H), 5,22 (м, 1H), 2,95 (м, 2H), 2,83 (м, 2H).

[0575] Стадия B. 7'-Бром-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден. К раствору ДХМ (6,2 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 добавляли раствор диэтилцинка (5,0 мл, 4,97 ммоль) в гексанах. Перемешивали раствор при 0 °C в течение 5 минут и по каплям добавляли раствор ТФК (0,38 мл, 4,97 ммоль) в ДХМ (2,5 мл). После добавления продолжали перемешивать расвтор при 0 °C в течение 20 минут, затем вводили раствор дииодметана (0,40 мл, 4,97 ммоль) в ДХМ (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 минут, затем добавляли раствор 7-бром-1-метилен-2,3-дигидро-1H-индена (520 мг, 2,49 ммоль) в ДХМ (2,5 мл). Нагревали смесь до комнатной температуры и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем гасили смесь раствором HCl (1,0 М, 5 мл, 5,0 ммоль) и водой (5 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 минут и разделяли два слоя. Сушили органический слой над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя

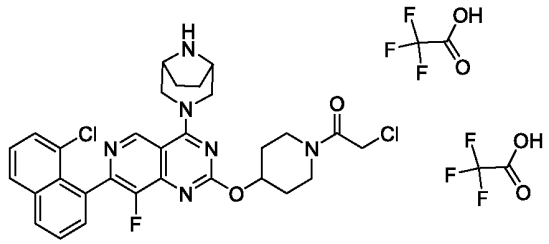
гексанами, с получением требуемого продукта (485 мг, 2,17 ммоль, 87%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,22 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,92 (м, 1H), 2,98 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,07 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 1,78 (дд, *J* = 4,4 Гц, 6,4 Гц, 2H), 0,74 (дд, *J* = 4,4 Гц, 6,4 Гц, 2H).

[0576] Стадия C. 2-(2',3'-Дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-7'-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 7'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-индена] (485 мг, 2,17 ммоль) в диоксане (11 мл) добавляли ацетат калия (640 мг, 6,52 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,66 г, 6,52 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (159 мг, 0,22 ммоль). Продували смесь N_2 в течение 1 минуты, закрывали крышку и нагревали при 100 °C в течение 7 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали раствором $NaHSO_4$ (10%, 10 мл). Сушили органический раствор над Na_2SO_4 и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% смесью EtOAc/гексаны, с получением требуемого продукта (160 мг, 0,59 моль, 27%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,46 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 2,97 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,03 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 1,46 (дд, *J* = 4,4 Гц, 6,4 Гц, 2H), 0,81 (дд, *J* = 4,4 Гц, 6,4 Гц, 2H).

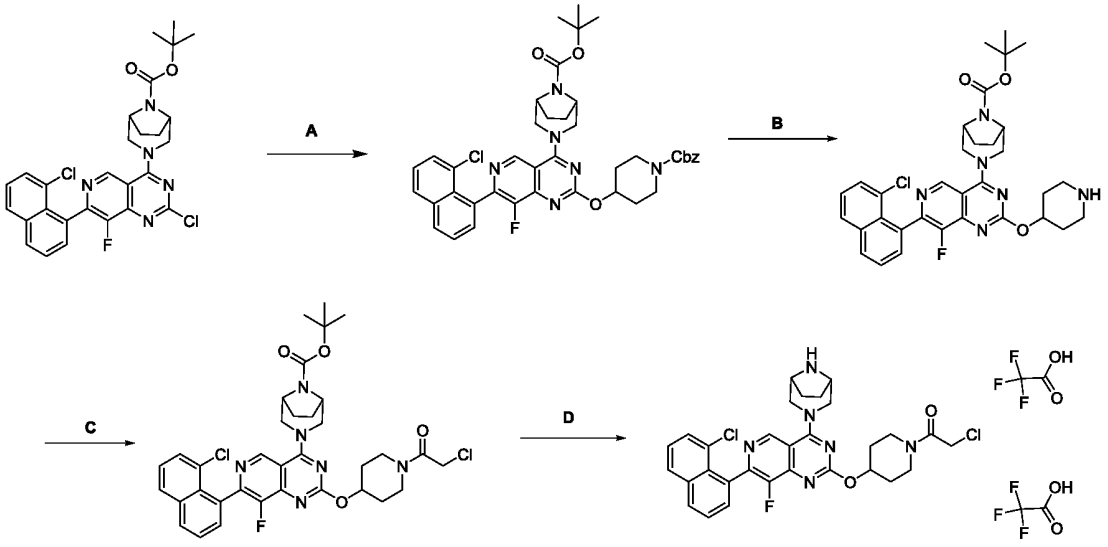
[0577] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-7'-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (синтезировали в соответствии с примером 3, стадии A-G, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола) (50 мг, 0,099 ммоль), K_3PO_4 (42 мг, 0,20 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (14 мг, 0,015 ммоль) и S-Phos (12 мг, 0,030 ммоль) добавляли раствор 2-(2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-7'-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (53 мг, 0,20 ммоль) в 2-метилбутан-2-оле (0,99 мл). Колбу продували N_2, закрывали колбу и нагревали при 100 °C в течение 20 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали. Оставшийся раствор гасили раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали ДХМ. ДХМ экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (12 мг, 0,020 ммоль, 20%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 615,3 (M+H).

[0578] Стадия E. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-7'-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин бис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-7'-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (12 мг, 0,020 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) добавляли ТФК (0,3 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,013 ммоль, 69%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 515,3 (M+H).

ПРИМЕР 163



1-(4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-хлорethan-1-он, бис(2,2,2-трифторацетат)



[0579] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 0,18 ммоль) и бензил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (84,9 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-диоксане (3,6 мл) добавляли Cs_2CO_3 (118 мг, 0,36 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 16 часов и затем при 100 °C в течение 24 часов. Охлаждали смесь и разделяли между насыщенным солевым раствором и EtOAc. EtOAc слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-100 градиентом EtOAc/гексаны. Требуемые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (114 мг, 0,15 ммоль, 84%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 754,3 (M+H).

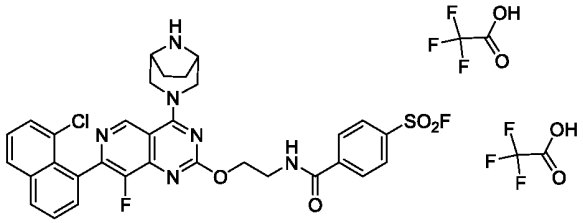
[0580] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(пиперидин-4-илокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (110 мг, 0,15 ммоль), Pd-C (7,8 мг, 0,0073 ммоль) и EtOH (2,9 мл) перемешивали в атмосфере H_2 из баллона при комнатной температуре в течение 6 часов и добавляли в смесь целит. Фильтровали смесь через короткий слой целита и экстрагировали MeOH (5 мл). Концентрировали фильтрат с получением неочищенного требуемого продукта (70 мг, 0,11 ммоль, 77%) в виде белого пенистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 619,3 (100%), 621,3 (50%) (M+H, M+3).

[0581] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-((1-(2-хлорацетил)пиперидин-4-ил)окси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(пиперидин-4-илокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (31 мг, 0,0501 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) при 0 °C добавляли Et_3N (21 мкл, 0,15 ммоль), затем хлорацетилхлорид (12 мкл, 0,15 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 20 минут и гасили с помощью $NaHCO_3$ (насыщ. раствор). Экстрагировали смесь ДХМ. Сушили экстракт над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100 градиентом EtOAc/гексаны. Требуемые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (13 мг, 0,019 ммоль,

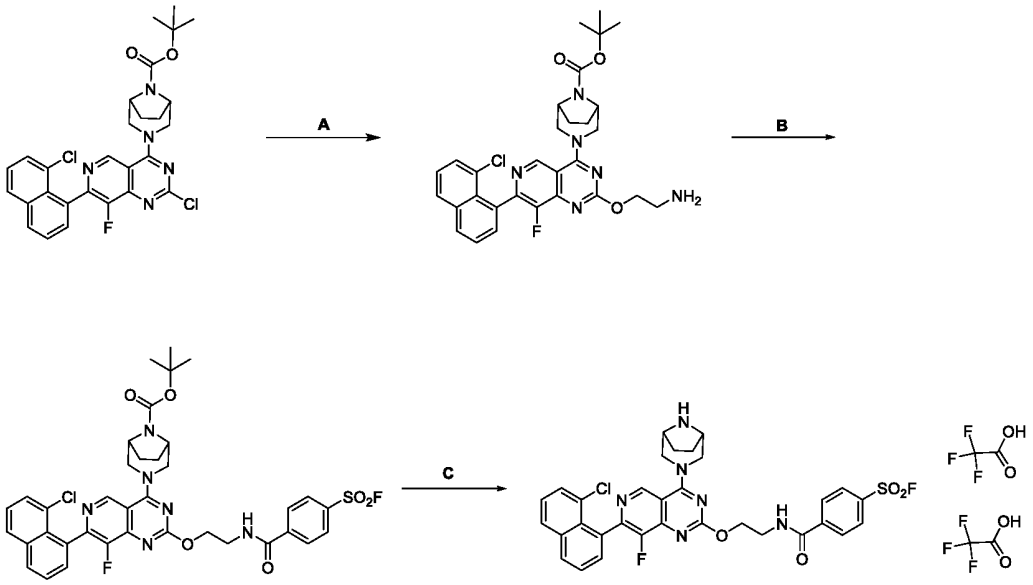
37%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 695,2 (100%), 697,3 (50%) (M+H, M+3).

[0582] Стадия D. 1-(4-((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-хлорэтан-1-он, бис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-((1-(2-хлорацетил)пиперидин-4-ил)окси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (13 мг, 0,019 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (1,0 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха. Растворяли остаток в ДХМ (1 мл), затем добавляли гексаны (1 мл). Полученную суспензию концентрировали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,018 ммоль, 97%) в виде светло-желтого твердого вещества. Примечание: неочищенный продукт содержал требуемый продукт и продукт Des-Cl в соотношении примерно 2:1. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 595,2 (100%), 597,2 (50%) (M+H, M+3).

ПРИМЕР 164



4-((2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)карбамоил)бензолсульфонилфторид, бис(2,2,2-трифторацетат)



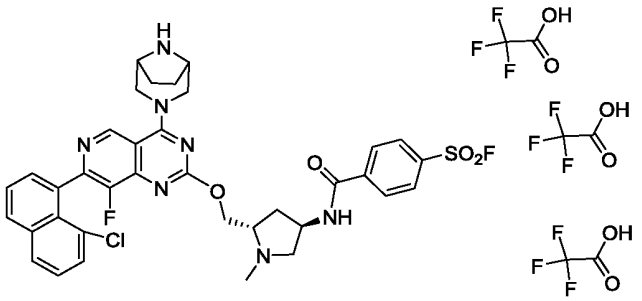
[0583] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-(2-аминоэтокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К суспензии NaH (40 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) при 0 °C добавляли 2-аминоэтан-1-ол (60 мкл, 1,0 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 10 минут и охлаждали до -10 °C. Затем добавляли трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (111 мг, 0,20 ммоль). Перемешивали полученную смесь при температуре от -10 °C до -5 °C в течение 1 часа и гасили раствором NH_4Cl (насыщ.). Концентрировали смесь и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли и концентрировали. Растворяли остаток в ДХМ и гексанах и концентрировали с получением требуемого продукта (68 мг, 0,12 ммоль, 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 579,3 (100%), 581,2 (50%) (M+H, M+3).

[0584] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(4-(фторсульфонил)бензамидо)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К суспензии 4-(фторсульфонил)бензоилхлорида (15 мг, 0,059 ммоль) в ДХМ (0,98 мл) при 0 °C добавляли трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(2-аминоэтокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (17 мг, 0,029 ммоль), затем Et_3N (8 мкл, 0,059 ммоль). Перемешивали раствор при 0 °C в течение 30 минут и гасили $NaHCO_3$ (насыщ. раствор). Органический слой собирали, концентрировали и очищали флэш-

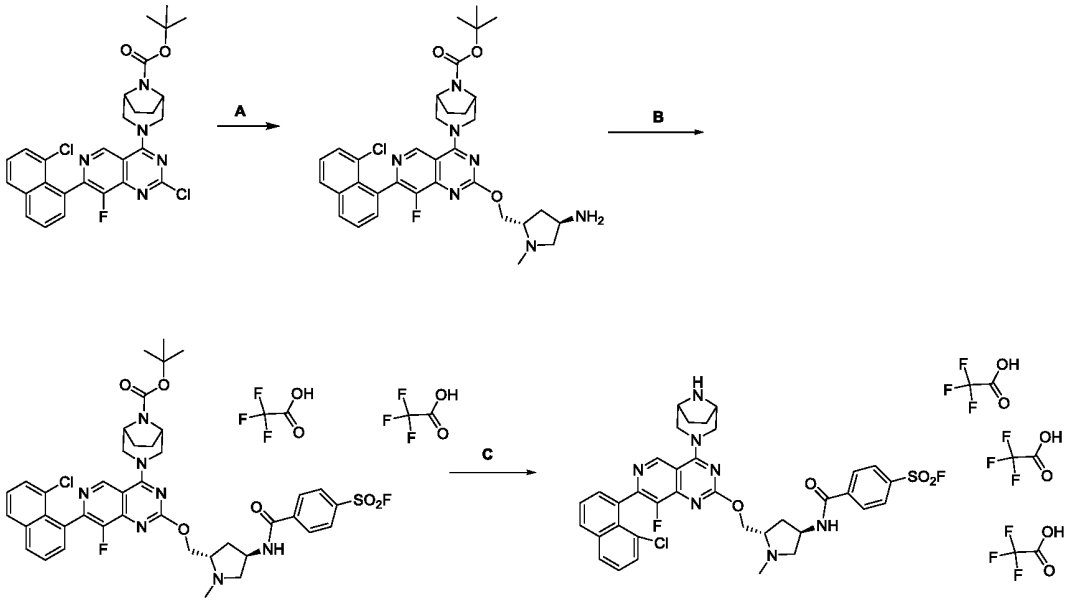
хроматографией, элюируя 0-100 градиентом EtOAc/гексаны. Требуемые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (13 мг, 0,017 ммоль, 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 765,2 (100%), 767,2 (50%) (M+H, M+3).

[0585] Стадия С. 4-((2-((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)карбамоил)бензолсульфонилфторид, бис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(4-(фторсульфонил)бензамидо)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (13 мг, 0,017ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (1,0 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха. Растворяли остаток в ДХМ и переносили в колбу, содержащую гексаны. Концентрировали полученную суспензию досуха с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (16 мг, 0,018 ммоль, 105%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 665,2 (100%), 667,1 (50%) (M+H, M+3).

ПРИМЕР 165



4-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)карбамоил)бензолсульфонилфторид, трис(2,2,2-трифторацетат)



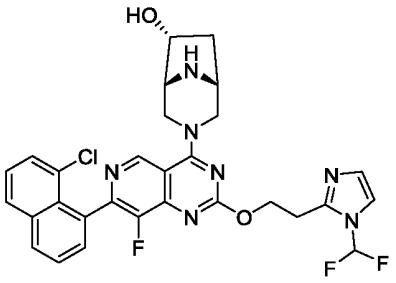
[0586] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-(((2S,4R)-4-амино-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (248 мг, 0,45 ммоль) в ДМФА (4,5 мл) при - 10 °C добавляли NaH (48 мг, 1,2 ммоль), затем добавляли ((2S,4R)-4-амино-1-метилпирролидин-2-ил)метанол (64,1 мг, 0,492 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 15 часов. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС (10:1). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (72 мг, 0,11 ммоль, 25%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 648,3 (100%), 650,3 (50%) (M+H, M+3).

[0587] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(4-(фторсульфонил)бензамидо)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, бис(2,2,2-трифторацетат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((2S,4R)-4-амино-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (22 мг, 0,034 ммоль) в ДХМ (1,1 мл) при 0 °C добавляли Et_3N (9,5 мкл, 0,068 ммоль), затем 4-(фторсульфонил)бензоилхлорид (17 мг, 0,068 ммоль).

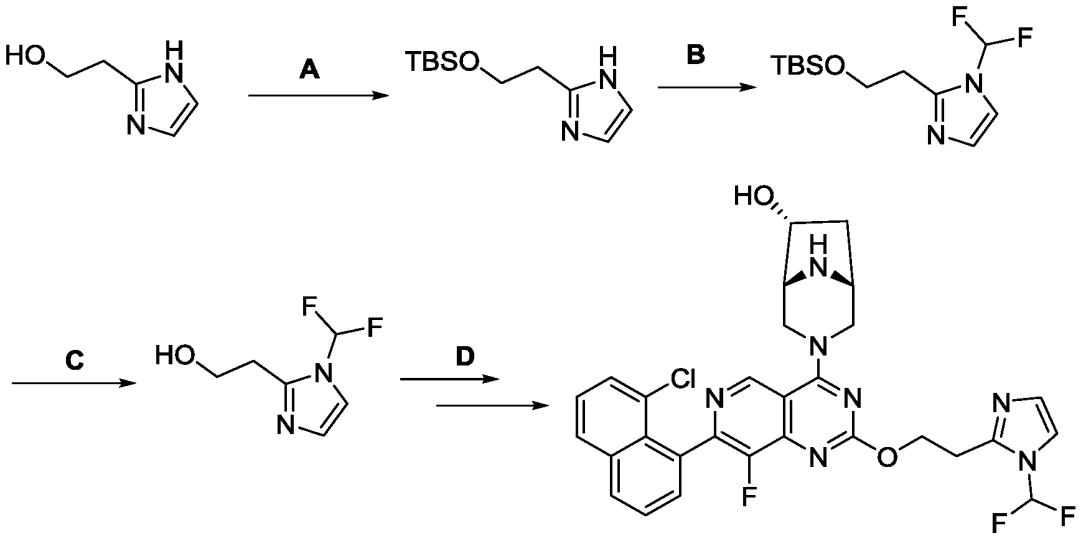
Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением требуемого продукта (30 мг, 0,028 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

[0588] Стадия C. 4-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)карбамоил)бензолсульфонилфторид, трис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(4-(фторсульфонил)бензамидо)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (25 мг, 0,02354 ммоль) в дихлорметане (0,95 мл, 0,024 ммоль) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,47 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 0,024 ммоль, выход 103%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 734,2 (100%), 736,2 (50%) (M+H, M+3).

ПРИМЕР 166



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-2-ил)этокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол



[0589] Стадия A: 2-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-имидазол. К 2-(1H-имидазол-2-ил)этан-1-олу (1,00 г, 8,92 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 1H-имидазол (3,04 г, 44,6 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (1,48 г, 9,81 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Разбавляли смесь EtOAc (50 мл) и промывали водой и насыщенным солевым раствором. Сушили смесь над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, используя 0-100% смесь EtOAc в гексанах в качестве элюента, с получением продукта (1,81 г, 7,97 ммоль, 89%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 227,1 (M+H).

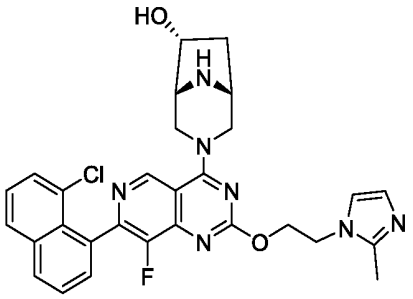
[0590] Стадия B: 2-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(дифторметил)-1H-имидазол. К 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-имидазолу (1,00 г, 4,42 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли гидрид натрия (0,265 г, 6,63 ммоль). Перемешивали смесь в течение 30 минут. Затем через реакционную смесь барботировали хлордифторметан (0,420 г, 4,86 ммоль) в течение 5 минут. Затем закрывали реакционную смесь и перемешивали при 50 °C в течение 3 часов. Разбавляли смесь EtOAc (50 мл), промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный материал очищали флэш-хроматографией, используя от 0 до 100% смесь EtOAc в гексанах в качестве элюента, с получением продукта (380 мг, 1,37 ммоль, 32%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 277,1 (M+H).

[0591] Стадия C: 2-(1-(Дифторметил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол. К 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(дифторметил)-1H-имидазолу (380 мг, 1,37 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °C добавляли TBAF (2 мл, 2,06 ммоль). Убирали холодную баню и

перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли полученную смесь EtOAc (50 мл) и промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали полученный материал флэш-хроматографией, используя от 0 до 100% смесь EtOAc в гексанах в качестве элюента, с получением продукта (180 мг, 1,1 ммоль, 81%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 163,2 (M+H).

[0592] Стадия D: (1R,5R,6R)-3-(7-(8-Хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-2-ил)этокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол. Синтезировали в соответствии с примером 32, используя 2-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол вместо 2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола на стадии B (15 мг, 0,024 ммоль, выход 65%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 596,2 (M+H).

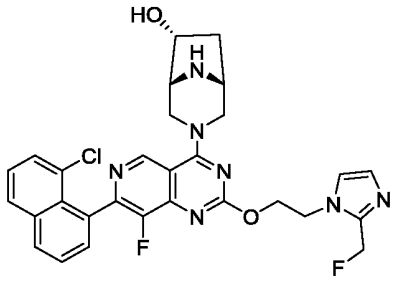
ПРИМЕР 167



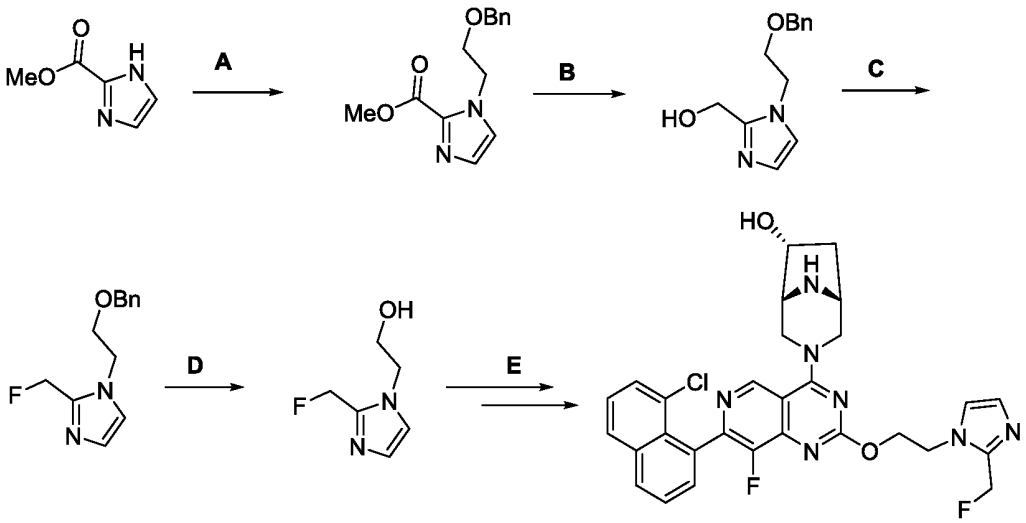
(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол

[0593] Синтезировали в соответствии с примером 32, используя 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол вместо 2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола на стадии B (10 мг, 0,017 ммоль, выход 53%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 560,1 (M+).

ПРИМЕР 168



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(2-(фторметил)-1H-имидазол-1-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол



[0594] Стадия A: Метил-1-(2-(бензилокси)этил)-1H-имидазол-2-карбоксилат. К метил-1H-имидазол-2-карбоксилату (2,87 г, 22,8 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли K_2CO_3 (4,72 г, 34,1 ммоль) и ((2-бромэтокси)метил)бензол (3,96 мл, 25,0 ммоль). Нагревали реакционную смесь при 80 °C в течение 3 часов. Разбавляли смесь EtOAc (200 мл), промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, используя смесь от 0 до 100% EtOAc в гексанах в качестве элюента, с получением продукта (3,91 г, 15,0 ммоль, 66%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 261,1 (M+H).

[0595] Стадия B: (1-(2-(Бензилокси)этил)-1H-имидазол-2-ил)метанол. К метил-1-(2-(бензилокси)этил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (3,8 г, 15 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли $LiBH_4$ (3,6 мл, 7,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли смесь EtOAc (200 мл), промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-

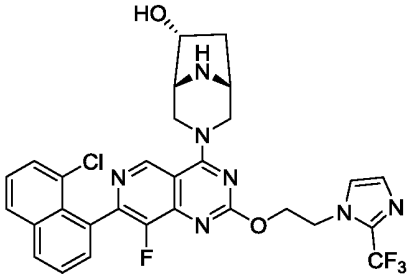
хроматографией, используя смесь от 0 до 100% EtOAc в гексанах в качестве элюента, с получением продукта (2,51 г, 10,77 ммоль, 80%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 233,1 (M+H).

[0596] Стадия C: 1-(2-(Бензилокси)этил)-2-(фторметил)-1H-имидазол. Триэтиламин (1,07 мл, 7,75 ммоль), 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилфторид (0,464 мл, 2,58 ммоль) и тригидрофторид триэтиламина (0,429 мл, 2,58 ммоль) последовательно добавляли к раствору (1-(2-(бензилокси)этил)-1H-имидазол-2-ил)метанола (0,200 г, 0,861 ммоль) в MeCN (10 мл) при 0 °C. Через 15 минут убирали холодную баню и перемешивали смесь в течение 2 часов. Затем разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (70 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток силикагелевой хроматографией, используя смесь от 0 до 100% EtOAc/гептан в качестве элюента, с получением продукта (101 мг, 0,43 ммоль, 50%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 235,1 (M+H).

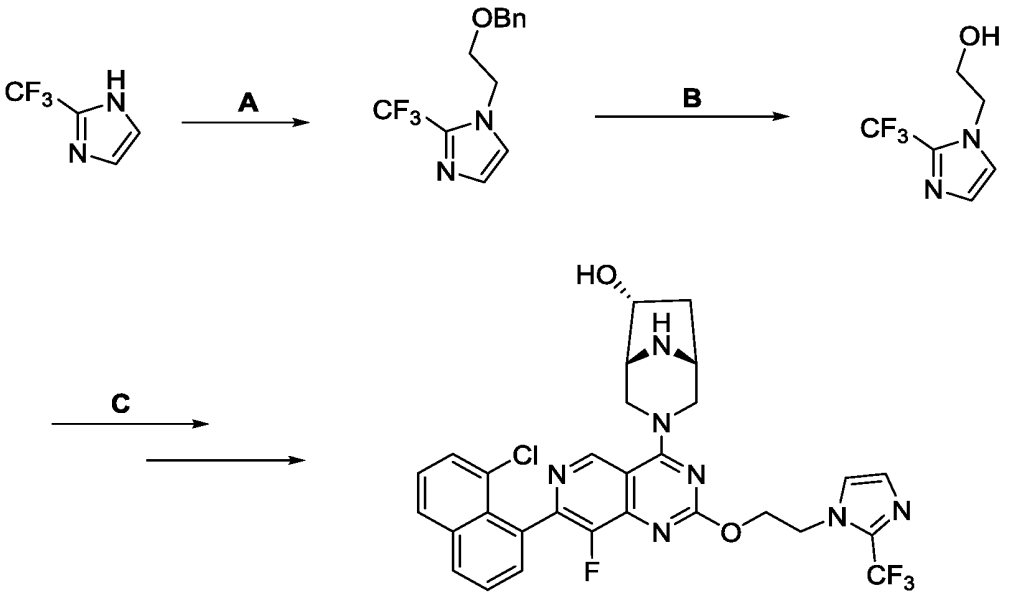
[0597] Стадия D: 2-(2-(Фторметил)-1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол. К 1-(2-(бензилокси)этил)-2-(фторметил)-1H-имидазолу (100 мг, 0,427 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (65,1 мг, 0,0854 ммоль). Реакционную смесь продували N_2, а затем H_2 и перемешивали в атмосфере H_2 из баллона в течение 16 часов. Фильтровали смесь через целит и промывали MeOH. Затем концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта, который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (60 мг, 0,41 ммоль, 99%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 145,1 (M+H).

[0598] Стадия E: (1R,5R,6R)-3-(7-(8-Хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(2-(фторметил)-1H-имидазол-1-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол. Синтезировали в соответствии с примером 32, используя 2-(2-(фторметил)-1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол вместо 2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола на стадии B (10 мг, 0,016 ммоль, выход 37%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 578,2 (M+H).

ПРИМЕР 169



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(2-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол



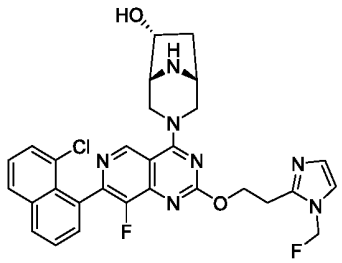
[0599] Стадия A: 1-(2-(Бензилокси)этил)-2-(трифторметил)-1H-имидазол. К раствору 2-(трифторметил)-1H-имидазола (2 г, 14,7 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли K_2CO_3 (3,05 г, 22,0 ммоль) и ((2-бромэтокси)метил)бензол (2,56 мл, 16,2 ммоль). Нагревали реакционную смесь при 80 °C в течение 3 часов. Разбавляли смесь EtOAc (200 мл), промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, используя смесь от 0 до 100% EtOAc/гексаны в качестве элюента, с получением продукта (3,51 г, 12,95 ммоль, 88%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 271,1 (M+).

[0600] Стадия B: 2-(2-(Трифторметил)-1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол. К раствору 1-(2-(бензилокси)этил)-2-(трифторметил)-1H-имидазола (450 мг, 1,67 ммоль) в MeOH (20 мл)

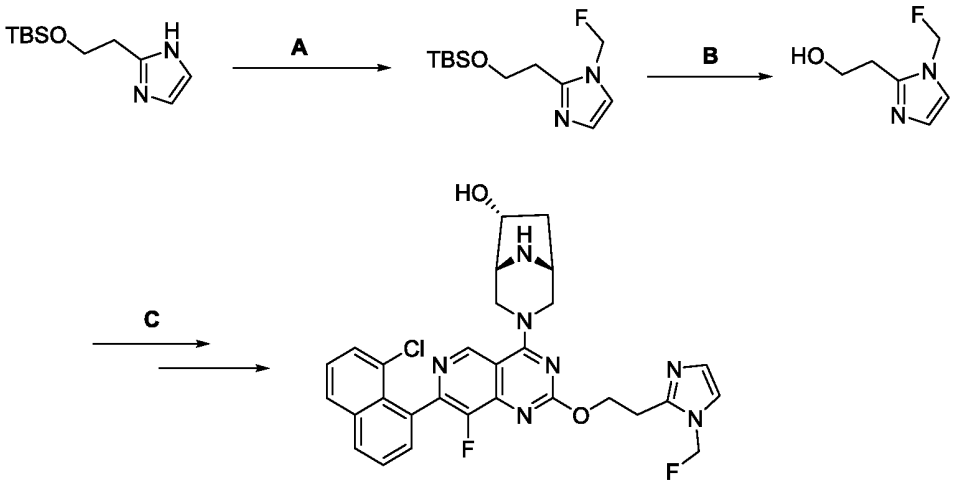
добавляли $Pd(OH)_2/C$ (127 мг, 0,167 ммоль). Продували реакционную смесь N_2 и H_2, и затем перемешивали в атмосфере H_2 из баллона в течение 16 часов. Фильтровали смесь через целит и промывали MeOH. Затем концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (280 мг, 1,55 ммоль, 93%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 181,2 (M+H).

[0601] Стадия C: (1R,5R,6R)-3-(7-(8-Хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(2-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол. Синтезировали в соответствии с примером 32, используя 2-(2-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол вместо 2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола на стадии B (15 мг, 0,023 ммоль, выход 77%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 614,2 (M+H).

ПРИМЕР 170



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(1-(фторметил)-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол

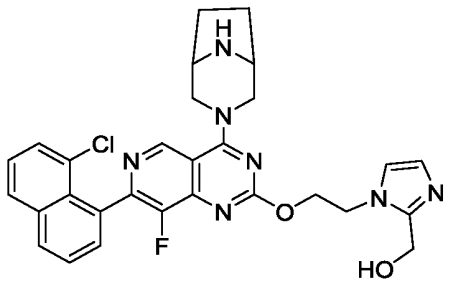


[0602] Стадия A: 2-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(фторметил)-1H-имидазол. К раствору 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-имидазола (1,00 г, 4,42 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли гидрид натрия (0,265 г, 6,63 ммоль). Перемешивали смесь в течение 30 минут. Затем через реакционную смесь барботировали хлорфторметан (0,333 г, 4,86 ммоль) в течение 5 минут. Затем закрывали реакционную смесь и перемешивали при 70 °C в течение 18 часов. Разбавляли смесь EtOAc (50 мл), промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали материал флэш-хроматографией, используя смесь от 0 до 100% EtOAc в гексанах в качестве элюента (0-100%), с получением продукта (650 мг, 2,51 ммоль, 57%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 259,2 (M+H).

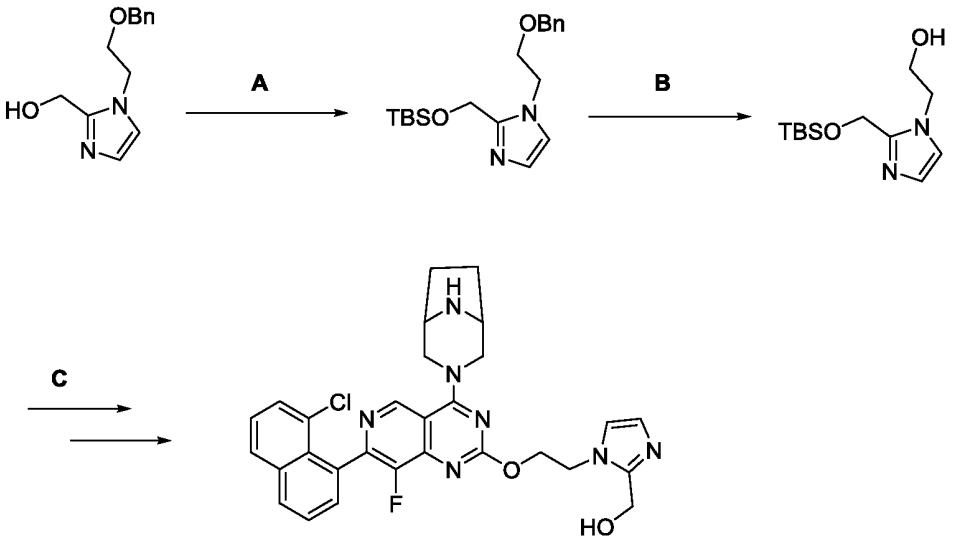
[0603] Стадия B: 2-(1-(Фторметил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол. К раствору 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(фторметил)-1H-имидазола (500 мг, 1,93 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °C добавляли TBAF (1935 мкл, 1,93 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли смесь EtOAc (50 мл), промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали материал флэш-хроматографией, используя смесь от 0 до 100% EtOAc в гексанах в качестве элюента, с получением продукта (150 мг, 1,03 ммоль, 54%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 145,2 (M+H).

[0604] Стадия C: (1R,5R,6R)-3-(7-(8-Хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(1-(фторметил)-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол. Синтезировали в соответствии с примером 32, используя 2-(1-(фторметил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол вместо 2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола на стадии B (6 мг, 0,01 ммоль, выход 33%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 578,2 (M+H).

ПРИМЕР 171



(1-(2-((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)-1H-имидазол-2-ил)метанол

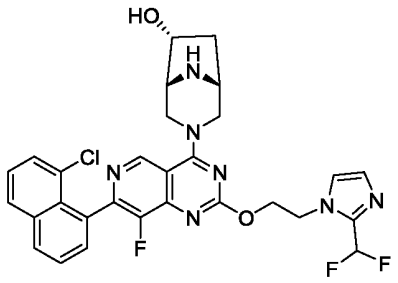


[0605] Стадия A: 1-(2-(Бензилокси)этил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1H-имидазол. К раствору (1-(2-(бензилокси)этил)-1H-имидазол-2-ил)метанола (400 мг, 1,72 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 1H-имидазол (586 мг, 8,61 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (519 мг, 3,44 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли смесь EtOAc (20 мл), промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали материал флэш-хроматографией, используя смесь от 0 до 100% EtOAc в гексанах в качестве элюента, с получением продукта (500 мг, 1,44 ммоль, 84%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 347,2 (M+H).

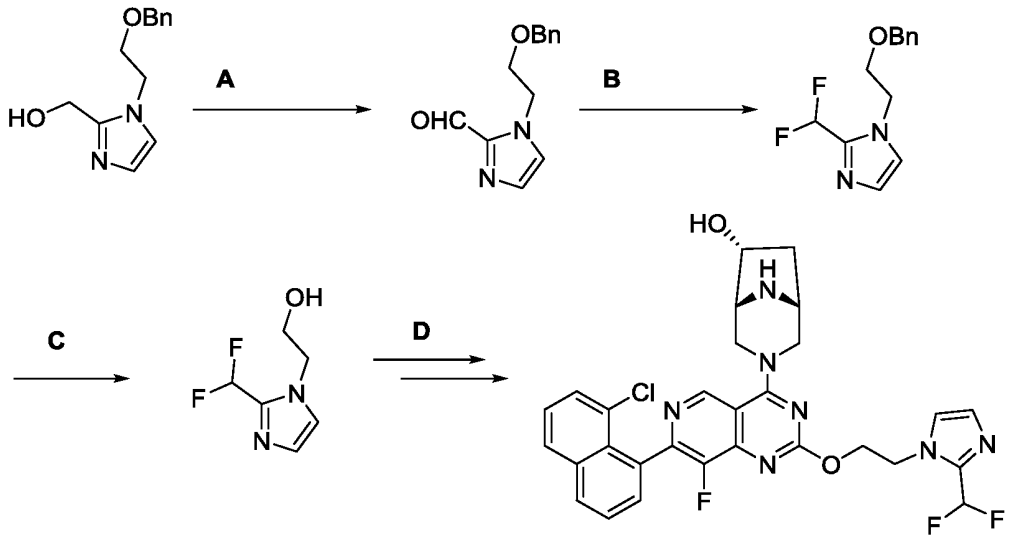
[0606] Стадия B: 2-(2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол. К раствору 1-(2-(бензилокси)этил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1H-имидазола (500 мг, 1,44 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (500 мг, 0,712 ммоль). Продували реакционную смесь N_2 и H_2 и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 из баллона в течение ночи. Фильтровали смесь через целит и промывали целит MeOH. Концентрировали раствор с получением неочищенного продукта (350 мг, 1,36 ммоль, 95%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 257,2 (M+H).

[0607] Стадия C: (1-(2-((4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)-1H-имидазол-2-ил)метанол. Синтезировали в соответствии с примером 32, используя трет-бутил-(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо 6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата на стадии A и 2-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол вместо 2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола на стадии B (22 мг, 0,037 ммоль, выход 58%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 560,2 (M+H).

ПРИМЕР 172



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(2-(дифторметил)-1H-имидазол-1-ил)этокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол



[0608] Стадия A: 1-(2-(Бензилокси)этил)-1H-имидазол-2-карбальдегид. К (1-(2-(бензилокси)этил)-1H-имидазол-2-ил)метанолу (2,4 г, 10,3 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0 °C по частям добавляли реагент Десс-Мартина (6,57 г, 15,5 ммоль). Перемешивали

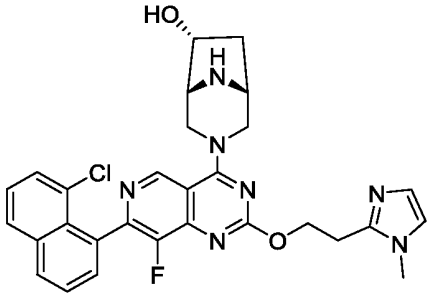
реакционную смесь при 0 °C в течение 3 часов. Разбавляли смесь водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл). Промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, используя смесь от 0 до 100% EtOAc в гексанах в качестве элюента, с получением продукта (1,61 г, 6,97 ммоль, 68%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 231,1 (M+H).

[0609] Стадия B: 1-(2-(Бензилокси)этил)-2-(дифторметил)-1H-имидазол. 1-(2-(Бензилокси)этил)-1H-имидазол-2-карбальдегид (620 мг, 2,69 ммоль) добавляли в предварительно высушенную колбу в атмосфере азота. Добавляли безводный ДХМ (15 мл), затем Deoxofluor (993 мкл, 5,39 ммоль) и, наконец, EtOH (2 капли). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов и затем разделяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$ (водн.) и ДХМ. Отделяли органический слой, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, используя смесь от 0 до 100% EtOAc/гептан в качестве элюента, с получением продукта (320 мг, 1,26 ммоль, 47%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 253,1 (M+H).

[0610] Стадия C: 2-(2-(Дифторметил)-1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол. К 1-(2-(бензилокси)этил)-2-(дифторметил)-1H-имидазолу (310 мг, 1,23 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (187 мг, 0,246 ммоль). Продували реакционную смесь N_2 и H_2 и перемешивали в атмосфере H_2 при давлении 50 фунт/кв.дюйм (344,7 кПа) в течение 16 часов. Фильтровали смесь через целит и промывали MeOH. Затем концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (160 мг, 0,98 ммоль, 80%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 163,1 (M+H).

[0611] Стадия D: (1R,5R,6R)-3-(7-(8-Хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(2-(диіфторметил)-1H-имидазол-1-ил)этокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол. Синтезировали в соответствии с примером 32, используя 2-(2-(дифторметил)-1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол вместо 2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола на стадии B (15 мг, 0,024 ммоль, выход 64%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 596,2 (M+H).

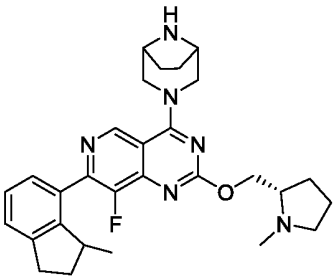
ПРИМЕР 173



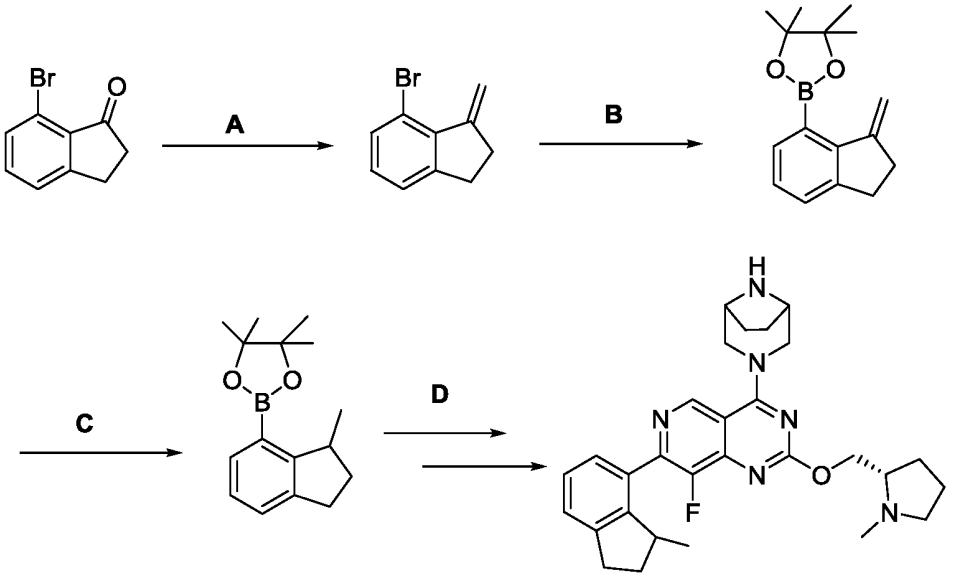
(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол

[0612] Синтезировали в соответствии с примером 32, используя 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол вместо 2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола на стадии B (15 мг, 0,024 ммоль, выход 64%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 560,1 (M+H).

ПРИМЕР 174



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



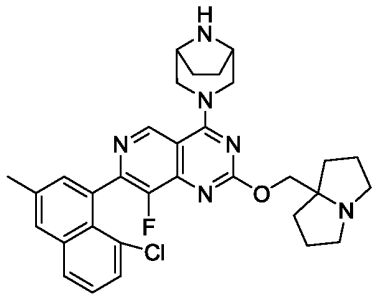
[0613] Стадия A. 7-Бром-1-метилен-2,3-дигидро-1H-инден. К бромиду метилтрифенилфосфония (1320 мг, 3,70 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (3600 мкл, 3,70 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение одного часа. Затем в смесь добавляли 7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-он (600 мг, 2,84 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали Et_2O (2x). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией элюируя 0-30% смесью EtOAc/гексан, с получением 7-бром-1-метилен-2,3-дигидро-1H-индена (490 мг, 2,34 ммоль, 82%).

[0614] Стадия B. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-метилен-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,3,2-диоксаборолан. К 7-бром-1-метилен-2,3-дигидро-1H-индену (500 мг, 2,39 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -70 °C добавляли бутиллитий (1148 мкл, 2,87 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при -70 °C в течение одного часа. Затем в смесь добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (634 мкл, 3,11 ммоль) и убирали холодную баню. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение двух часов. Гасили реакцию насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали Et_2O (2x). Объединенный органический слой сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-30% смесью EtOAc/гексан, с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метилен-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,3,2-диоксаборолана (280 мг, 1,09 ммоль, 46%).

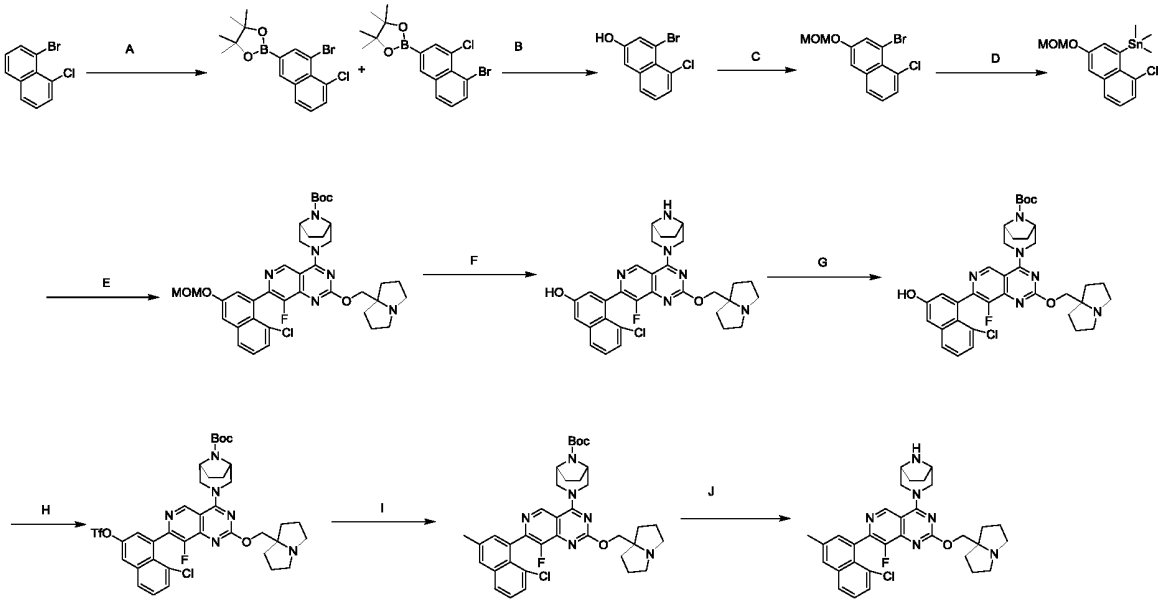
[0615] Стадия C. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,3,2-диоксаборолан. К 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метилен-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,3,2-диоксаборолану (280 мг, 1,09 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd-C (50 мг, 0,0470 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 и H_2 (3x) и затем перемешивали в атмосфере H_2 из баллона в течение одного часа. Затем продували реакционную смесь N_2 и фильтровали через целит. Промывали целит MeOH. Концентрировали фильтрат с получением неочищенного 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,3,2-диоксаборолана (252 мг, 0,98 ммоль, 89%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.) 7,81 (1H, д, *J* = 7,5 Гц), 7,28 (1H, т, *J* = 7,5 Гц), 7,16 (1H, д, *J* = 7,5 Гц), 3,62 (1H, м), 3,01 (1H, м), 2,78 (1H, м), 2,21 (1H, м), 1,79 (1H, м), 1,19 (3H, д, *J* = 7,8 Гц).

[0616] Синтезировали в соответствии с примером 2, стадии C-I, используя 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-илпивалата. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 503,3 (M+H).

ПРИМЕР 175



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлор-3-метилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0617] Стадия A. 2-(4-Бром-5-хлорнафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 2-(5-бром-4-хлорнафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 1-бром-8-хлорнафталина (1,5 г, 6,21 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,38 г, 18,6 ммоль, 2,70 мл, 3,0 экв.), димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I) (205 мг, 310 мкмоль, 0,05 экв.) и 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридина (100 мг, 372 мкмоль, 0,06 экв.) в ТГФ (20 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Перемешивали смесь при 60 °C в течение 10 часов в атмосфере N_2. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением 2-(4-бром-5-хлорнафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и 2-(5-бром-4-хлорнафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (всего 4,5 г) в виде коричневого маслянистого вещества.

[0618] Стадия B. 4-Бром-5-хлорнафталин-2-ол. К раствору 2-(4-бром-5-хлорнафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и 2-(5-бром-4-хлорнафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,5 г, 9,52 ммоль, 1,0 экв.) в H_2O (35 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли AcOH (36,7 г, 611 ммоль, 35,0 мл, 64,2 экв.) и H_2O_2 (20,6 г, 182 ммоль, 17,5 мл, чистота 30%, 19,1 экв.). Перемешивали смесь при 10 °C в течение 1 часа. Гасили реакционную смесь насыщенным раствором $NaHSO_3$ (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным

солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) и дополнительно дважды очищали методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O MEOH]; B%: 30%-30%, 3,4 мин; 950 мин) и (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3·H_2O$ MEOH]; B%: 35%-35%, 2,4 мин, 680 мин) с получением 4-бром-5-хлорнафталин-2-ола (1,5 г, выход 61%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M-1]: 257.

[0619] Стадия C. 1-Бром-8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин. К раствору 4-бром-5-хлорнафталин-2-ола (700 мг, 2,72 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (15 мл) добавляли MOMCl (1,7 г, 21,1 ммоль, 1,60 мл, 7,77 экв.) и DIEA (702 мг, 5,44 ммоль, 946 мкл, 2,0 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 10 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 50/1 до 3/1) с получением 1-бром-8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталина (700 мг, выход 85%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,71 - 7,63 (м, 2H), 7,51 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,31 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,52 (с, 3H).

[0620] Стадия D. (8-Хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннан. Смесь 1-бром-8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталина (2,3 г, 7,63 ммоль, 1,0 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (7,50 г, 22,9 ммоль, 4,74 мл, 3,0 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (881 мг, 762 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (50 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 110 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 5/1) с получением (8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннана (1,5 г, выход 51%). Бесцветное маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,57 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,38 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 0,45 (с, 9H).

[0621] Стадия E. (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннана (867 мг, 2,25 ммоль, 3,0 экв.), *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (400 мг, 750 мкмоль, 1,0 экв.), CuI (42,9 мг, 225 мкмоль, 0,3 экв.), BINAP (93,4 мг, 150 мкмоль, 0,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (54,9 мг, 75,1 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (10 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2 и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 8 часов в атмосфере N_2. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, выход 52%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 719.

[0622] Стадия F. 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол. Раствор (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 417 мкмоль, 1,0 экв.) в HCl•MeOH (4 M, 3 мл, 28,8 экв.) перемешивали при 10 °C в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом с получением 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ола (270 мг, неочищенный, 2HCl). Желтое твердое вещество. Полученное твердое вещество напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 575.

[0623] Стадия G. (1*R*,5*S*)-*трет*-Бутил-3-(7-(8-хлор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-

ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ола (270 мг, 416 мкмоль, 1,0 *экв.*, 2HCl) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (269 мг, 2,08 ммоль, 362 мкл, 5,0 экв.) и Boc_2O (90,9 мг, 416 мкмоль, 95 мкл, 1,0 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [сода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-(8-хлор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (210 мг, выход 65%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 675.

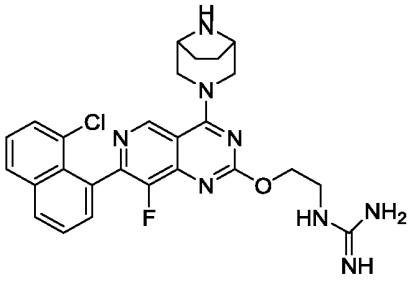
[0624] Стадия H. <u>(1*R*,5*S*)-*трет*-Бутил-3-(7-(8-хлор-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат</u>. К раствору (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-(8-хлор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата 70 мг, 103 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли Tf_2O (58,5 мг, 207 мкмоль, 34,4 мкл, 2,0 экв.) и DIEA (53,6 мг, 414 мкмоль, 72,2 мкл, 4,0 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ТСХ (SiO_2, ДХМ: MeOH = 10:1) с получением (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-(8-хлор-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, выход 72%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 807.

[0625] Стадия I. <u>(1*R*,5*S*)-*трет*-Бутил-3-(7-(8-хлор-3-метилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат</u>. Смесь (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-(8-хлор-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, 49,5 мкмоль, 1,0 экв.), метилбороновой кислоты (29,7 мг, 495 мкмоль, 10,0 экв.), Na_2CO_3 (15,7 мг, 148 мкмоль, 3,0 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (5,73 мг, 4,96 мкмоль,

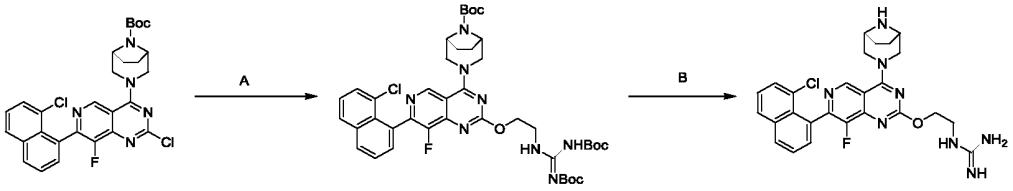
0,1 экв.) в ТГФ (1 мл) и H_2O (0,3 мл) 4 раза дегазировали и продували N_2 и затем перемешивали смесь при 60 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ТСХ (SiO_2, ДХМ: MeOH = 5:1) с получением (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-(8-хлор-3-метилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, выход 57%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 673.

[0626] Стадия J. 4-((1*R*,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлор-3-метилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин. К раствору (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-(8-хлор-3-метилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 29,7 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (150 мкл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 148 мкл, 1,0 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом и разбавляли водой (1 мл). Доводили смесь до pH ~ 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 28%-58%, 10 мин) с получением 4-((1*R*,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлор-3-метилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидина (4 мг, выход 23%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,00 (с, 1H), 7,81 - 7,73 (м, 2H), 7,49 - 7,33 (м, 3H), 4,64 (д, *J*=12,4 Гц, 1H), 4,56 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 4,29 (шс, 2H), 3,72 - 3,57 (м, 4H), 3,25 (шс, 2H), 2,77 - 2,64 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,23 - 2,12 (м, 2H), 2,02 - 1,87 (м, 7H), 1,78 - 1,67 (м, 3H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 573.

ПРИМЕР 176



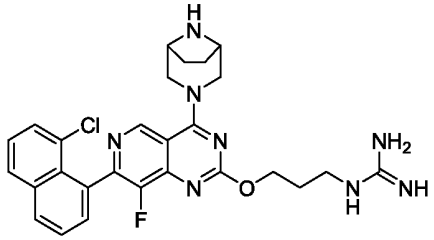
1-[2-[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-ил]оксиэтил]гуанидин



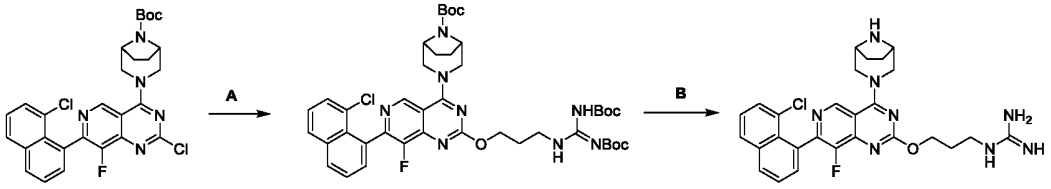
[0627] Стадия A. *трет*-Бутил-3-[2-[2-[[(*Z*)-*N*,*N*'-бис(*трет*-бутоксикарбонил)карбамимидоил]амино]этокси]-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутоксикарбониламино)-(2-гидроксиэтиламино)метилен]карбамата (123 мг, 406 мкмоль, 1,5 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли NaH (21,6 мг, 541 мкмоль, чистота 60%, 2,0 экв.) при 0 °C. После перемешивания смеси при 0 °C в течение 0,5 часа добавляли трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (150 мг, 271 мкмоль, 1,0 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа в атмосфере N_2. После завершения гасили смесь H_2O (3 мл) при 0 °C. Затем разбавляли смесь этилацетатом (6 мл) и водой (5 мл), затем разделяли. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (2 × 5 мл). Затем промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (8 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (169 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 11,48 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,69 (шт, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,00 (дд, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,63-7,54 (м, 3H), 7,45-7,40 (м, 1H), 4,69-4,58 (м, 3H), 4,52 (шд, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,41 (шд, *J* = 2,0 Гц, 2H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,81-3,57 (м, 2H), 2,02-1,96 (м, 2H), 1,88-1,77 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,50 (с, 9H), 1,46 (с, 9H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 821.

[0628] Стадия B. 1-[2-[7-(8-Хлор-1-нафтил)-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-ил]оксиэтил]гуанидин. Смесь *трет*-бутил-3-[2-[2-[[(*Z*)-*N*,*N'*-бис(*трет*-бутоксикарбонил)карбамимидоил]амино]этокси]-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50,0 мг, 60,9 мкмоль, 1,0 экв.) и ТФК (1 мл) перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Затем доводили значение pH до 9 насыщенным раствором Na_2CO_3 и добавляли метанол (24 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и концентрировали фильтрат под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 0% - 30%, 10 мин) с получением 1-[2-[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-ил]оксиэтил]гуанидина (8,72 мг, выход 25%, муравьиная кислота) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,10 (с, 1H), 8,49 (шс, 1H), 8,17-8,12 (м, 1H), 8,04-8,00 (м, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 2H), 7,55-7,49 (м, 1H), 4,78 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 4,62 (т, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,15 (шс, 2H), 3,93 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,66 (т, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,13-2,00 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР, M/2+1, M+1): 261, 521.

ПРИМЕР 177



1-[3-[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-ил]оксипропил]гуанидин

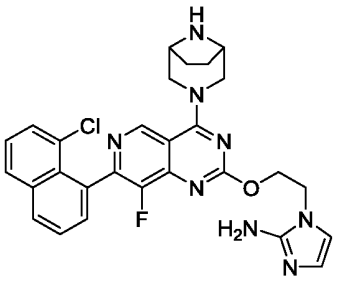


[0629] Стадия A. *трет*-Бутил-3-[2-[3-[[(*Z*)-*N*,*N*'-бис(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]амино]пропокси]-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору *трет*-бутил-*N*-[(трет-бутоксикарбониламино)-(3-гидроксипропиламино)метилен]карбамата (85,9 мг, 270 мкмоль, 1,5 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли NaH (14,4 мг, 361 мкмоль, чистота 60%, 2,0 экв.) при 0 °C. После перемешивания смеси при 0 °C в течение 0,5 часа добавляли *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (100 мг, 180 мкмоль, 1,0 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа, гасили водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Сушили органические слои над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил]. Требуемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали под вакуумом для удаления MeCN с получением *трет*-бутил-3-[2-[3-[[(*Z*)-*N*,*N*'-бис(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]амино]пропокси]-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (140 мг, 92%) в виде розового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11,53-11,45 (м, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,47 (шт, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 1H), 7,89 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,65-7,52 (м, 3H), 7,46-7,39 (м, 1H), 4,66-4,49 (м, 4H), 4,48-4,29 (м, 2H), 3,79-3,57 (м, 4H), 2,21-2,11 (м, 2H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,91-1,76 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,50 (с, 9H), 1,46 (с, 9H).

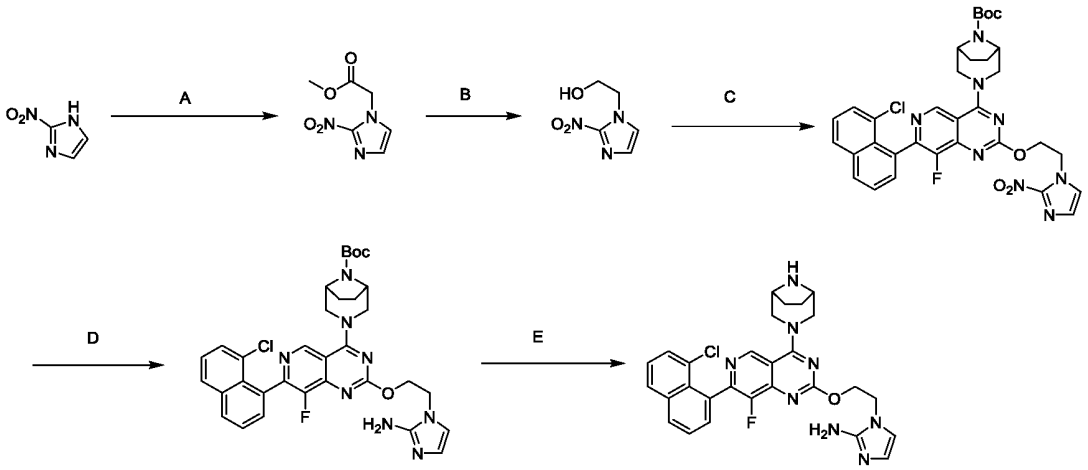
[0630] Стадия B. 1-[3-[7-(8-Хлор-1-нафтил)-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-ил]оксипропил]гуанидин. Смесь *трет*-бутил-3-[2-[3-[[(*Z*)-*N*,*N*'-бис(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]амино]пропокси]-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70 мг, 83,8 мкмоль, 1,0 экв.) и ТФК (191 мг, 1,68 ммоль, 124 мкл, 20 экв.) перемешивали при 15 °C в течение 1 часа. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Разбавляли остаток MeOH (0,5 мл) и нейтрализовали насыщенным раствором Na_2CO_3 (0,3 мл). Фильтровали смесь и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 4%-34%, 10 мин). Требуемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-[3-[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-ил]оксипропил]гуанидина (23,2 мг, выход 47%, муравьиная кислота) в

виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,09 (с, 1H), 8,15 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 8,02 (дд, *J* = 12, 8,4 Гц, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,55-7,49 (м, 1H), 4,80 (шд, *J* = 14,0 Гц, 2H), 4,58 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,18-4,10 (м, 2H), 3,97-3,86 (м, 2H), 3,43 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,15 (шс, 6H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 535.

ПРИМЕР 178



1-[2-[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-ил]оксиэтил]имидазол-2-амин



[0631] Стадия A. Метил-2-(2-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)ацетат. К раствору 2-нитро-1*H*-имидазола (5 г, 44,2 ммоль, 1,0 экв.), CH_3ONa (3,58 г, 66,3 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (50 мл) по каплям добавляли метил-2-хлорацетат (4,80 г, 44,2 ммоль, 3,90 мл, 1,0 экв.) при 90 °C. Перемешивали смесь при 110 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-2-(2-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)ацетата (6,7 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 186.

[0632] Стадия B. 2-(2-Нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанол. К раствору метил-2-(2-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)ацетата (6,7 г, неочищенный) в этаноле (60 мл) по частям добавляли $NaBH_4$ (6,85 г, 181ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при 15 °C в течение 1,5 часа. После завершения концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (0,1% муравьиной кислоты) и лиофилизировали с получением 2-(2-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола (1,4 г, выход за две стадии 20%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,54 (с, 1H), 7,47 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,59-4,57 (м, 2H), 3,90-3,87 (м, 2H).

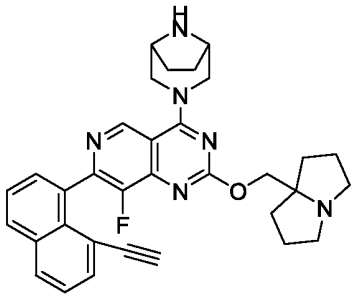
[0633] Стадия C. *трет*-Бутил-3-[7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-2-[2-(2-нитроимидазол-1-ил)этокси]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь *трет*-бутил-3-[2-хлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,2 г, 361 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(2-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола (113 мг, 721 мкмоль, 2,0 экв.), BINAP (44,9 мг, 72,1 мкмоль, 0,2 экв.), Cs_2CO_3 (353 мг, 1,08 ммоль, 3,0 экв.) и $Pd(OAc)_2$ (8,10 мг, 36,1 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (10 мл) перемешивали при 100 °C в течение 5 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением *трет*-бутил-3-[7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-2-[2-(2-нитроимидазол-1-ил)этокси]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, выход 16%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 675.

[0634] Стадия D. *трет*-Бутил-3-[2-[2-(2-аминоимидазол-1-ил)этокси]-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь *трет*-бутил-3-[7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-2-[2-(2-нитроимидазол-1-ил)этокси]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, 59,3 мкмоль, 1,0 экв.), Fe (33,1 мг, 593 мкмоль, 10 экв.) и NH_4Cl (6,34 мг, 119 мкмоль, 2,0 экв.) в EtOH (2,0 мл) перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. После завершения фильтровали смесь, разбавляли водой (6,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением *трет*-бутил-3-[2-[2-(2-аминоимидазол-1-ил)этокси]-7-

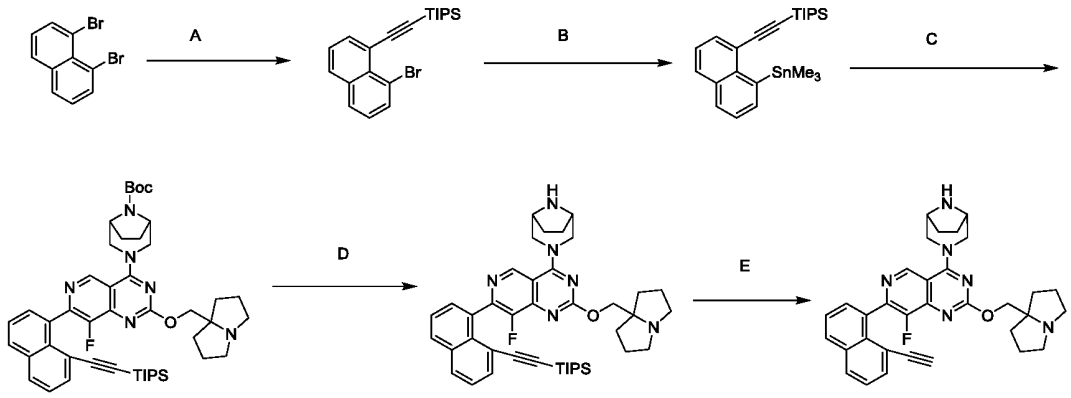
(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 645.

[0635] Стадия E. 1-[2-[7-(8-Хлор-1-нафтил)-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиэтил]имидазол-2-амин. К раствору *трет*-бутил-3-[2-[2-(2-аминоимидазол-1-ил)этокси]-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (35 мг, неочищенный) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли 2,6-лутидин (69,8 мг, 651мкмоль, 75,8 мкл) при -40 °C, перемешивали смесь при -40 °C в течение 10 минут и добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (72,4 мг, 326 мкмоль, 58,8 мкл). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 10 минут. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток, используя препаративную ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20% - 50%, 10 мин) с получением 1-[2-[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиэтил]имидазол-2-амина (6,63 мг, выход за две стадии 20%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,06 (с, 1H), 8,02 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,90 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,65-7,55 (м, 3H), 7,41 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,59 (дд, *J* = 1,6, 18,4 Гц, 2H), 4,73-4,64 (м, 2H), 4,62-4,47 (м, 4H), 4,17 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,70 (шс, 2H), 3,68-3,59 (м, 2H), 1,83 (шс, 4H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 545.

ПРИМЕР 179



4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин



[0636] Стадия A. ((8-Бромнафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан. Смесь 1,8-дибромнафталина (7 г, 24,5 ммоль, 1,0 экв.), этинил(триизопропил)силана (4,91 г, 26,9 ммоль, 6,04 мл, 1,1 экв.), CuI (466 мг, 2,45 ммоль, 0,1 экв.), PPh_3 (642 мг, 2,45 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (859 мг, 1,22 ммоль, 0,05 экв.) в ТЭА (100 мл) перемешивали при 80 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 1/0) с получением 2-(8-бром-1-нафтил)этинилтриизопропилсилана (7 г, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,87 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,82 - 7,73 (м, 3H), 7,41 - 7,34 (м, 1H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 1,19 - 1,16 (м, 21H).

[0637] Стадия B. Триизопропил-[2-(8-триметилстаннил-1-нафтил)этинил]силан. Смесь 2-(8-бром-1-нафтил)этинилтриизопропилсилана (6,5 г, 16,8 ммоль, 1,0 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (27,5 г, 83,9 ммоль, 17,4 мл, 5,0 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,94 г, 1,68 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (100 мл) перемешивали при 110 °C в течение 48 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь водой (100 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, этилацетат/петролейный эфир = 0/1) и затем повторно очищали обращенно-фазовой хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением триизопропил-[2-(8-триметилстаннил-1-нафтил)этинил]силана (0,65 г, выход 8%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,90 (дд, *J* =

1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,86 - 7,79 (м, 3H), 7,47 - 7,39 (м, 2H), 1,25 - 1,18 (м, 21H), 0,54 - 0,44 (м, 9H).

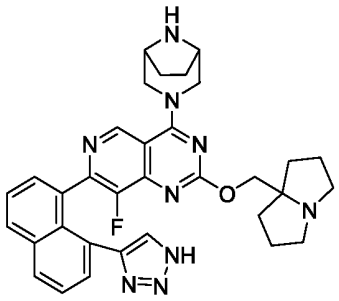
[0638] Стадия C. (1*R*,5*S*)-*трет*-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (250 мг, 469 мкмоль, 1,0 экв.), триизопропил-[2-(8-триметилстаннил-1-нафтил)этинил]силана (331 мг, 703 мкмоль, 1,5 экв.), CuI (26,8 мг, 140 мкмоль, 0,3 экв.), BINAP (58,4 мг, 93,8 мкмоль, 0,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (34,3 мг, 46,9 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (5 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 8 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, этилацетат /метанол = от 100/1 до 10/1) и дополнительно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8- ((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 805.

[0639] Стадия D. 4-((1*R*,5*S*)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин. К раствору (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, 74,5 мкмоль, 1 экв.) в ACN (500 мкл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 372 мкл). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом. Разбавляли остаток водой (2 мл) и доводили до pH ~ 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Экстрагировали смесь этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-

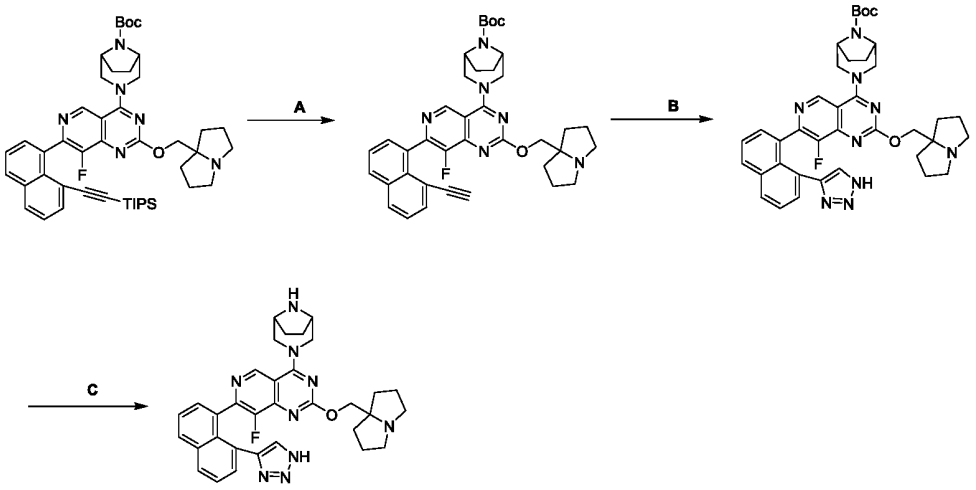
((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидина (50 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, М+1]: 705.

[0640] Стадия Е. 4-((1*R*,5*S*)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин. Смесь 4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидина (45 мг, 63,8 мкмоль, 1 экв.) и CsF (96,9 мг, 638 мкмоль, 23,5 мкл, 10 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 15 °С в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (10 мл) и промывали водой (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 28% - 58%, 10 мин). Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением 4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидина (6,17 мг, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,99 (с, 1Н), 8,03 - 7,92 (м, 2Н), 7,75 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1Н), 7,64 - 7,56 (м, 2Н), 7,46 (дд, *J* = 7,2, 8,0 Гц, 1Н), 4,73 - 4,50 (м, 2Н), 4,32 - 4,15 (м, 2Н), 3,72 - 3,53 (м, 4Н), 3,24 - 3,07 (м, 2Н), 2,72 - 2,60 (м, 2Н), 2,56 (с, 1Н), 2,21 - 2,07 (м, 2Н), 1,94 - 1,75 (м, 10Н); ЖХМС [ИЭР, М+1]: 549.

ПРИМЕР 180



7-(8-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)нафталин-1-ил)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин



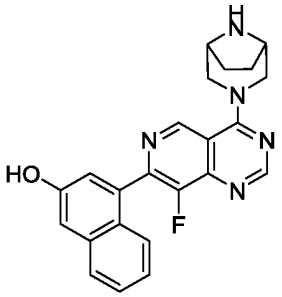
[0641] Стадия A. (1*R*,5*S*)-*трет*-Бутил-3-(7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. *трет*-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (30 мг, 37,3 мкмоль, 1,0 экв.) и CsF (28,3 мг, 186 мкмоль, 5,0 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 15 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали водой (3 × 5 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (24 мг, выход 99%) в виде желтого маслянистого вещества и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 649.

[0642] Стадия B. (1*R*,5*S*)-*трет*-Бутил-3-(7-(8-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 77,1 мкмоль, 1,0 экв.) в $CHCl_3$ (1 мл) добавляли гексафторфосфат тетракис(ацетонитрил)меди (I) (2,87 мг, 7,71 мкмоль, 0,1 экв.) и бензил-*N*-диазокарбамат (27,3 мг, 154 мкмоль, 2,0 экв.). Перемешивали смесь при 50 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18

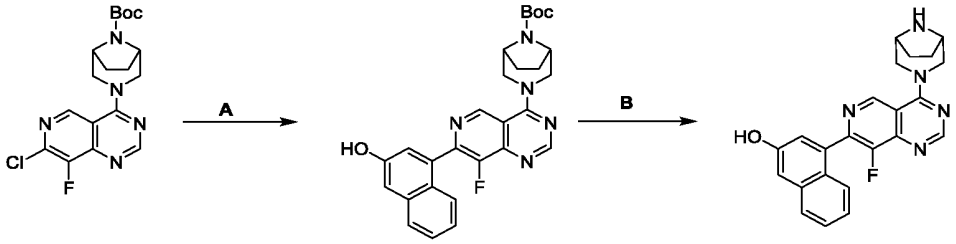
150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%ТФК)-ACN]; B%: 22%-52%, 10 мин) с получением (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-(8-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (10 мг, выход 15%, ТФК) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,97 (с, 1H), 8,10 (дд, *J* = 1,6, 7,8 Гц, 1H), 8,05 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,76 - 7,64 (м, 2H), 7,63 - 7,50 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 4,85 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,71 - 4,22 (м, 5H), 3,89 (шс, 2H), 3,83 - 3,74 (м, 1H), 3,67 - 3,54 (м, 1H), 3,19 - 3,01 (м, 2H), 2,61 - 2,46 (м, 1H), 2,41 - 2,23 (м, 3H), 2,22 - 2,08 (м, 2H), 2,06 - 1,74 (м, 6H), 1,53 (с, 9H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 692.

[0643] Стадия C. 7-(8-(1*H*-1,2,3-Триазол-4-ил)нафталин-1-ил)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин. К раствору (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-(8-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (10 мг, 12,4 мкмоль, 1,0 экв., ТФК) в ацетонитриле (100 мкл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 100 мкл). Перемешивали смесь при 10 °C в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом и разбавляли остаток ацетонитрилом (2,0 мл). Доводили смесь до pH ~ 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 12%-42%, 9 мин) с получением 7-(8-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)нафталин-1-ил)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидина (2,73 мг, выход 36%) в виде почти белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,87 (с, 1H), 8,2 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,80 - 7,63 (м, 3H), 7,53 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,95 (шс, 1H), 4,72 - 4,50 (м, 3H), 4,14 - 3,97 (м, 3H), 3,81 - 3,62 (м, 3H), 3,31 - 3,23 (м, 2H), 2,39 - 2,02 (м, 12H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 592. Анализ СЖХ: колонка: Chiralcel OD-3 50×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза A для CO_2, и фаза B для MeOH (0,05% ДЭА); градиентное элюирование: 40% MeOH (0,05% ДЭА) в CO_2; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35 C; обратное давление: 100 бар.

ПРИМЕР 181



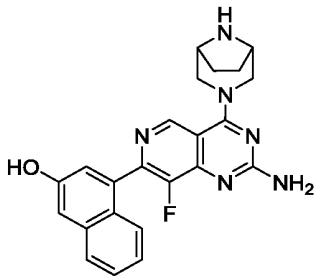
4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



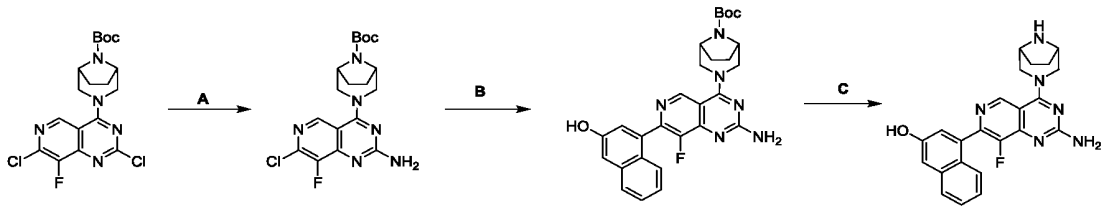
[0644] Стадия A. (1*R*,5*S*)-*трет*-Бутил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(7-хлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (200 мг, 508 мкмоль, 1,0 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (206 мг, 762 мкмоль, 1,5 экв.) и Cs_2CO_3 (414 мг, 1,27 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (58,7 мг, 50,8 мкмоль, 0,1 экв.). Перемешивали смесь при 100 °C в течение 3 часов. После завершения разбавляли смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (0,1% муравьиной кислоты) с получением (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (180 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,10 (шс, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,80 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (шд, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (дт, *J* = 0,9, 7,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J* = 2,4, 13,3 Гц, 2H), 7,24 (ддд, *J* = 1,2, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 4,63 (шд, *J* = 12,4 Гц, 2H), 4,28 (шс, 2H), 3,70 (шд, *J* = 12,4 Гц, 2H), 1,90-1,76 (м, 2H), 1,66 (шд, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 502.

[0645] Стадия B. 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол. К раствору (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (160 мг, 319 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (2 мл) по каплям добавляли HCl/диоксан (4 M, 1 мл, 12,5 экв.). Перемешивали смесь при 15 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 5% - 35%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (51,7 мг, выход 39%) в виде почти белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 9,39-9,18 (м, 1H), 8,93-8,69 (м, 1H), 7,77 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (шд, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 4,89 (шс, 2H), 4,06 (шс, 2H), 3,90 (шдд, *J* = 4,0, 13,6 Гц, 2H), 2,11-1,88 (м, 4H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 402.

ПРИМЕР 182



4-[2-амино-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил]нафталин-2-ол



[0646] Стадия A. *трет*-Бутил-3-(2-амино-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К суспензии *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,3 г, 700 мкмоль, 1,0 экв.) в *i*-PrOH (1,5 мл) по каплям добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (1,96 г, 14,0 ммоль, 2,16 мл, 20 экв.). Нагревали полученную смесь до 70 °C и перемешивали в течение 6

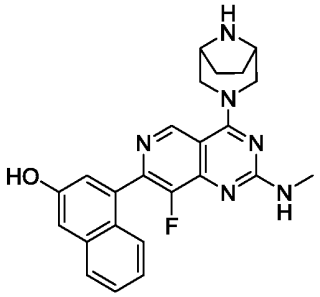
часов при 70 °C в закрытой пробирке. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил]. Собирали требуемые фракции, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали под вакуумом для удаления MeCN и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Сушили органические слои над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением *трет*-бутил-3-(2-амино-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 8,62 (с, 1H), 7,48-6,92 (м, 2H), 4,47-4,27 (м, 2H), 4,24-4,13 (м, 2H), 3,57-3,40 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 2H), 1,72-1,62 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

[0647] Стадия B. *трет*-Бутил-3-[2-амино-8-фтор-7-(3-гидрокси-1-нафтил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь *трет*-бутил-3-(2-амино-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,09 г, 220 мкмоль, 1,0 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (101 мг, 374 мкмоль, 1,7 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (25,4 мг, 22,0 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (143 мг, 440 мкмоль, 2,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,4 мл) дегазировали и затем нагревали до 100 °C в течение 7 часов в атмосфере N_2. Фильтровали смесь и разбавляли фильтрат водой (3 мл), и экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Сушили органические слои над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил]. Собирали требуемые фракции, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали под вакуумом для удаления MeCN и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Сушили органические слои над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением *трет*-бутил-3-[2-амино-8-фтор-7-(3-гидрокси-1-нафтил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (102 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 9,93 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,78 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,55-7,53 (м, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,19-7,17 (м, 1H), 4,51-4,34 (м, 2H), 4,29-4,19 (м, 2H), 3,58-3,46 (м, 2H), 3,39-3,34 (м, 2H), 1,88-1,73 (м, 4H), 1,46 (с, 9H).

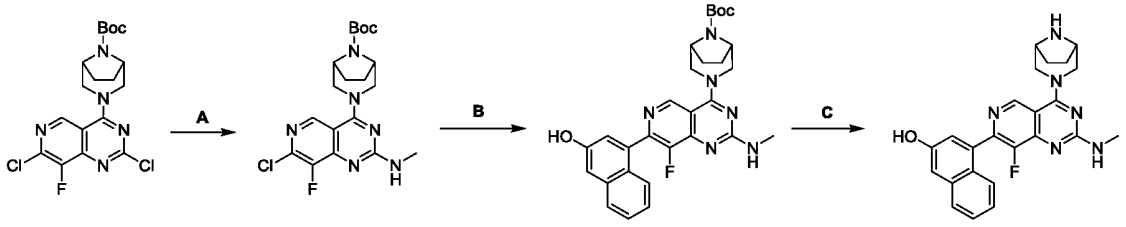
[0648] Стадия C. 4-[2-Амино-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил]нафталин-2-ол. К раствору *трет*-бутил-3-[2-амино-8-фтор-7-(3-гидрокси-1-нафтил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (97 мг, 161 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (90 мкл) добавляли ТФК (276 мг, 2,42

ммоль, 179 мкл, 15 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа и удаляли растворитель при пониженном давлении. Нейтрализовали остаток насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Сушили органические слои над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 1%-26%, 10 мин). Требуемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 4-[2-амино-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил]нафталин-2-ола (43,7 мг, выход 58%, муравьиная кислота). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 8,47 (с, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,29 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,07 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,45-4,37 (м, 2H), 4,12-4,05 (м, 2H), 3,67 (шд, *J* = 14,0 Гц, 2H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,86-1,72 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 417.

ПРИМЕР 183



4-[4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(метиламино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил]нафталин-2-ол



[0649] Стадия A. *трет*-Бутил-3-[7-хлор-8-фтор-2-(метиламино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,1 г, 233 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) добавляли метанамин (2 М в ТГФ, 1,17 мл, 10 экв.). Перемешивали смесь при 15 °C в течение 2 часов в закрытой

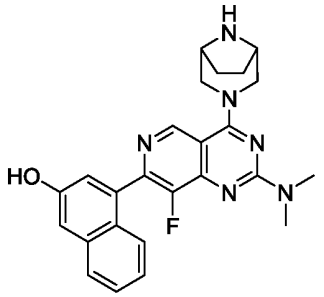
пробирке и затем удаляли растворитель при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-3-[7-хлор-8-фтор-2-(метиламино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (102 мг, выход 98%), который напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 423.

[0650] Стадия B. *трет*-Бутил-3-[8-фтор-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(метиламино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь *трет*-бутил-3-[7-хлор-8-фтор-2-(метиламино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (75,0 мг, 177 мкмоль, 1,0 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (71,9 мг, 266 мкмоль, 1,5 экв.), Cs_2CO_3 (144 мг, 443 мкмоль, 2,5 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (20,5 мг, 17,8 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (1,4 мл) и H_2O (0,14 мл) дегазировали и затем нагревали до 90 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения выливали реакционную смесь в 1 мл воды и экстрагировали этилацетатом (1 мл × 2). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) с получением *трет*-бутил-3-[8-фтор-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(метиламино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества; R_f = 0,67 (1/1 петролейный эфир/этилацетат); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 531.

[0651] Стадия C. 4-[4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(метиламино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил]нафталин-2-ол. К смеси *трет*-бутил-3-[8-фтор-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(метиламино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, 75,4 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (0,2 мл) добавляли HCl•диоксан (4,0 M, 0,4 мл, 21 экв.). Перемешивали смесь при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь в вакууме. Доводили до pH 8 насыщенным раствором Na_2CO_3. Экстрагировали водный слой смесью (этилацетат/метанол = 10/1, 1,5 мл × 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 мин). Собирали требуемые фракции и лиофилизировали с получением 4-[4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(метиламино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил]нафталин-2-ола (12,7 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,90 (с, 1H), 7,79-7,72 (м, 1H),

7,70 (шд, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 1H), 7,41-7,35 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 5,96-5,75 (м, 1H), 4,62-4,26 (м, 2H), 3,69-3,46 (м, 4H), 3,02 (шс, 3H), 1,84-1,76 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 431.

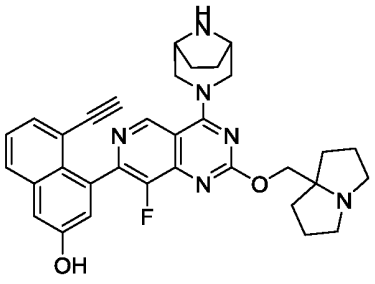
ПРИМЕР 184



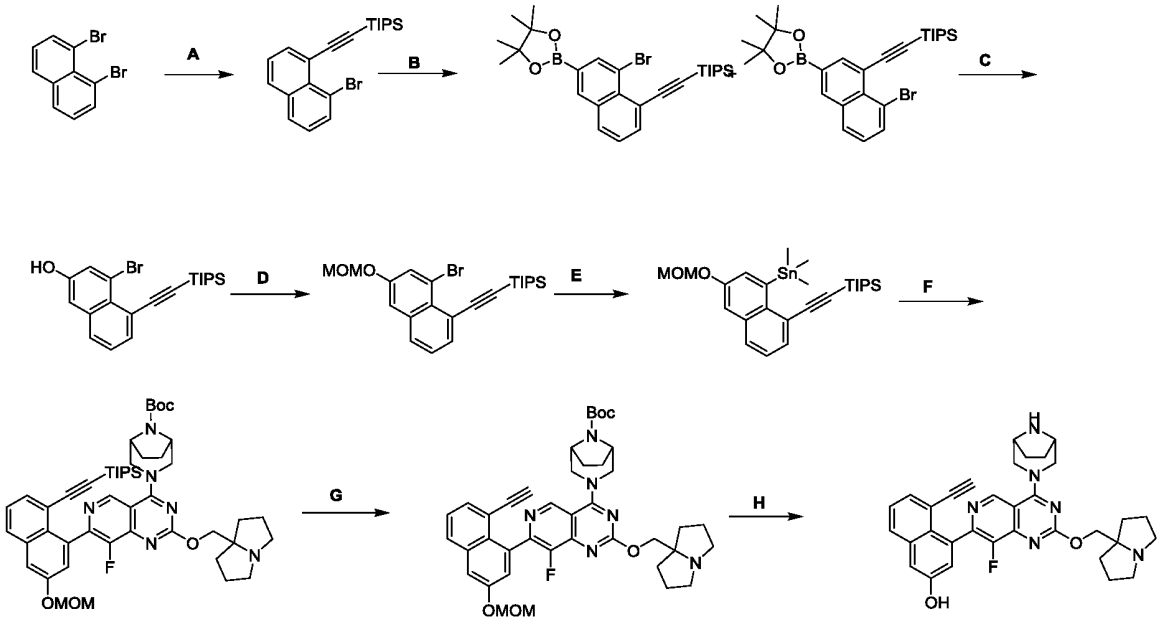
4-[4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(диметиламино)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил]нафталин-2-ол

[0652] Синтезировали в соответствии с примером 183, используя диметиламин вместо метиламина (15,0 мг, выход 24%), в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,87 (с, 1H), 7,67 (шд, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,14-7,11 (м, 1H), 4,45-4,36 (м, 2H), 3,67-3,58 (м, 2H), 3,57-3,48 (м, 2H), 3,29 (с, 6H), 1,87-1,78 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 445.

ПРИМЕР 185



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ол



[0653] Стадия A. ((8-Бромнафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан. Смесь этинил(триизопропил)силана (25,51 г, 140 ммоль, 31,4 мл, 1,0 экв.), 1,8-дибромнафталина (40 г, 140 ммоль, 1,0 экв.), CuI (2,66 г, 14,0 ммоль, 0,1 экв.), PPh_3 (3,67 г, 14,0 ммоль, 0,1 экв.) и дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (II) (4,91 г, 6,99 ммоль, 0,05 экв.) в ТЭА (650 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 80 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (800 мл) и промывали водой (3 × 500 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением бромнафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (51 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,87 - 7,85 (м, 1H), 7,80 - 7,74 (м, 3H), 7,39 - 7,37 (м, 1H), 7,26 - 7,24 (м, 1H), 1,18 - 1,15 (м, 21H).

[0654] Стадия B. ((8-Бром-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан. Смесь бромнафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (15 г, 38,7 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (12,4 г, 96,8 ммоль, 14,0 мл, 2,5 экв.), димера 1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I) (2,57 г, 3,87 ммоль, 0,1 экв.), 4-*трет*-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридина (1,25 г, 4,65 ммоль, 0,12 экв.) в ТГФ (200 мл) дегазировали в перчаточном боксе и затем перемешивали смесь при 60 °C в течение 10 часов в атмосфере N_2. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом

с получением смеси ((8-бром-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана и [8-бром-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]этинилтриизопропилсилана (20 г, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0655] Стадия C. 4-Бром-5-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ол. К раствору [8-бром-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]этинилтриизопропилсилана и [8-бром-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]этинилтриизопропилсилана (20 г, 39,0 ммоль, 1,0 экв.) в H_2O (150 мл) и ТГФ (300 мл) добавляли H_2O_2 (36,3 г, 320 ммоль, 30,8 мл, чистота 30%, 8,2 экв.) и AcOH (161 г, 2,69 моль, 154 мл, 69 экв.). Перемешивали смесь при 10 °C в течение 1 часа. После завершения гасили реакционную смесь насыщенным раствором $NaHSO_3$ (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 3/1) и дополнительно очищали обращенно-фазовой хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)]. СЖХ хроматография показала отношение пик 1 (время удерживания: 1,223 мин)/пик 2 (время удерживания: 1,429 мин) = 66/33. Разделяли остаток с помощью СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O ИПС]; B%: 25%-25%, 2,7 мин; 135 мин) с получением 4-бром-5-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ола (пик 1, 1,5 г, выход 9,54%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,73 - 7,72 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,49 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,12 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 1,20 - 1,16 (м, 21H).

[0656] Стадия D. ((8-Бром-6-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан. К раствору 4-бром-5-(2-триизопропилсилилэтинил)нафталин-2-ола (1 г, 2,48 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли DIEA (961 мг, 7,44 ммоль, 1,30 мл, 3,0 экв.) и метоксиметилхлорид (299 мг, 3,72 ммоль, 282 мкл, 1,5 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением

((8-бром-6-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (900 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,76 - 7,74 (м, 2H), 7,60 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,37 - 7,35 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 1,20 - 1,16 (м, 21H).

[0657] Стадия E. Триизопропил((6-(метоксиметокси)-8-(триметилстаннил)нафталин-1-ил)этинил)силан. Смесь 2-[8-бром-6-(метоксиметокси)-1-нафтил]этинил-триизопропил-силана (1,10 г, 2,46 ммоль, 1,0 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (4,03 г, 12,29 ммоль, 2,55 мл, 5 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (284 мг, 246 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (20 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 110 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением триизопропил((6-(метоксиметокси)-8-(триметилстаннил)нафталин-1-ил)этинил)силана (300 мг, выход 23%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,76 - 7,72 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,38 - 7,34 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 1,20 - 1,18 (м, 21H), 0,49 (с, 9H).

[0658] Стадия F. (1*R*,5*S*)-*трет*-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 281,4 мкмоль, 1,0 экв.), триизопропил((6-(метоксиметокси)-8-(триметилстаннил)нафталин-1-ил)этинил)силана (299 мг, 563 мкмоль, 2,0 экв.), CuI (16,1 мг, 84,4 мкмоль, 0,3 экв.), BINAP (35,0 мг, 56,3 мкмоль, 0,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (20,6 мг, 28,1 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (3 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-

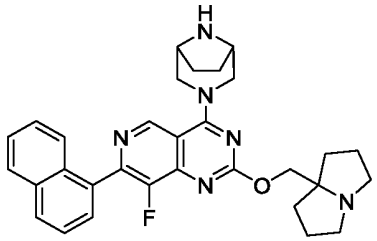
пирролизин-7а-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, выход 18,24%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 865.

[0659] Стадия G. (1*R*,5*S*)-*трет*-Бутил-3-(7-(8-этинил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50,0 мг, 57,8 мкмоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли CsF (87,8 мг, 578 мкмоль, 21,3 мкл, 10 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь этилацетатом (10 мл) и промывали водой (3 ×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (30 мг, выход 72,50%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 709.

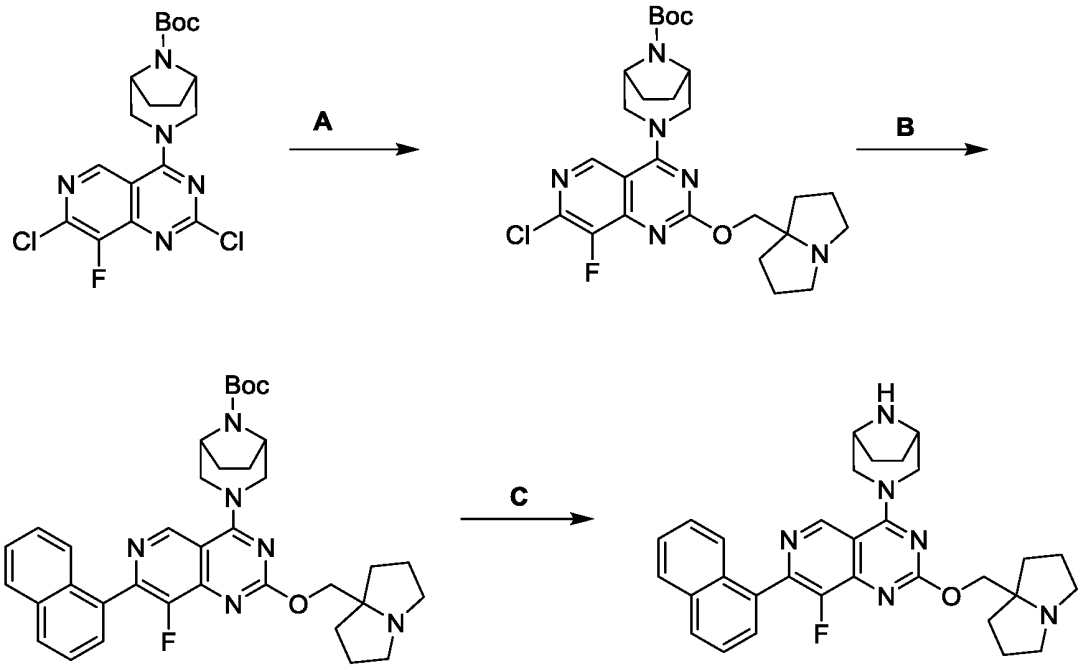
[0660] Стадия H. 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ол. Смесь (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (25,0 мг, 35,3 мкмоль, 1,0 экв.) и HCl/MeOH (4 M, 300 мкл, 34 экв.) перемешивали при 10 °C в течение 20 минут. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты-ACN]; B%: 2%-32%, 10 мин). Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ола (2,12 мг, выход 8,8%, 2 молекулы муравьиной кислоты) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,09 (с, 1H), 8,49 (шс, 2H),

7,83 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,42 - 7,34 (м, 2H), 7,16 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,72 - 4,61 (м, 4H), 4,04 (с, 2H), 3,90 (м, 2H), 3,72 - 3,68 (м, 2H), 3,26 (м, 2H), 3,04 (с, 1H), 2,33 - 1,98 (м, 12H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 565.

ПРИМЕР 186



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0661] Стадия A. *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 700 мкмоль, 1,0 экв.) и (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (247 мг, 1,75 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане (6 мл) добавляли DIEA (272 мг, 2,10 ммоль, 366 мкл, 3,0 экв.). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 12 часов. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (6 мл) и

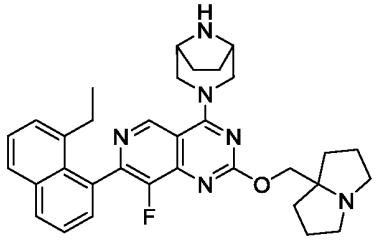
водой (6 мл) и затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл), и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (7 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (245 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 533.

[0662] Стадия B. *трет*-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (215 мг, 403 мкмоль, 1,0 экв.), 1-нафтилбороновой кислоты (208 мг, 1,21 ммоль, 3,0 экв.) и Cs_2CO_3 (394 мг, 1,21 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (46,6 мг, 40,3 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (6 мл) и водой (7 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (8 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (281 мг, выход 82%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 625.

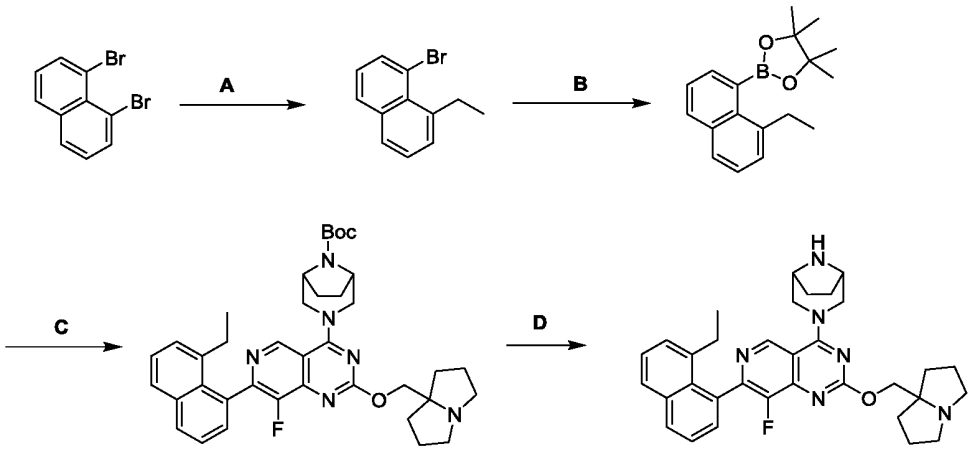
[0663] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 175 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 3 мл, 68 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Затем доводили значение pH до 9 насыщенным раствором Na_2CO_3 и промывали смесь метанолом (2 × 6 мл), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Дважды очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 30% - 60%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (22,5 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,10 (с, 1H),

7,95 (дд, *J* = 7,6, 18,0 Гц, 2H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,68 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,55-7,42 (м, 2H), 4,61 (шд, *J* = 11,2 Гц, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,72-3,60 (м, 4H), 3,18-3,07 (м, 2H), 2,71-2,60 (м, 2H), 2,17-2,07 (м, 2H), 1,92-1,81 (м, 8H), 1,73-1,64 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 263, 525.

ПРИМЕР 187



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0664] Стадия A. 1-Бром-8-этил-нафталин. К смеси 1,8-дибромнафталина (10 г, 34,9 ммоль, 1,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1,79 г, 2,45 ммоль, 0,07 экв.) в ТГФ (75 мл) добавляли $ZnEt_2$ (1 M, 17,5 мл, 0,5 экв.) при -78 °C и перемешивали смесь при 20 °C в течение 12 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении. Растирали неочищенный продукт с петролейным эфиром (50 мл) при 25 °C в течение 20 минут, затем фильтровали и промывали петролейным эфиром (20 мл). Концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении. Неочищенный

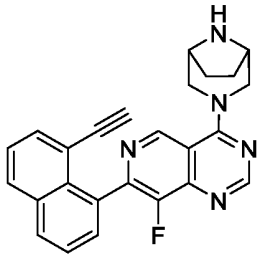
продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением 1-бром-8-этилнафталина (3,3 г, выход 38%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,70 (дд, *J* = 2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,65 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,58 (дд, *J* = 2,4, 7,2 Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,12-7,04 (м, 1H), 3,44 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,23 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

[0665] Стадия B. 2-(8-Этил-1-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 1-бром-8-этилнафталина (600 мг, 2,55 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколато)дибора (1,62 г, 6,38 ммоль, 2,5 экв.), KOAc (1,50 г, 15,3 ммоль, 6,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (187 мг, 255 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМФА (12 мл) перемешивали при 80 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Разбавляли смесь этилацетатом (20 мл), водой (20 мл) и разделяли. Органический слой промывали водой (3 × 15 мл) и насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 1/0) с получением 2-(8-этил-1-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (450 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-*d*) δ = 7,88 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,76-7,61 (м, 2H), 7,48-7,37 (м, 3H), 3,24 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,46 (с, 12H), 1,39 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

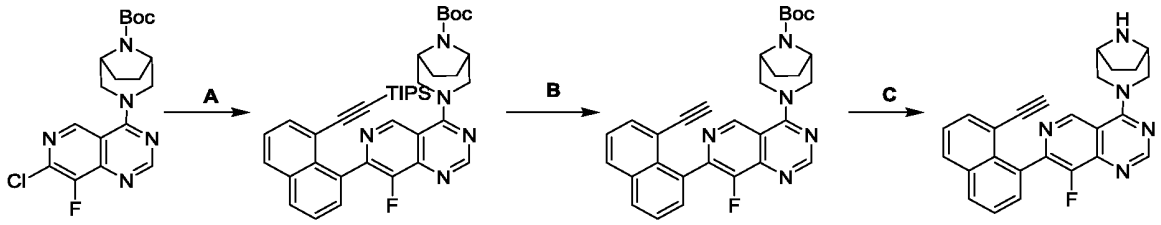
[0666] Стадия C. *трет*-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (200 мг, 375 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(8-этил-1-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (265 мг, 938 мкмоль, 2,5 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (43,4 мг, 37,5 мкмоль, 0,1 экв.), Cs_2CO_3 (367 мг, 1,13 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (5,0 мл) и H_2O (1,0 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2 и затем перемешивали смесь при 90 °C в течение 10 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1) и дополнительно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 15%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 653.

[0667] Стадия D. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (45 мг, 68,9 мкмоль, 1 экв.) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1,0 мл) при 0 °C, перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. Концентрировали смесь и разбавляли водой (1,0 мл). Доводили pH смеси до ~ 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном (3 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X bridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 28%-58%, 10 мин). Собирали требуемую фракцию и концентрировали под вакуумом для удаления ацетонитрила. Лиофилизировали смесь с получением указанного в заголовке соединения (15,2 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-*d*) δ = 8,99 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,54-7,41 (м, 3H), 7,36 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,65 (шд, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,52 (шд, *J* = 11,6 Гц, 1H), 4,23-4,16 (м, 2H), 3,72-3,56 (м, 4H), 3,15-3,06 (м, 2H), 2,69-2,60 (м, 2H), 2,49-2,33 (м, 2H), 2,14-2,08 (м, 2H), 1,94-1,81 (м, 8H), 1,72-1,63 (м, 2H), 0,96 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 553.

ПРИМЕР 188



4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин



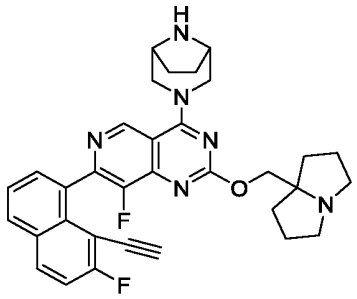
[0668] Стадия A. *трет*-Бутил-3-[8-фтор-7-[8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (200 мг, 508 мкмоль, 1,0 экв.), триизопропил((8-(триметилстаннил)нафталин-1-ил)этинил)силана (359 мг, 762 мкмоль, 1,5 экв.), CuI (29,0 мг, 152 мкмоль, 0,30 экв.) и BINAP (63,2 мг, 102 мкмоль, 0,20 экв.) в толуоле (4 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (37,2 мг, 50,8 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 95 °C в течение 14 часов. После завершения фильтровали смесь. Затем разбавляли смесь этилацетатом (8 мл) и водой (10 мл) и затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (1 × 8 мл), а органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (Al_2O_3, петролейный эфир: этилацетат = 3/1 - 0/1) и обращенно-фазовой хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением *трет*-бутил-3-[8-фтор-7-[8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (167 мг, выход 49%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 666.

[0669] Стадия B. *трет*-Бутил-3-[7-(8-этинил-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси *трет*-бутил-3-[8-фтор-7-[8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (130 мг, 195 мкмоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли CsF (297 мг, 1,95 ммоль, 72,0 мкл, 10 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения напрямую очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением *трет*-бутил-3-[7-(8-этинил-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70 мг, выход 69%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 510.

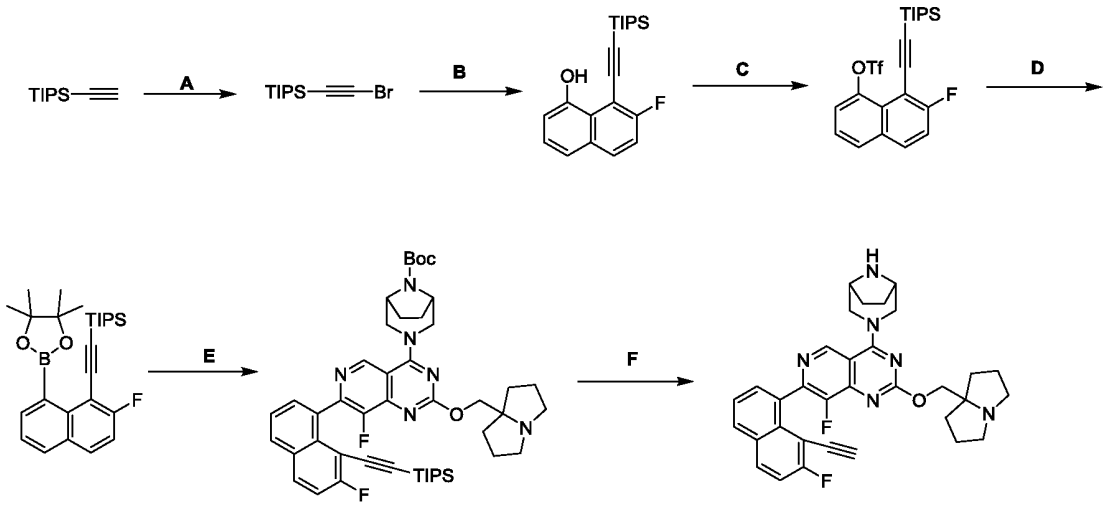
[0670] Стадия C. 4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин. К раствору *трет*-бутил-3-[7-(8-этинил-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70 мг, 137 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 2 мл, 58 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Доводили pH до 9 насыщенным раствором Na_2CO_3

и экстрагировали смесь этилацетатом (10 мл). Концентрировали органический слой под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 18% - 48%, 10 мин) с получением 4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидина (35,7 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,12 (с, 1H), 8,81-8,77 (м, 1H), 8,04-7,95 (м, 2H), 7,77 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,48 (дд, *J* = 7,2, 8,0 Гц, 1H), 4,69-4,56 (м, 2H), 3,73-3,63 (м, 4H), 2,49 (с, 1H), 1,86-1,72 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 410.

ПРИМЕР 189



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0671] Стадия A. (Бромэтинил)триизопропилсилан. К раствору этинилтриизопропилсилана (1,00 г, 5,48 ммоль, 1,23 мл, 1,00 экв.) в ацетоне (30,0 мл) добавляли NBS (1,13 г, 6,36 ммоль, 1,16 экв.), затем нитрат серебра (93,1 мг, 548 мкмоль, 0,10 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 12 часов. Затем выливали смесь в лед. После

таяния льда экстрагировали водный слой петролейным эфиром (3 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (бромэтинил)триизопропилсилана (1,20 г, выход 84%) в виде коричневого маслянистого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,25-0,83 (м, 21H).

[0672] Стадия B. 7-Фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)нафталин-1-ол. К раствору (бромэтинил)триизопропилсилана (445 мг, 1,70 ммоль, 1,20 экв.) а 7-фторнафталин-1-ола (230 мг, 1,42 ммоль, 1,00 экв.) в ДХЭ (4,00 мл) добавляли карбонат калия (196 мг, 1,42 ммоль, 1,00 экв.), ацетат натрия (23,3 мг, 284 мкмоль, 0,20 экв.) и димер дихлор(п-цимол)рутения (II) (217 мг, 355 мкмоль, 0,25 экв.). Перемешивали смесь при 40 °C в течение 12 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25 °C и фильтровали, и концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением 7-фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)нафталин-1-ола (450 мг, выход 93%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, 2M+1]: 685,1.

[0673] Стадия C. [7-Фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]трифторметансульфонат. К раствору 7-фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)нафталин-1-ола (450 мг, 1,31 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляли DIEA (509 мг, 3,94 ммоль, 687 мкл, 3,00 экв.) и трифторметансульфоновый ангидрид (556 мг, 1,97 ммоль, 325 мкл, 1,50 экв.) при -40 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа. Очищали смесь колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 100/1) с получением [7-фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]трифторметансульфоната (560 мг, выход 90%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (дд, *J* =5,6, 9,2 Гц, 1H), 8,19 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 1,22-1,10 (м, 21H).

[0674] Стадия D. 2-[2-Фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]этинилтриизопропилсилан. К раствору [7-фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]трифторметансульфоната (250 мг, 527 мкмоль, 1,00 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (200 мг, 790 мкмоль, 1,50 экв.) в диоксане (6,00 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (38,5 мг, 52,7 мкмоль, 0,10 экв.) и сухой ацетат калия (103 мг, 1,05 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали

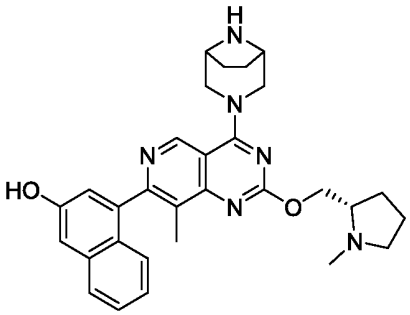
смесь при 110 °C в течение 12 часов в атмосфере азота. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией методом препаративной ТСХ (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 100/1) с получением 2-[2-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]этинилтриизопропилсилана (80,0 мг, неочищенный) в виде красного твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,07 (дд, *J* =6,0, 9,2 Гц, 1H), 8,04 (дд, *J* =1,2, 8,2 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* =6,4 Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,52 (дд, *J* =1,6, 6,8 Гц, 1H), 1,34 (с, 12H), 1,24-1,21 (м, 2H), 1,14-1,09 (м, 19H).

[0675] Стадия E. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (94,2 мг, 177 мкмоль, 1,00 экв.) и 2-[2-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]этинилтриизопропилсилана (80,0 мг, 177 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (0,80 мл) и воде (0,10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (20,4 мг, 17,7 мкмоль, 0,10 экв.), бифторид калия (13,8 мг, 177 мкмоль, 5,83 мкл, 1,00 экв.) и карбонат цезия (173 мг, 530 мкмоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 6 часов. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток препаративной ТСХ (SiO_2, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (25,0 мг, выход 17%) в виде красного твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 823,3.

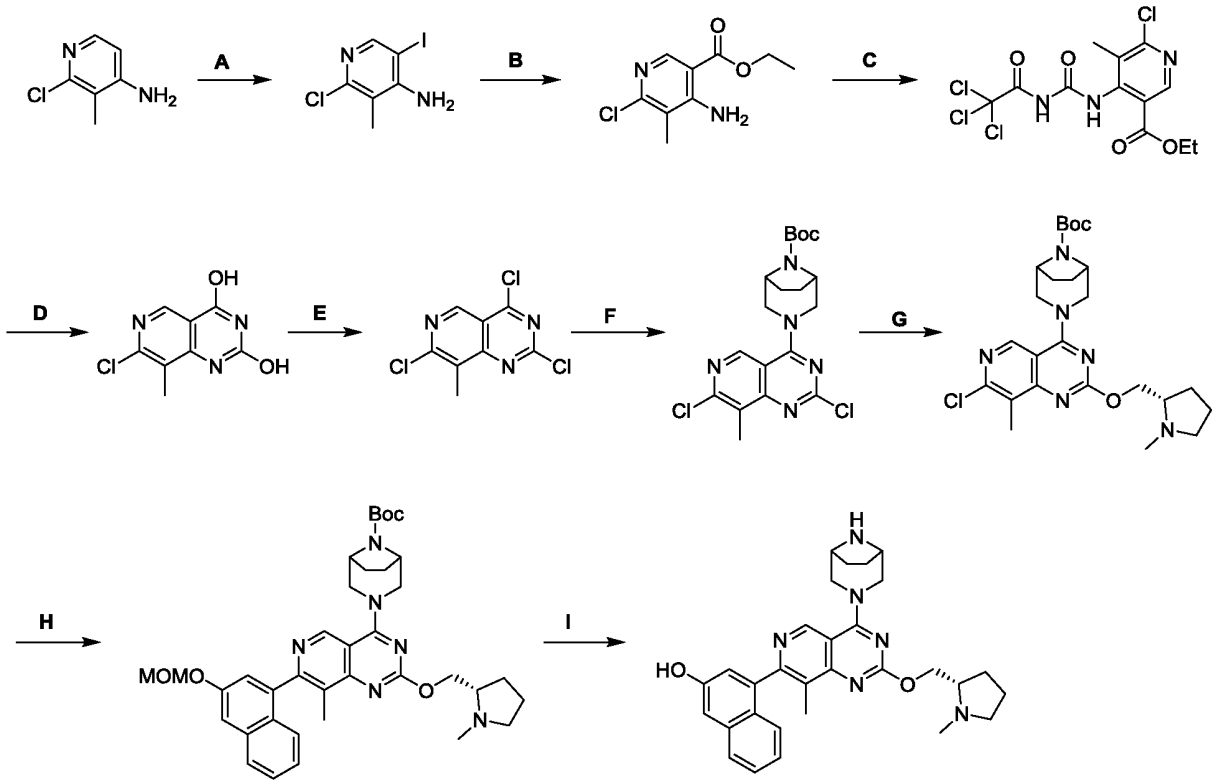
[0676] Стадия F. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (25,0 мг, 30,3 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФА (0,50 мл) добавляли фторид цезия (36,9 мг, 243 мкмоль, 8,96 мкл, 8,00 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Выливали остаток в воду (1,00 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 3 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (2 × 3 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем растворяли

остаток в ацетонитриле (0,50 мл) и добавляли HCl•диоксан (0,50 мл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Полученную смесь доводили до pH ~ 8 гидроксидом аммония (1,00 мл) и растворяли в ДМФА (1,00 мл). Очищали смесь препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия, колонка: Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 28%-58%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (6,00 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,98 (с, 1H), 7,99-7,92 (м, 2H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,34 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,70-4,51 (м, 2H), 4,28-4,16 (м, 2H), 3,68 (шд, *J* =4,4 Гц, 3H), 3,61 (шд, *J* =12,8 Гц, 1H), 3,20-3,07 (м, 2H), 2,84 (с, 1H), 2,72-2,58 (м, 2H), 2,20-2,07 (м, 2H), 1,93-1,80 (м, 8H), 1,68-1,64 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 567,2.

ПРИМЕР 190



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



[0677] Стадия A. 2-Хлор-5-иод-3-метилпиридин-4-амин. К раствору 2-хлор-3-метилпиридин-4-амина (1,00 г, 7,01 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (25,0 мл) добавляли N-иодсукцинимид (1,89 г, 8,42 ммоль, 1,20 экв.). Перемешивали смесь при 70 °C в течение 12 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 1:1) с получением 2-хлор-5-иод-3-метилпиридин-4-амина (760 мг, 2,83 ммоль, выход 40%). Коричневое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,17 (с, 1H), 6,25 (шс, 2H), 2,56 (с, 3H).

[0678] Стадия B. Этил-4-амино-6-хлор-5-метилникотинат. К раствору 2-хлор-5-иод-3-метилпиридин-4-амина (710 мг, 2,64 ммоль, 1,00 экв.) в этиловом спирте (25,0 мл) добавляли триэтиламин (5,16 г, 51,0 ммоль, 7,10 мл, 19,3 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (186 мг, 264 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота. Суспензию несколько раз дегазировали под вакуумом и продували монооксидом углерода. Перемешивали смесь в атмосфере монооксида углерода (15,0 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 80 °C в течение 15 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный

эфир:этилацетат = от 5:1 до 2:1) с получением этил-4-амино-6-хлор-5-метилникотината (453 мг, 2,11 ммоль, выход 80%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,44 (с, 1H), 4,31 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,32 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[0679] Стадия C. Этил-6-хлор-5-метил-4-(3-(2,2,2-трифторацетил)уреидо)никотинат. К раствору этил-4-амино-6-хлор-5-метилникотината (450 мг, 2,10 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляли 2,2,2-трифторацетилизоцианат (474 мг, 2,52 ммоль, 298 мкл, 1,20 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Растирали остаток с метил-трет-бутиловым эфиром (10,0 мл) с получением этил-6-хлор-5-метил-4-(3-(2,2,2-трифторацетил)уреидо)никотината (1,00 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 403,9.

[0680] Стадия D. 7-Хлор-8-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диол. К раствору этил-6-хлор-5-метил-4-(3-(2,2,2-трифторацетил)уреидо)никотината (1,00 г, 2,48 ммоль, 1,00 экв.) в метиловом спирте (20,0 мл) добавляли аммиак (3,1 М, 800 мкл, 1,00 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением 7-хлор-8-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (1,05 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

[0681] Стадия E. 2,4,7-Трихлор-8-метилпиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору 7-хлор-8-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (900 мг, 4,25 ммоль, 1,00 экв.) в оксихлориде фосфора (16,5 г, 108 ммоль, 10,0 мл, 25,3 экв.) добавляли диизопропилэтиламин (1,10 г, 8,51 ммоль, 1,48 мл, 2,00 экв.). Перемешивали смесь при 120 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 1:1) с получением 2,4,7-трихлор-8-метилпиридо[4,3-d]пиримидина (400 мг, 1,60 ммоль, выход 38%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,35 (с, 1H), 2,79 (с, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 247,8.

[0682] Стадия F. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(2,7-дихлор-8-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 2,4,7-трихлор-8-метилпиридо[4,3-d]пиримидина (300 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (312 мг, 2,41 ммоль, 420 мкл, 2,00 экв.), трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (256 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) и молекулярные сита 4А (300 мг). Перемешивали смесь при -78 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали

реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 2:1) с получением (1R,5S)-трет-бутил-3-(2,7-дихлор-8-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (448 мг, 1,06 ммоль, выход 87%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (с, 1H), 4,44 (шд, *J* = 11,6 Гц, 2H), 4,37-4,22 (м, 2H), 3,70-3,52 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,92-1,81 (м, 2H), 1,60 (шд, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H).

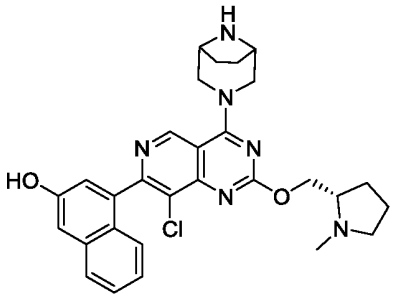
[0683] Стадия G. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-хлор-8-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(2,7-дихлор-8-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (290 мг, 683 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (442 мг, 3,42 ммоль, 595 мкл, 5,00 экв.) и [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (394 мг, 3,42 ммоль, 406 мкл, 5,00 экв.). Перемешивали смесь при 100 °C в течение 12 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ТСХ (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 0:1) с получением (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (130 мг, 249 мкмоль, выход 36%, чистота 96%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 503,0.

[0684] Стадия H. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-8-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (110 мг, 219 мкмоль, 1,00 экв.), 2-[3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (229 мг, 437 мкмоль, 2,00 экв.), карбоната калия (60,4 мг, 437 мкмоль, 2,00 экв.), бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (14,3 мг, 21,9 мкмоль, 0,10 экв.) в диметилформамиде (2,00 мл) 3 раза дегазировали и продували азотом. Перемешивали смесь при 120 °C в течение 12 часов в атмосфере азота. Разбавляли реакционную смесь водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10,0 мл), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ТСХ (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 0:1) с

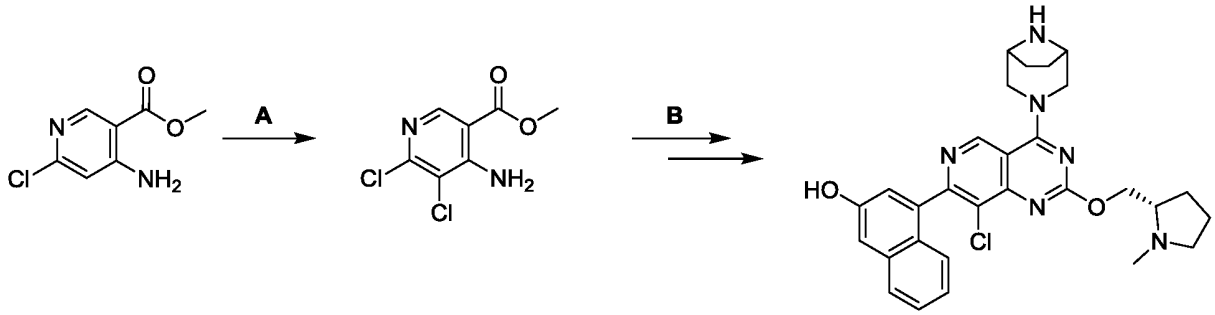
получением (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-8-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (35,0 мг, 48,8 мкмоль, выход 22%, чистота 91%) в виде коричневого маслянистого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 655,2.

[0685] Стадия I. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-8-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (15,0 мг, 20,9 мкмоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (0,50 мл) добавляли HCl•диоксан (4,00 М, 0,50 мл, 95,6 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (условия с HCl и условия с ТФК) с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (5,29 мг, 8,17 мкмоль, выход 39%, чистота 96%, ТФК) в виде желтого смолистого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,11 (шс, 1H), 9,51-9,46 (м, 1H), 9,27 (с, 2H), 7,81 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 1H), 7,27 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,06 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,81-4,75 (м, 1H), 4,74-4,63 (м, 3H), 4,21 (шс, 2H), 3,92-3,84 (м, 3H), 3,17-3,12 (м, 1H), 2,97 (шс, 3H), 2,91-2,75 (м, 1H), 2,37-2,25 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,15-1,88 (м, 8H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 511,1.

ПРИМЕР 191



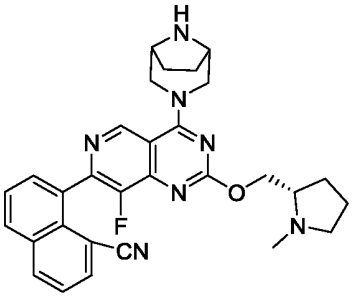
4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-хлор-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



[0686] Стадия A. Метил-4-амино-5,6-дихлорникотинат. К раствору метил-4-амино-6-хлор-пиридин-3-карбоксилата (100 мг, 536 мкмоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (1,00 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (286 мг, 2,14 ммоль, 4,00 экв.). Перемешивали смесь при 50 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, 317 мкмоль, выход 59%). Белое твердое вещество; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ 8,64 (с, 1H), 3,94 (с, 3H).

[0687] Стадия B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-хлор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол. Синтезировали в соответствии с примером 190, стадии B-I, используя метил-4-амино-5,6-дихлорникотинат вместо этил-4-амино-6-хлор-5-метилникотината, с получением указанного в заголовке соединения (16,1 мг, 24,5 мкмоль, выход 33%, чистота 98,4%, ТФК) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,30 (с, 1H), 7,79 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,09 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,84-4,76 (м, 1H), 4,73-4,65 (м, 3H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,91 (шд, J = 13,6 Гц, 2H), 3,89-3,84 (м, 1H), 3,70-3,62 (м, 1H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,96 (шс, 3H), 2,30-2,23 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,99-1,82 (м, 6H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 531,3.

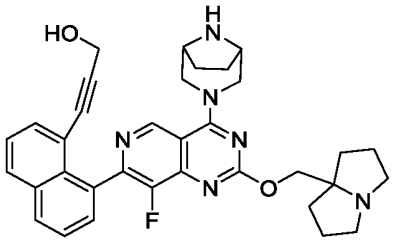
ПРИМЕР 192



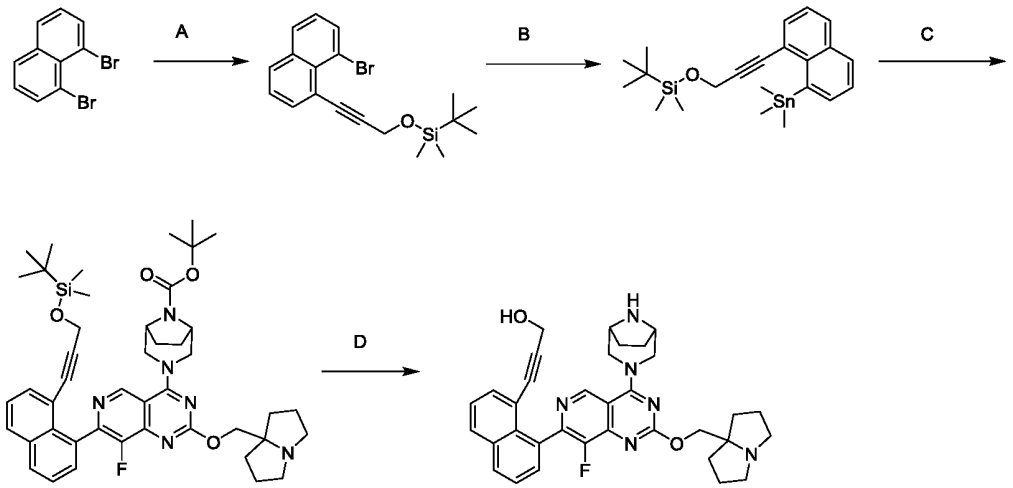
4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0688] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя S-пролинол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и используя 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрил вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (15 мг, 36%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 524,3 (M+H).

ПРИМЕР 193



3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)проп-2-ин-1-ол



[0689] Стадия A. ((3-(8-Бромнафталин-1-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан. К смеси 1,8-дибромнафталина (7,5 г, 26 ммоль), иодида меди (I) (0,50 г, 2,6 ммоль), трифенилфосфина (0,69 г, 2,6 ммоль) и трет-бутилдиметил-(2-пропинилокси)силана (5,4 г, 31 ммоль) добавляли триэтиламин (50 мл) и продували реакционную смесь Ar в течение 10 минут, затем добавляли транс-дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II) (0,92 г, 1,3 ммоль) и иодид меди (I) (0,50 г, 2,6 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 80 °C в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество трет-бутилдиметил-(2-пропинилокси)силана (3 г) и перемешивали реакционную смесь еще 3 часа. Выливали реакционную смесь в воду и экстрагировали МТБЭ. Разделяли слои. Органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией, используя гексаны в качестве элюента, с получением продукта с примесями. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ, используя 50-->100% смесь ACN/вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве модификатора, с получением ((3-(8-бромнафталин-1-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (1,0 г, 2,7 ммоль, выход 10%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,80 (м, 4H), 7,40 (м, 1H), 7,26 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 0,96 (с, 9H), 0,20 (с, 6H) м.д.

[0690] Стадия B. трет-Бутилдиметил-((3-(8-(триметилстаннил)нафталин-1-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)силан. К раствору ((3-(8-бромнафталин-1-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (1,0 г, 2,7 ммоль) в ТГФ (30 мл), охлажденному до -78 °C, в атмосфере Ar добавляли бутиллитий (1,2 мл, 2,9 ммоль) и выдерживали реакционную смесь при -78 °C в течение 30 минут, затем добавляли хлортриметилстаннан (0,58 г, 2,9 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в

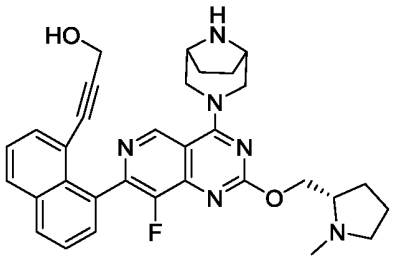
течение 4 часов. Выливали реакционную смесь в воду и экстрагировали МТБЭ. Разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя смесь от 80 до 100% ACN/вода с 0,2% муравьиной кислоты в качестве элюента, с получением требуемого продукта (0,74 г, 60%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,81 (м, 4H), 7,42 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 0,96 (с, 9H), 0,44 (с, 9H), 0,20 (с, 6H) м.д.

[0691] Стадия C. трет-Бутил-3-(7-(8-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси иодида меди (I) (0,011 г, 0,056 ммоль), BINAP (0,023 г, 0,038 ммоль), аддукта $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,015 г, 0,019 ммоль), трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,10 г, 0,19 ммоль) и трет-бутилдиметил-((3-(8-(триметилстаннил)нафталин-1-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)силана (0,22 г, 0,49 ммоль) в колбе для микроволнового реактора добавляли толуол (2 мл) и продували суспензию Ar в течение 10 минут. Закрывали реакционную смесь и нагревали до 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь напрямую загружали в колонку и элюировали 1:1 смесью ДХМ/EtOAc, затем от 0 до 10% смесью MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH в качестве модификатора, с получением 3-(7-(8-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (чистота 70%; 0,050 г, 0,063 ммоль, выход 34%).

[0692] Стадия D. 3-(8-(4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)проп-2-ин-1-ол. К раствору трет-бутил-3-(7-(8-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,050 г, 0,063 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали полученный материал на системе Gilson, элюируя от 0 до 95% смесью ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Фракции, содержащие продукт, объединяли и разделяли между EtOAc и насыщенным раствором бикарбоната.

Разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением 3-(8-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)проп-2-ин-1-ола (0,004 г, 0,0069 ммоль, выход 11%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 579,3 (M+H).

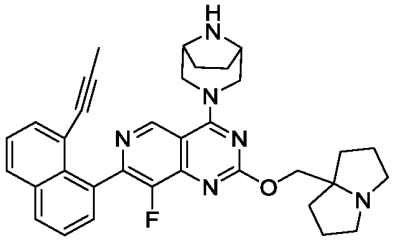
ПРИМЕР 194



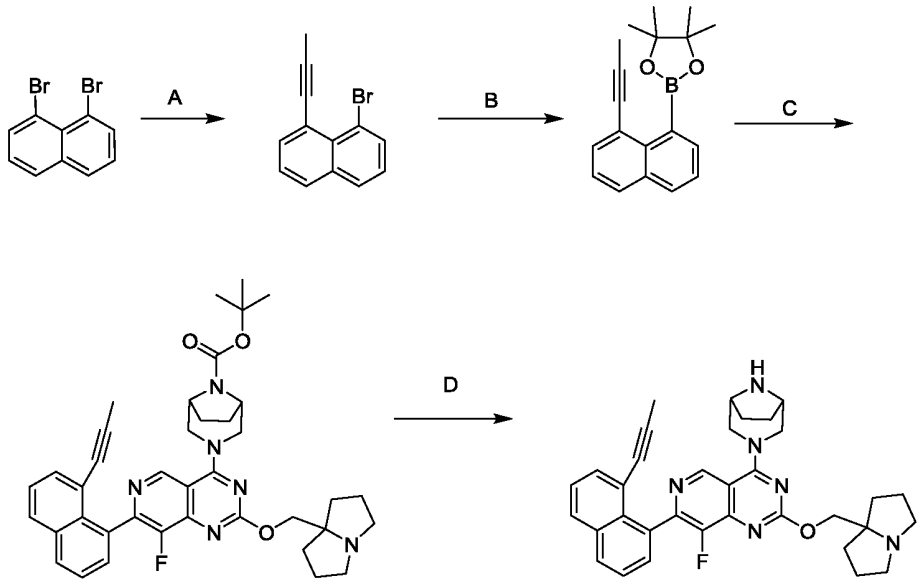
3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)проп-2-ин-1-ол

[0693] Синтезировали в соответствии с примером 193, используя трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением указанного в заголовке соединения (11,4 мг, 31%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 553,3 (M+H).

ПРИМЕР 195



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-(проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0694] Стадия A. 1-Бром-8-(проп-1-ин-1-ил)нафталин. К раствору 1,8-дибромнафталина (2,0 г, 7,0 ммоль) в ДМСО (40 мл) добавляли бут-2-иновую кислоту (0,71 г, 8,4 ммоль), 1,4-бис(дифенилфосфанил)бутан, (0,30 г, 0,70 ммоль), 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин (3,2 г, 21 ммоль) и транс-дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II) (0,25 г, 0,35 ммоль) и продували реакционную смесь Ar в течение 10 минут, и нагревали до 100 ºC в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между МТБЭ и водой, и разделяли слои. Органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией, используя от 0 до 50% смесь ДХМ/гексан в качестве элюента, с получением 1-бром-8-(проп-1-ин-1-ил)нафталина (0,40 г, 1,6 ммоль, выход 23%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,83 (дд, *J* = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,75 (м, 3H), 7,38 (дд, *J* = 8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,23 (т, *J* = 7,43 Гц, 1H), 2,15 (с, 3H) м.д.

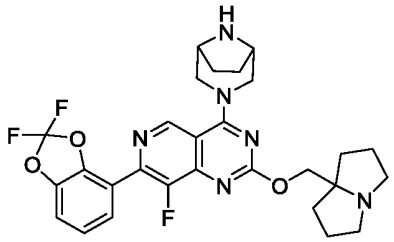
[0695] Стадия B: 4,4,5,5-Тетраметил-2-(8-(проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 1-бром-8-(проп-1-ин-1-ил)нафталина (0,39 г, 1,6 ммоль) в ТГФ (15 мл), охлажденному до -78 °C, добавляли бутиллитий (0,70 мл, 1,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при -78 °C в течение 20 минут, затем добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,30 г, 1,6 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение 1 часа. Разделяли реакционную смесь между водой и МТБЭ и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в

вакууме. Очищали материал хроматографией, используя от 0 до 50% смесь ДХМ/гексан в качестве элюента, с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,30 г, 1,0 ммоль, выход 65%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,82 (дд, *J* = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,72 (м, 3H), 7,43 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 2,2 (с, 3H), 1,44 (с, 12H) м.д.

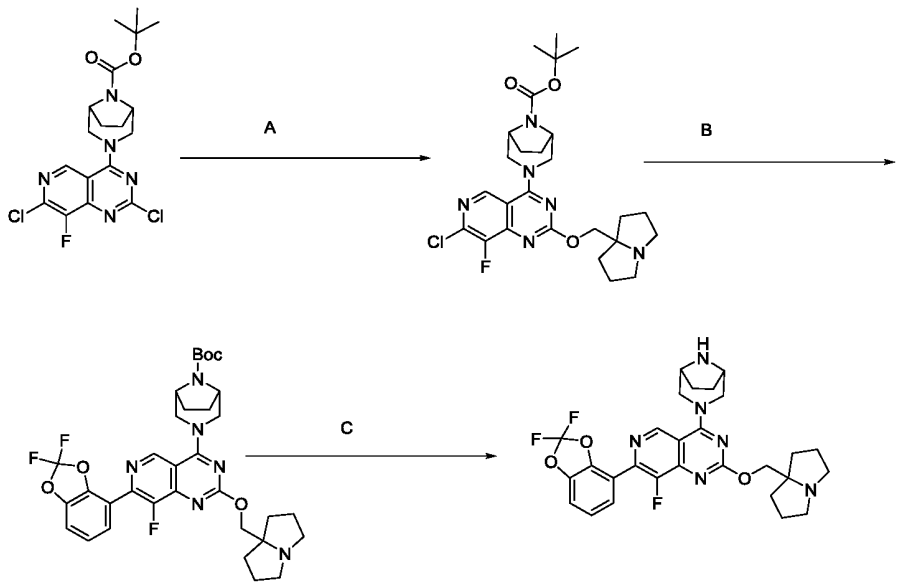
[0696] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-(проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К суспензии трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,070 г, 0,13 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,12 г, 0,39 ммоль) в диоксанах (2 мл) добавляли K_2CO_3 (2 М, 0,26 мл, 0,53 ммоль) и продували реакционную смесь Ar в течение 10 минут, затем добавляли RuPhos Pd G3 (40 мг). Нагревали реакционную смесь до 90 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь напрямую очищали колоночной хроматографией, элюируя 1:1 смесью ДХМ/EtOAc, затем от 0 до 10% смесью MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH в качестве модификатора, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-(проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,10 г, 0,15 ммоль, выход 115%).

[0697] Стадия D. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-(проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-(проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,050 г, 0,0754 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали полученный материал препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ на системе Gilson, элюируя от 5 до 95% смесью ACN/вода с 0,2% ТФК в качестве модификатора. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и разделяли между EtOAc и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-(проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (0,0113 г, 0,0201 ммоль, выход 26,6%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 563,3 (M+H).

ПРИМЕР 196



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0698] Стадия A: трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1 г, 2,33 ммоль) и 1,4-диоксана (23,3 мл) обрабатывали (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанолом (0,5 г, 3,5 ммоль) и карбонатом цезия (2,28 г, 7 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при 95 °C в течение ночи. Разбавляли смесь водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрат очищали хроматографией, элюируя 0%-10% смесью ДХМ:MeOH (2% NH_4OH в качестве модификатора), с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

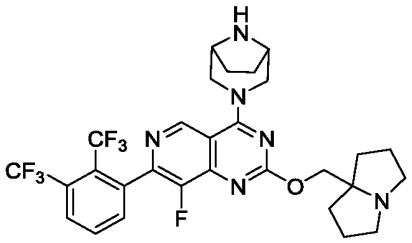
диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,592 г, 1,11 ммоль, выход 47,6%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 533,3 (M+H).

[0699] Стадия B: трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. 2,2-Дифторбензо[1,3]диоксол-4-бороновую кислоту (114 мг, 0,563 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (100 мг, 0,188 ммоль) и карбонат калия (2 М водный) (0,281 мл, 0,563 ммоль) в диоксане (1,9 мл) смешивали в реакторе для работы под давлением, оснащенном мешалкой. Продували смесь аргоном в течение 15 минут и добавляли RuPhos Palladacycle 3 поколения (62,8 мг, 0,075 ммоль). Реакционную смесь сразу закрывали и перемешивали при 90 °C в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разбавляли смесь водой и EtOAc. Разделяли слои. Водный слой 3x экстрагировали EtOAc и сушили объединенные органические экстракты над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (от 0% до 15% MeOH/ДХМ в 2% NH_4OH) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (85 мг, 0,13 ммоль, выход 69,2%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 655,3 (M+H).

[0700] Стадия C: 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (85 мг, 0,13 ммоль) растворяли в ДХМ (1,3 мл) и обрабатывали ТФК (0,05 мл, 0,65 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ (Gilson, от 5 до 95% ACN с 0,1% ТФК в качестве модификатора). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и разделяли между ДХМ и 1 М раствором NaOH, и разделяли слои. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-8-фтор-2-

((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (55,2 мг, 0,1 ммоль, выход 76,7%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 555,3 (M+H).

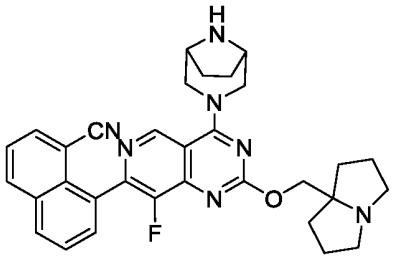
ПРИМЕР 197



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,3-бис(трифторметил)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0701] Синтезировали в соответствии с примером 196, используя (2,3-бис(трифторметил)фенил)бороновую кислоту вместо 2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-4-бороновой кислоты на стадии B, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2,3-бис(трифторметил)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (39,3 мг, 0,06 ммоль, выход 29,5%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 611,2 (M+H).

ПРИМЕР 198

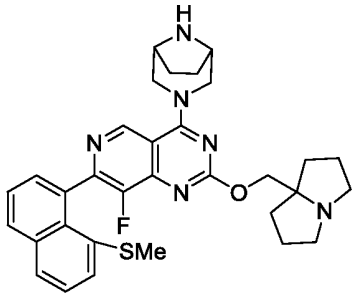


8-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-1-нафтонитрил

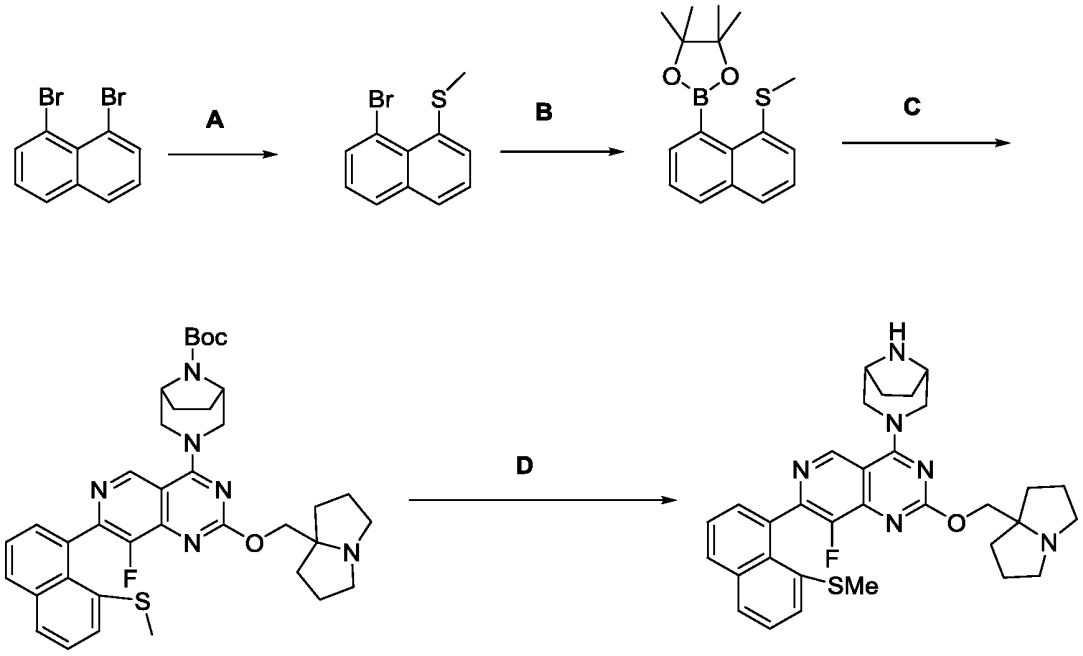
[0702] Синтезировали в соответствии с примером 196, используя 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрил вместо 2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-4-бороновой кислоты и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) вместо RuPhos Palladacycle 3 поколения на стадии B, с получением 8-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-

фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-1-нафтонитрила (10,8 мг, 0,02 ммоль, выход 42,6%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 550,3 (M+H).

ПРИМЕР 199



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-(метилтио)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0703] Стадия A. (8-Бромнафталин-1-ил)(метил)сульфан. К перемешанному раствору 1,8-дибромнафталина (500 мг, 1,75 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл), охлажденному до -78 °C, в атмосфере N_2 по каплям добавляли бутиллитий (0,77 мл, 1,9 ммоль) и перемешивали раствор при -78 ºC в течение 30 минут. По каплям добавляли диметилдисульфид (0,17 мл, 1,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь, нагревая

до 0 °C. В реакционную смесь одной порцией добавляли раствор гексафторфосфата тетракис(ацетонитрил)меди (I) (749 мг, 2,01 ммоль) в смеси 1:1 вода-ТГФ (10 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Фильтровали реакционную смесь через целит и промывали целит МТБЭ (2*5 мл). Концентрировали фильтрат в атмосфере N_2 до ~5 мл и разделяли между водой (5 мл) и гексаном (20 мл). Разделяли слои. Водную фазу промывали водой и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (по 5 мл каждого), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя гексан в качестве элюента, с получением (8-бромнафталин-1-ил)(метил)сульфана (328 мг, 74%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,82 (дд, *J* = 7,4, 1,2 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J* = 8,2, 1,1 Гц, 1H), 7,61 (дд, *J* = 6,6, 2,8 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,24 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H) м.д.

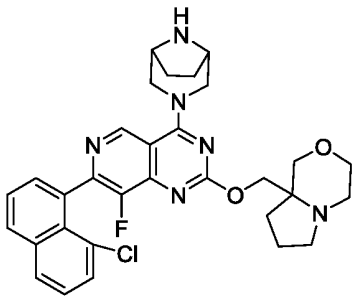
[0704] Стадия B. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(8-(метилтио)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан. К перемешанному раствору (8-бромнафталин-1-ил)(метил)сульфана (200 мг, 0,79 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл), охлажденному до -78 °C, в атмосфере N_2 по каплям добавляли бутиллитий (0,35 мл, 0,87 ммоль) и перемешивали раствор при -78 ºC в течение 30 минут. По каплям добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (176 мг, 0,95 ммоль) и перемешивали реакционную смесь, нагревая до 0 °C. Гасили реакцию 0,5 М раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и экстрагировали смесь МТБЭ (20 мл). Разделяли слои. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя от 5 до 10% смесь EtOAc/гексан в качестве элюента, с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(метилтио)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (188 мг, 79%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,83 (дд, *J* = 8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,62 (дд, *J* = 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,48 (дд, *J* = 8,1, 6,9 Гц, 1H), 7,41 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,45 (с, 12H) м.д.

[0705] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-(метилтио)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,094 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(метилтио)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (42 мг, 0,14 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (11 мг, 0,0094 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 2 М Na_2CO_3 (0,14 мл, 0,28 ммоль) и дегазировали смесь. Закрывали смесь и перемешивали при 60 °C в течение ночи и затем

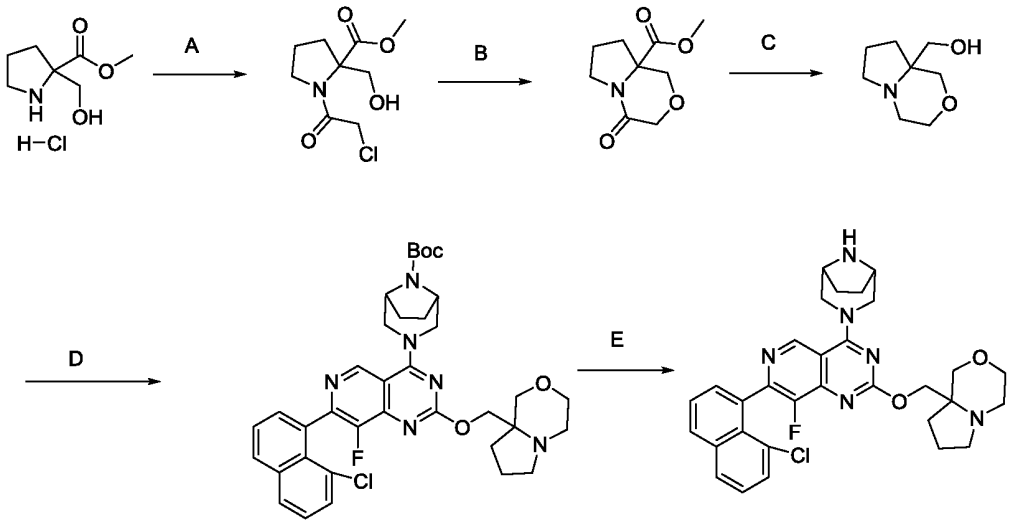
при 90 °C в течение 4 часов. Охлаждали смесь и разделяли между водой (5 мл) и EtOAc (10 мл). Разделяли слои. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Остаток суспендировали в смеси MeOH-H_2O 1:1 с ~1% ТФК (2 мл) и разделяли, и экстрагировали остаточное маслянистое вещество смесью MeOH-H_2O 1:1 с ~1% ТФК (1 мл). Объединенную водную фазу фильтровали и хроматографировали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя 5-95% смесь MeCN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Самую чистую фракцию переводили в форму свободного основания и экстрагировали ДХМ (2x10 мл). Органическую фазу сушили над Na_2CO_3, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-(метилтио)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (4,0 мг, 6,3%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 671,3 [M+H].

[0706] Стадия D. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-(метилтио)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Синтезировали в соответствии с примером 1, стадия G снятия защиты, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-(метилтио)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-(метилтио)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (3,28 мг, 96%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 571,3 [M+H].

ПРИМЕР 200



8a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин



[0707] Стадия A. Метил-1-(2-хлорацетил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-2-карбоксилат. В смесь гидрохлорида метил-2-(гидроксиметил)пирролидин-2-карбоксилата (978 мг, 5,00 ммоль) и дихлорметана (50 мл) добавляли триэтиламин (1,74 мл, 12,5 ммоль) и перемешивали реакционную смесь до растворения кристаллов. Охлаждали смесь до 0 °C и по каплям добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,44 мл, 5,5 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 часов и затем кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Выпаривали смесь в вакууме и очищали остаток хроматографией на силикагеле, используя от 4 до 20% смесь MeOH/ДХМ в качестве элюента, с получением метил-1-(2-хлорацетил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-2-карбоксилата. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 236,1 [M+H].

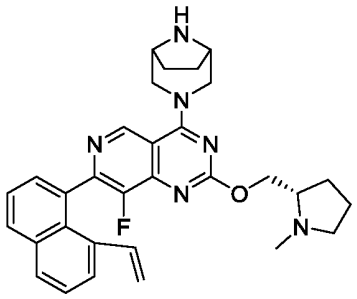
[0708] Стадия B. Метил-4-оксотетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-8a(6H)-карбоксилат. К перемешанному раствору метил-1-(2-хлорацетил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-2-карбоксилата (830 мг, 3,52 ммоль) в 2-метилпропан-2-оле (18 мл) несколькими порциями добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (0,44 г, 3,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли воду и EtOAc (по 5 мл каждого). Концентрировали органический слой в вакууме и фильтровали водный слой. Выпаривали фильтрат в атмосфере N_2, подкисляли с помощью H_3PO_4 до pH 2, насыщали NaCl и экстрагировали 10% смесью MeOH/ДХМ (3*20 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, выпаривали в вакууме и хроматографировали на силикагеле, используя от 60 до 100% смесь EtOAc/гексан в качестве элюента, с получением метил-4-оксотетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-8a(6H)-карбоксилата (528 мг, 75%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 200,2 [M+H].

[0709] Стадия C. (Тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-8a(6H)-ил)метанол. Раствор метил-4-оксотетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-8a(6H)-карбоксилата (528 мг, 2,65 ммоль) в диэтиловом эфире по каплям добавляли в перемешанную и кипящую с обратным холодильником смесь $LiAlH_4$ (402 мг, 10,6 ммоль) и диэтилового эфира (53 мл) в атмосфере N_2. Перемешивали реакционную смесь при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов, затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Гасили реакцию, используя H_2O и NaOH, и фильтровали полученную суспензию. Водный слой насыщали KOH и разделяли слои. Эфирный слой сушили над KOH, фильтровали и концентрировали в атмосфере N_2. Растворяли неочищенный материал в метаноле (5 мл) и добавляли дигидроксипалладий на углероде (20%, 372 мг). Дегазировали реакционную смесь и перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 часов. Фильтровали суспензию через целит, концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, используя от 4 до 8% смесь MeOH/ДХМ с 10% NH_4OH в качестве добавки, с получением (тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-8a(6H)-ил)метанола (0,15 г, 36%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 158,2 [M+H].

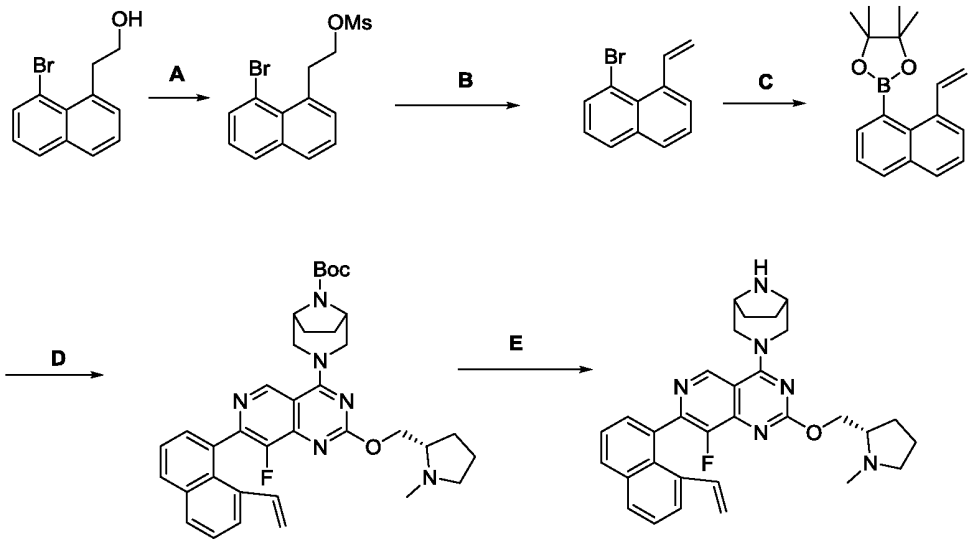
[0710] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-8a(6H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя (тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-8a(6H)-ил)метанол вместо (*S*)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-8a(6H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (37 мг, 61%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 675,3 [M+H].

[0711] Стадия E. 8a-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин. Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия I снятия защиты, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-8a(6H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, с получением 8a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазина (22 мг, 71%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 575,2 [M+H].

ПРИМЕР 201



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-винилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0712] Стадия A. 2-(8-Бромнафталин-1-ил)этилметансульфонат. Перемешанный раствор неочищенного 2-(8-бромнафталин-1-ил)этан-1-ола (0,18 г, 0,72 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,19 мл, 1,1 ммоль) в дихлорметане (5 мл) охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,067 мл, 0,87 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение 2 часов и разделяли между смесью гексан/EtOAc (1:1, 15 мл) и 0,5 M раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Полученный материал растворяли в МТБЭ (2 мл), фильтровали и выпаривали в атмосфере N_2 с получением неочищенного продукта (0,22 г, 93%).

[0713] Стадия B. 1-Бром-8-винилнафталин. В раствор 2-(8-бромнафталин-1-ил)этилметансульфоната (1,19 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл), охлажденный до -10

°C, в атмосфере N_2 несколькими порциями добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (0,34 г, 3 ммоль). Нагревали раствор до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Разделяли реакционную смесь между водой (20 мл) и гексаном (30 мл) и разделяли слои. Органический слой промывали водой, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором (по 5 мл каждого), сушили над Na_2CO_3, выпаривали в вакууме и хроматографировали на силикагеле, используя гексан в качестве элюента, с получением 1-бром-8-винилнафталина в виде бесцветного маслянистого вещества (0,25 г, 90%).

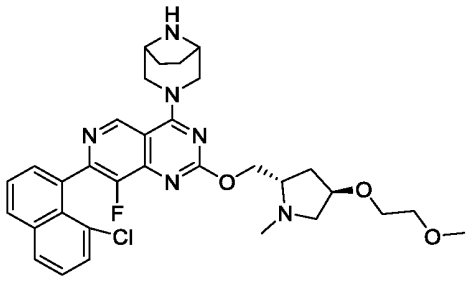
[0714] Стадия C. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(8-винилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан. Синтезировали способом получения промежуточного соединения 1, используя 1-бром-8-винилнафталин вместо 1-бром-8-хлорнафталина, с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-винилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (108 мг, 90%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,85 (дд, *J* = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J* = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 6,6, 1,4 Гц, 1H),7,56 (ддд, *J* = 7,0, 1,3, 0,7 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 5,77 (дд, *J* = 17,2, 1,4 Гц, 1H), 5,38 (дд, *J* = 10,3, 1,5 Гц, 1H), 1,43 (с, 12H) м.д.

[0715] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-винилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Синтезировали в соответствии с примером 1, стадия A, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (синтезировали в соответствии с примером 3, стадии A-G, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-винилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан в качестве участников реакции сочетания, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-винилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (7 мг, 11%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 625,3 [M+H].

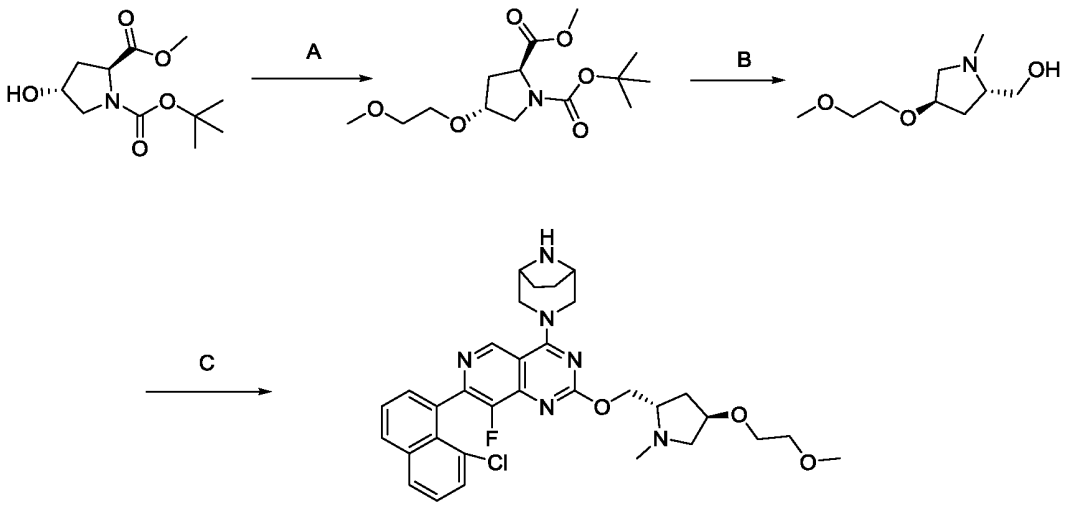
[0716] Стадия E. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-винилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин. Синтезировали в соответствии с примером 1, стадия G, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-винилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-3-(7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-

d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением указанного в заголовке соединения (1,8 мг, 30%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 525,3 [M+H].

ПРИМЕР 202



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(2-метоксиэтокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



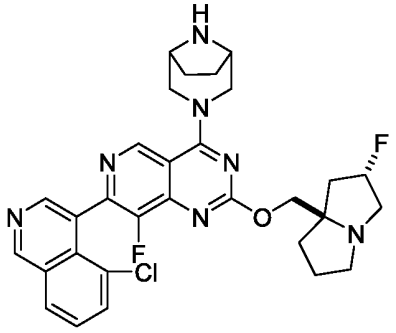
[0717] Стадия A. 1-(трет-Бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат. К раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,0 г, 4,1 ммоль) в ДМФА (20 мл) в атмосфере N_2 при комнатной температуре по частям добавляли гидрид натрия (196 мг, 60%, 4,89 ммоль). После прекращения выделения газа (30 мин) добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (575 мкл, 6,12 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 часов. Добавляли еще 300 мкл 1-бром-2-метоксиэтана и продолжали перемешивание в течение 16 часов. Разделяли смесь между водой (100 мл) и EtOAc (50 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (6 x 30 мл) и насыщенным солевым

раствором (30 мл), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией, элюируя 0-25% смесью (20% MeOH/ДХМ)/ДХМ, с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (0,29 г, 0,97 ммоль, выход 24,0%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 304,1 (M+H).

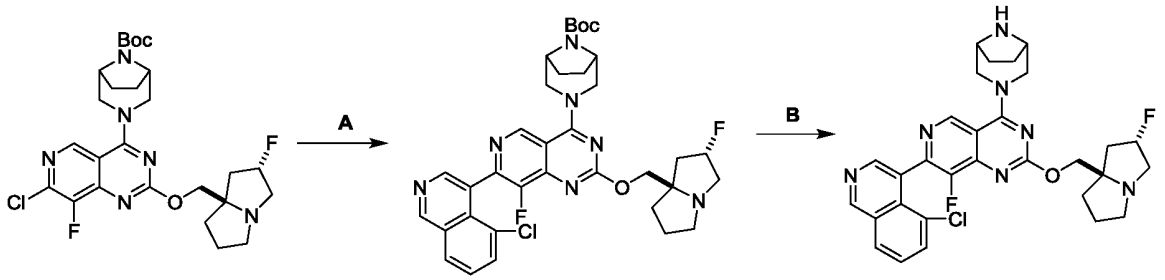
[0718] Стадия B. ((2S,4R)-4-(2-метоксиэтокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метанол. К раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (295 мг, 0,97 ммоль) в ТГФ (10 мл) в атмосфере N_2 при 0 °C по каплям добавляли раствор алюмогидрида лития (2,92 мл, 1 M, 2,92 ммоль) в течение 10 минут. Перемешивали смесь в течение 30 минут, нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 часов, затем охлаждали до 0 °C и гасили, добавляя по каплям 0,5 мл насыщенного раствора сульфата натрия. После перемешивания в течение 1 часа фильтровали смесь через слой целита. Сушили фильтрат над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением ((2S,4R)-4-(2-метоксиэтокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метанола (0,15 г, 0,80 ммоль, выход 83%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 190,1 (M+H).

[0719] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(2-метоксиэтокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Синтезировали в соответствии с примером 29, используя ((2S,4R)-4-(2-метоксиэтокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо (S)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(2-метоксиэтокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (12,7 мг, 0,02 ммоль, выход 74%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 607,3 (M+H).

ПРИМЕР 203



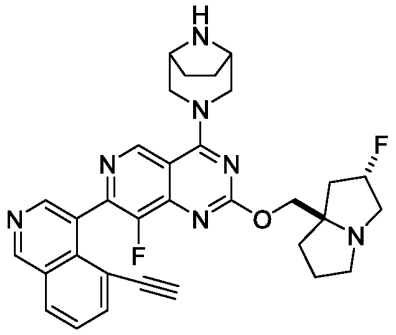
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



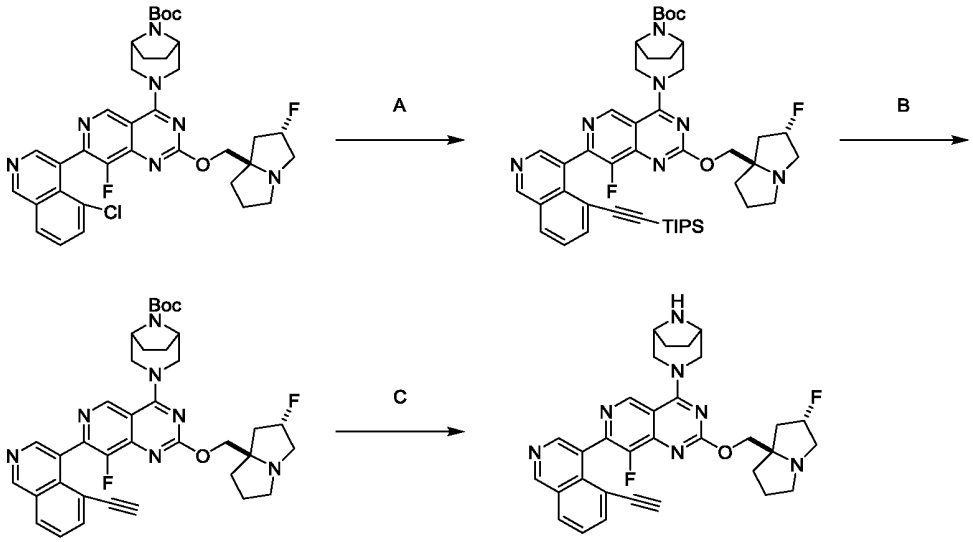
[0720] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Синтезировали в соответствии с примером 33, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 0,133 ммоль, 73%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 679,2 (M+H).

[0721] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (33 мг, 0,049 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли HCl (1 мл, 4 н в диоксане). Перемешивали смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Собирали продукт вакуумной фильтрацией и сушили в вакууме с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина в форме дигидрохлоридной соли (16 мг, 0,025 ммоль, 51%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 578,2 (M+H).

ПРИМЕР 204



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-этинилизохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



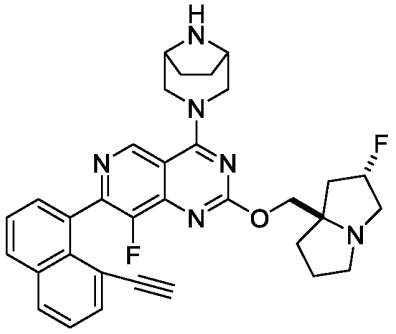
[0722] Стадия A: Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-((триизопропилсилил)этинил)изохинолин-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (49 мг, 0,072 ммоль) в CH_3CN (1,5 мл) добавляли дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (21 мг, 0,044 ммоль), карбонат цезия (47 мг, 0,145 ммоль), дихлорид бис(ацетонитрил)палладия (II) (4 мг, 0,015 ммоль) и триизопропилсилилацетилен (81 мкл, 0,361 ммоль). После очистки посредством пропускания аргона нагревали колбу до 85 °C в течение 2,5 часа. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-50% смесью (20%

MeOH/CH_2Cl_2)/CH_2Cl_2, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-((триизопропилсилил)этинил)изохинолин-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (28 мг, 0,034 ммоль, 47%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 825,2 (M+H).

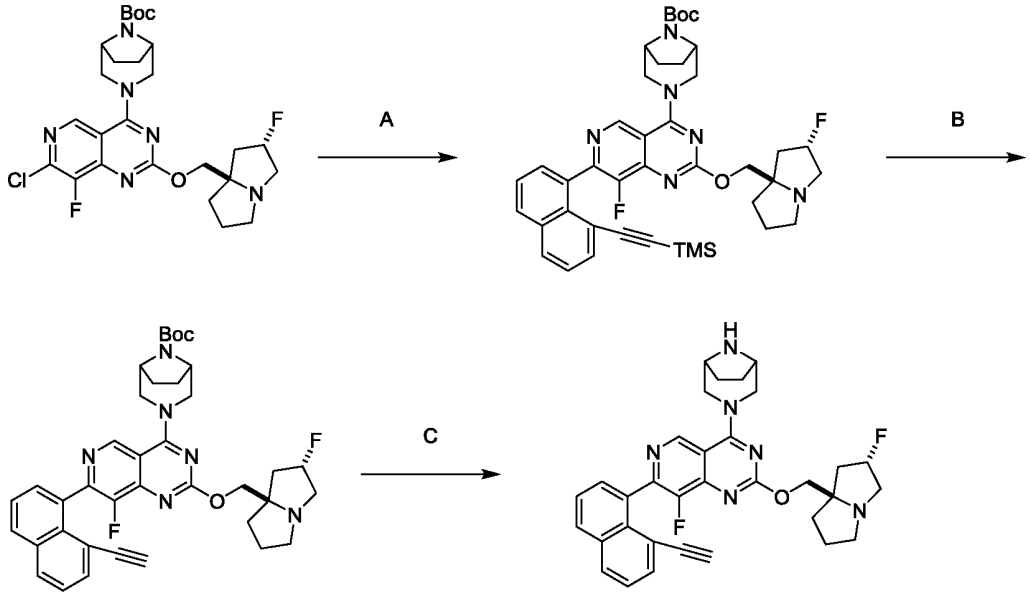
[0723] Стадия B. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-этинилизохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-((триизопропилсилил)этинил)изохинолин-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилаат (28 мг, 0,034 ммоль) в ТГФ (0,7 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (0,175 мл, 0,175 ммоль, 1 М в ТГФ). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут и затем суспендировали между EtOAc и водой и разделяли слои. Водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-этинилизохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (23 мг, 0,034 ммоль, >99%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 668,3 (M+H).

[0724] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-этинилизохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Синтезировали в соответствии с примером 203, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-этинилизохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-этинилизохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина в форме дигидрохлоридной соли (1,8 мг, 0,003 ммоль, 8%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 568,2 (M+H).

ПРИМЕР 205



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



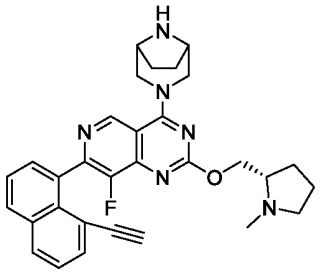
[0725] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-((триметилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Колбу, содержащую трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (75 мг, 0,14 ммоль) и триметил-((8-(триметилстаннил)нафталин-1-ил)этинил)силан (79 мг, 0,2 ммоль) в толуоле (500 мкл), продували аргоном. Добавляли иодид меди (I) (8 мг, 0,04 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (31 мг, 0,027 ммоль) и продували суспензию аргоном в течение 5 минут. Закрывали колбу и нагревали до 100 °C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество триметил-((8-(триметилстаннил)нафталин-1-ил)этинил)силана (79 мг, 0,20 ммоль), иодида меди (I) (8

мг, 0,041 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (31 мг, 0,027 ммоль). После перемешивания в течение 3,5 часа при 100 °C охлаждали реакционную смесь и разбавляли этилацетатом (5 мл). Органический слой промывали водой, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-50% смесью (20% MeOH/CH_2Cl_2)/CH_2Cl_2, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-((триметилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (27 мг, 0,037 ммоль, 27%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 740,3 (M+H).

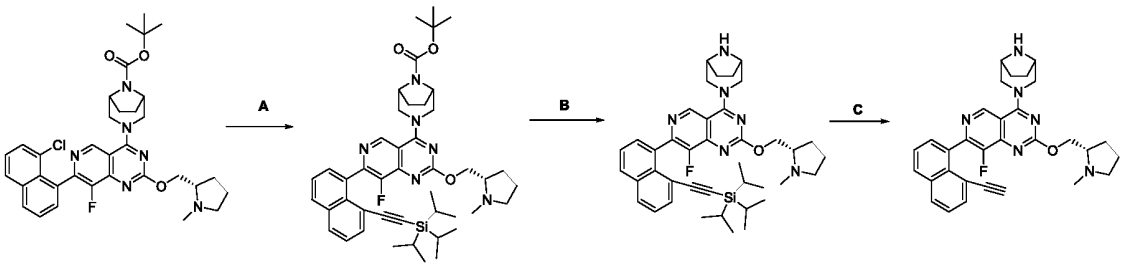
[0726] Стадия B. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Синтезировали в соответствии с примером 204, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-((триметилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-((триизопропилсилил)этинил)изохинолин-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (26 мг, 0,039 ммоль, >99%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 667,3 (M+H).

[0727] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Синтезировали в соответствии с примером 204, стадия C, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина в форме дигидрохлоридной соли (3,9 мг, 0,006 ммоль, 45%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 567,3 (M+H).

ПРИМЕР 206



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

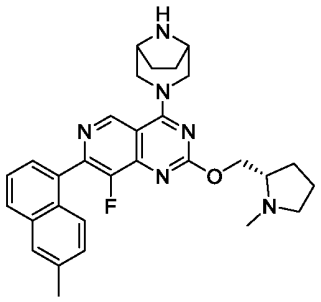


[0728] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу, содержащую трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (синтезировали в соответствии с примером 132, 33 мг, 0,042 ммоль, чистота 80%), дихлорбис(ацетонитрил)палладий (II) (2,2 мг, 0,0083 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2,4,6-триизопропилбифенил (11,9 мг, 0,025 ммоль) и карбонат цезия (27 мг, 0,083 ммоль), в атмосфере N_2 добавляли ацетонитрил (0,80 мл), затем триизопропилсилилацетилен (47 мкл, 0,21 ммоль). Закрывали колбу и нагревали при 85 °C в течение 2,5 часа. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли и подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.), и экстрагировали EtOAc. EtOAc экстракт промывали водой, насыщенным солевым раствором и сушили (Na_2SO_4). Полученный раствор концентрировали с получением требуемого продукта (23 мг, 0,030 ммоль, выход 71%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 779,5 (M+H).

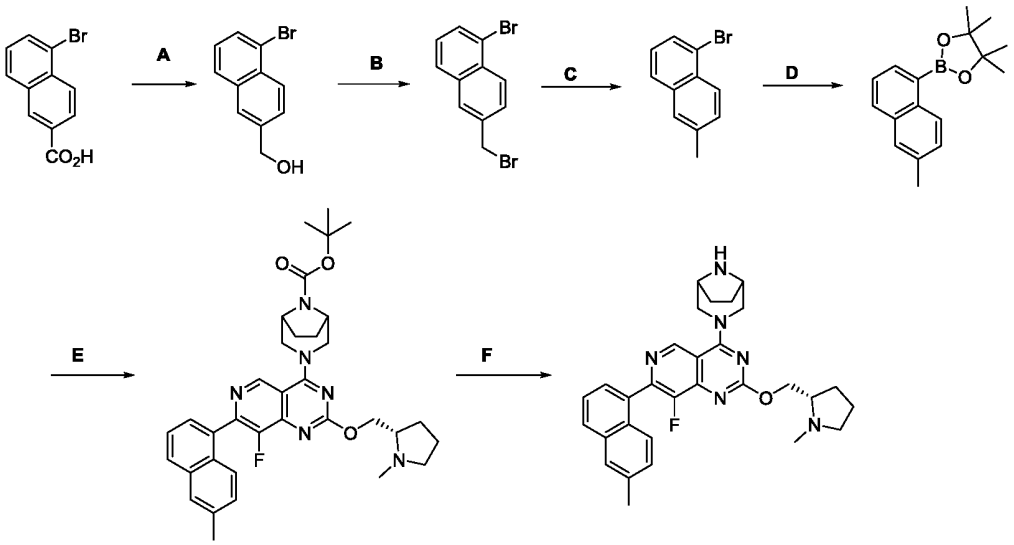
[0729] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (22 мг, 0,028 ммоль) в ДХМ (0,9 мл) при 0 °C добавляли BCl_3 (1,0 М в ДХМ, 0,10 мл, 0,10 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 20 минут и гасили раствором $NaHCO_3$ (насыщ.). Экстрагировали смесь ДХМ. Экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 679,4 (M+H).

[0730] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина в ТГФ (0,6 мл) добавляли TBAF (1,0 М, 0,050 мл, 0,050 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% NH4OAc). Требуемые фракции объединяли и нейтрализовали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.). Экстрагировали смесь, используя ДХМ/ИПС (5:1). Сушили экстракт над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 0,023 ммоль, выход 82% за 2 стадии) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 523,3 (M+H).

ПРИМЕР 207



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(6-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0731] Стадия A. (5-Бромнафталин-2-ил)метанол. К суспензии 5-бром-2-нафтойной кислоты (0,51 г, 2,0 ммоль) в ТГФ (10 мл, 2,0 ммоль) при 0 °C медленно добавляли комплекс борана с метилсульфидом (0,48 мл, 5,1 ммоль). После добавления убирали ледяную баню и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Нагревали смесь при 45 °C в течение 2 часов с получением прозрачного раствора. Охлаждали раствор до 0 °C и гасили MeOH (2 мл). Перемешивали раствор при 0 °C в течение 10 минут, затем добавляли лед (2 г) и воду (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем экстрагировали раствор EtOAc (40 мл). Органический слой промывали водой (40 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного требуемого продукта (0,47 г, 2,0 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 8,22 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,78 (м, 3H), 7,57 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,32 (м, 1H), 4,89 (с, 2H) м.д.

[0732] Стадия B. 1-Бром-6-(бромметил)нафталин. К раствору (5-бромнафталин-2-ил)метанола (120 мг, 0,51 ммоль) в ДХМ (3,4 мл) добавляли трибромид фосфора (72 мкл, 0,76 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 6 часов и затем разбавляли ДХМ. Разделяли слои и промывали органический слой водой, раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и насыщенным солевым раствором. Сушили органический слой над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного требуемого продукта (88 мг, 0,29 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 8,22 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,62 (дд, *J* = 1,6, 8,8 Гц, 1H), 7,34 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H) м.д.

[0733] Стадия C. 1-Бром-6-метилнафталин. К раствору 1-бром-6-(бромметил)нафталина (84 мг, 0,28 ммоль) в ДМСО (2,8 мл) добавляли $NaBH_4$ (85 мг, 2,2 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Гасили смесь водой и экстрагировали смесью EtOAc/гексаны (1:1). Экстракт промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного требуемого продукта (24 мг, 0,11 ммоль, выход 39%) в виде светло-пурпурного маслянистого вещества.

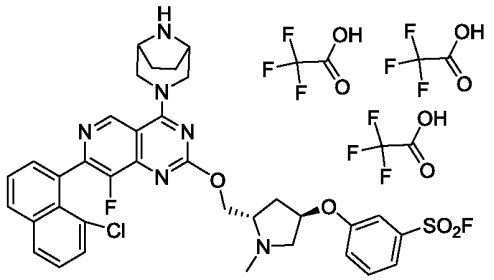
[0734] Стадия D. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(6-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан. В колбу, содержащую 1-бром-6-метилнафталин (24 мг, 0,11 ммоль), ацетат калия (32 мг, 0,33 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (84 мг, 0,33 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (8,0 мг, 0,011 ммоль), добавляли диоксан (1,1 мл). Продували смесь N_2 в течение 1 минуты, закрывали крышкой и нагревали до 90 °C в течение 15 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, гасили EtOAc и гексанами. Фильтровали смесь через слой фильтра и концентрировали фильтрат, и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-25% смесью EtOAc/гексаны (0-15%), с получением требуемого продукта (27 мг, 0,10 ммоль, выход 92%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 8,64 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J* = 1,4, 8,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,42 (т, *J* = 7,6, 1H), 7,36 (дд, *J* = 1,4, 8,6 Гц, 1H), 2,50 (с, 3 H), 1,42 (с, 12H) м.д.

[0735] Стадия E. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(6-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу, содержащую смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (синтезировали в соответствии с примером 3, стадии A-G, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола) (38 мг, 0,075 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(6-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан (28 мг, 0,11 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (8,7 мг, 0,0075 ммоль), добавляли диоксан (0,75 мл) и NaOH (2,0 М, 75 мкл, 0,15 ммоль). Продували смесь N_2 и закрывали колбу. Нагревали смесь при 85 °C в течение 20 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и нейтрализовали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.). Экстрагировали смесь ДХМ и разделяли слои. Объединенный экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (46 мг, 0,075

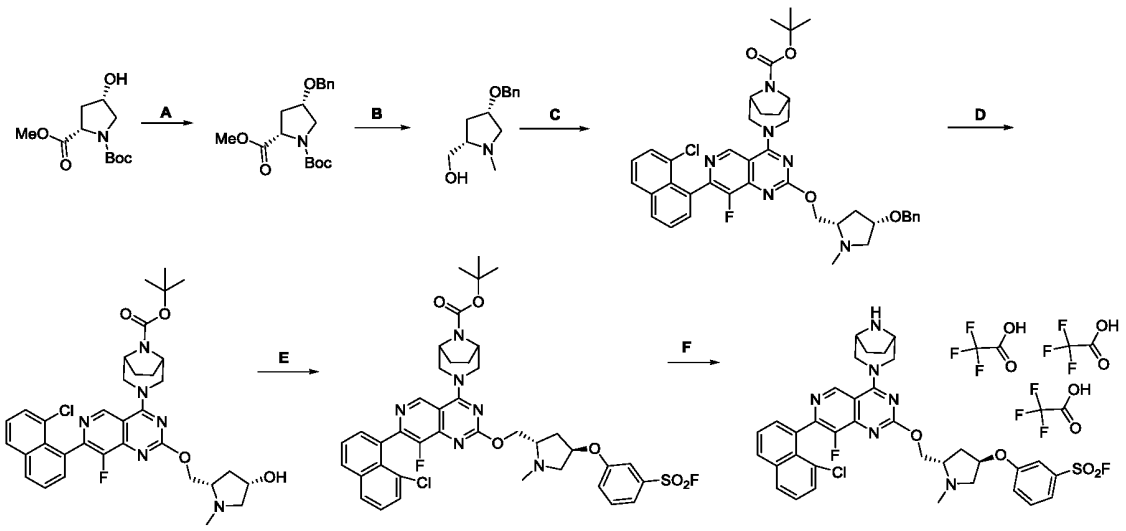
ммоль, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 613,3 (M+H).

[0736] Стадия F. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(6-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(6-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (1,0 мл, 0,065 ммоль) добавляли ТФК (0,50 мл, 0,065 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли и нейтрализовали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.). Экстрагировали смесь ДХМ. Объединенный экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (20 мг, 0,039 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 513,3 (M+H).

ПРИМЕР 208



3-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)бензолсульфонилфторид, трис(2,2,2-трифторацетат)



[0737] Стадия A. 1-(трет-Бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-(бензилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат. К смеси 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (0,49 г, 2,00 ммоль) и TBAI (0,15 г, 0,40 ммоль) в тетрагидрофуране (13 мл) при 0 °C добавляли BnBr (0,31 мл, 2,60 ммоль), затем NaH (96 мг, 60%, 2,40 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 10 минут, нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Гасили смесь раствором NH_4Cl (насыщ.) и экстрагировали EtOAc. Объединенный EtOAc экстракт сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-15% смесью EtOAc/гексаны, с получением требуемого продукта (458 мг, 1,37 ммоль, выход 68%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 236,2 (M+H-Boc).

[0738] Стадия B. ((2S,4S)-4-(Бензилокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метанол. К раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-(бензилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (450 мг, 1,34 ммоль) в ТГФ (13 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 тремя порциями добавляли LAH (порошок) (102 мг, 2,68 ммоль) в течение 5 минут. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 20 минут до прекращения выделения газа, а затем нагревали при 60 °C в течение 2,5 часа. Охлаждали смесь до 0 °C и медленно добавляли насыщенный солевой раствор (1,5 мл). После добавления перемешивали смесь при 0 °C еще 30 минут и фильтровали через короткий слой целита. Промывали целит ТГФ. Объединенный фильтрат промывали насыщенным солевым раствором. Дополнительно экстрагировали солевой раствор ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с

получением неочищенного требуемого продукта (0,28 г, 1,27 ммоль, выход 94,3%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 222,3 (M+H).

[0739] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-(((2S,4S)-4-(бензилокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,33 г, 0,60 ммоль) и ((2S,4S)-4-(бензилокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метанола (0,17 г, 0,77 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) при 0 °C добавляли NaH (31 мг, 60%, 0,77 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа, нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Гасили смесь раствором NH_4Cl (насыщ., 0,5 мл). Концентрировали смесь досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали для удаления CH_3CN. Оставшийся раствор подщелачивали и экстрагировали ДХМ. Сушили объединенный экстракт над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (298 мг, 0,40 ммоль, выход 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 739,3 (100%), 741,3 (50%) (M+H, M+3).

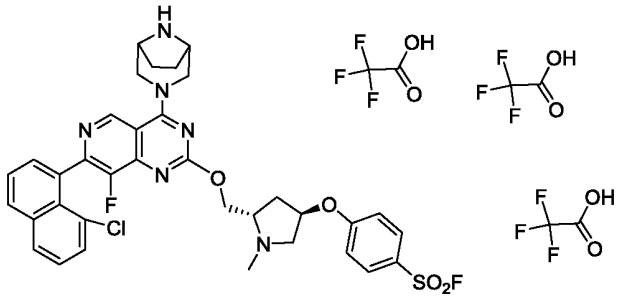
[0740] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((2S,4S)-4-(бензилокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (290 мг, 0,39 ммоль) в ДХМ (4,0 мл) при 0 °C добавляли BCl_3 (1,6 мл, 1,0 М, 1,6 ммоль). После добавления медленно нагревали раствор до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Гасили смесь льдом и раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС (5:1). Объединенный экстракт сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали с получением почти белого твердого вещества. Полученное твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли и нейтрализовали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.). Экстрагировали водный слой ДХМ. Объединенный ДХМ экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением белого твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяли в ДХМ (4 мл) и обрабатывали Boc-ангидридом (86 мг, 0,39 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа.

Концентрировали смесь и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и нейтрализовали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.). Экстрагировали водный слой ДХМ. Объединенный ДХМ экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (42 мг, 0,065 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 649,3 (100%), 651,3 (50%) (M+H, M+3).

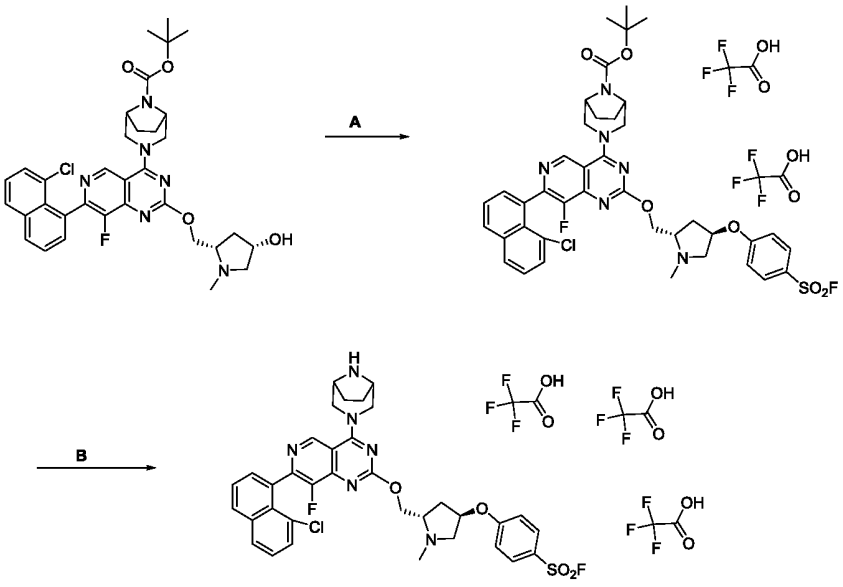
[0741] Стадия E. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(3-(фторсульфонил)фенокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 0,031 ммоль), 3-гидроксибензолсульфонилфторида (11 мг, 0,062 ммоль) и трифенилфосфина (16 мг, 0,062 ммоль) в колбе в атмосфере N_2 добавляли ТГФ (616 мкл), затем DIAD (12 мкл, 0,062 ммоль). Перемешивали раствор при 45 °C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и нейтрализовали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.). Экстрагировали водный слой ДХМ. Объединенный ДХМ экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (20 мг, 0,025 ммоль, выход 80%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 807,3 (100%), 809,3 (50%) (M+H, M+3).

[0742] Стадия F. 3-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)бензолсульфонилфторид, трис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(3-(фторсульфонил)фенокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 0,025 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли ТФК (0,5 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 0,021 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 707,2 (100%), 709,2 (50%) (M+H, M+3).

ПРИМЕР 209



4-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)бензолсульфонилфторид, трис(2,2,2-трифторацетат)

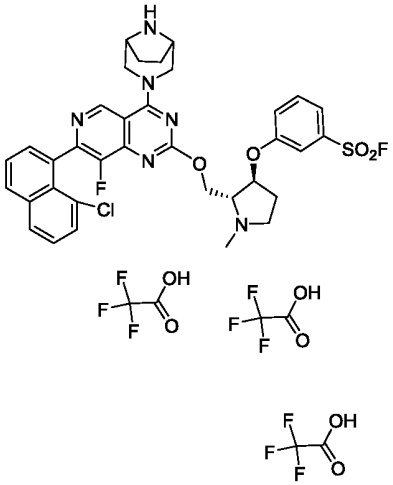


[0743] Стадия A. <u>трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(4-(фторсульфонил)фенокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат бис(2,2,2-трифторацетат).</u> К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (15 мг, 0,023 ммоль), 4-гидроксибензолсульфонилфторида (8,1 мг, 0,046 ммоль) и трифенилфосфина (12 мг, 0,046 ммоль) в колбе в атмосфере N_2 добавляли ТГФ (0,46 мл), затем DIAD (9,0 мкл, 0,046 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 15 часов и

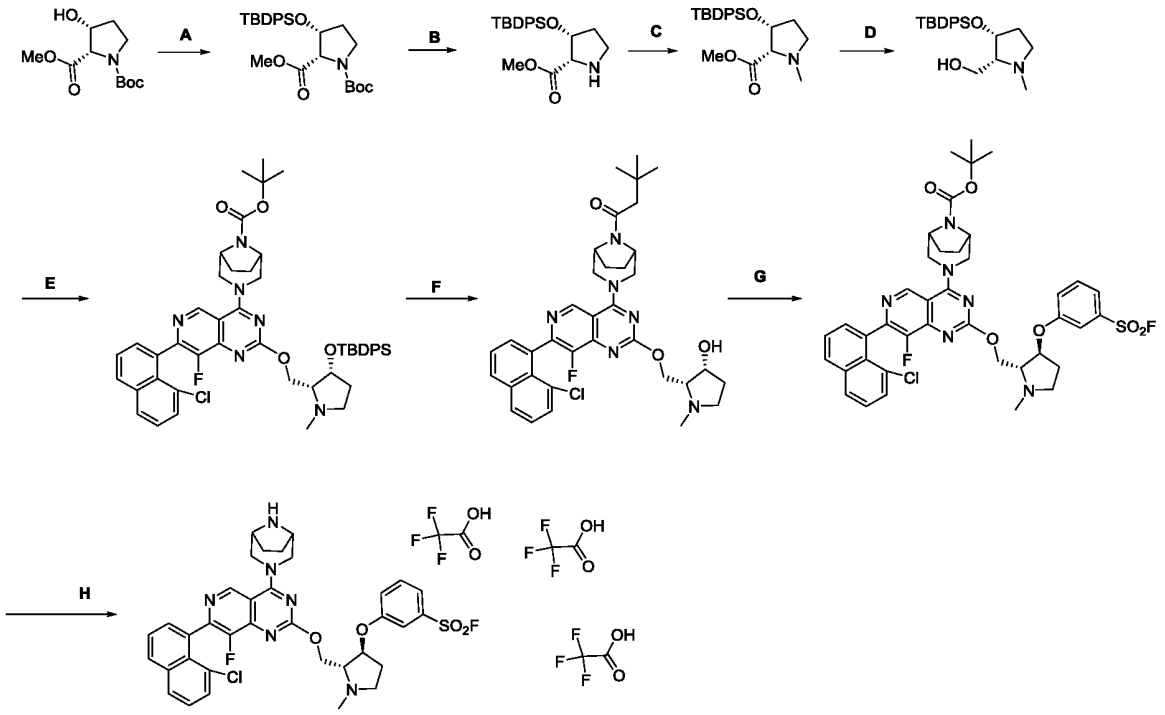
очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением требуемого продукта (9 мг, 0,0087 ммоль, выход 38%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 807,3 (100%), 809,3 (50%) (M+H, M+3).

[0744] Стадия B. 4-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)бензолсульфонилфторид, трис(2,2,2-трифторацетат). К раствору бис(2,2,2-трифторацетата) трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(4-(фторсульфонил)фенокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (9 мг, 0,009 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли ТФК (0,5 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали раствор досуха с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 0,009 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 707,2 (100%), 709,2 (50%) (M+H, M+3).

ПРИМЕР 210



3-(((2R,3S)-2-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)бензолсульфонилфторид, трис(2,2,2-трифторацетат)



[0745] Стадия A. 1-(трет-Бутил)-2-метил-(2S,3R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат. К раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,3R)-3-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (222 мг, 0,91 ммоль), имидазола (185 мг, 2,72 ммоль) в ДМФА (4,5 мл) добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (0,47 мл, 1,81 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 22 часов. Добавляли дополнительное количество трет-бутилхлордифенилсилана (1 экв.). Нагревали смесь при 50 °C в течение 3 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Разбавляли реакционную смесь, используя EtOAc/гексаны (1:1, 50 мл), и промывали водой (50 мл × 2). Сушили органический раствор над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-20% смесью EtOAc/гексаны, с получением требуемого продукта (385 мг, 0,80 ммоль, выход 88%) в виде бесцветного гелеобразного вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 384,3 (M+H-Boc).

[0746] Стадия B. Метил-(2S,3R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-2-карбоксилат. К раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,3R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (350 мг, 0,72 ммоль) в ДХМ (3,6 мл) добавляли ТФК (0,9 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа и подщелачивали до pH 9 раствором $NaHCO_3$ (насыщ.). Экстрагировали

смесь ДХМ. ДХМ экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного требуемого продукта (280 мг, 0,72 ммоль, 100%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 384,2 (M+H).

[0747] Стадия C. Метил-(2S,3R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-карбоксилат. К раствору метил-(2S,3R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-2-карбоксилата (276 мг, 0,72 ммоль) в MeOH (3,6 мл) добавляли параформальдегид (0,27 мл, 37%, 3,60 ммоль) и уксусную кислоту (41 мкл, 0,72 ммоль), затем $NaBH_3CN$ (181 мг, 2,88 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и затем гасили с помощью $NaHCO_3$. Экстрагировали смесь МТБЭ. Сушили органический слой над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного требуемого продукта (290 мг, 0,73 ммоль, 101%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 398,2 (M+H).

[0748] Стадия D. ((2R,3R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метанол. Смесь метил-(2S,3R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-карбоксилата (129 мг, 0,32 ммоль), боргидрида калия (105 мг, 1,95 ммоль), хлорида цинка (133 мг, 0,97 ммоль) и диоксана (6,5 мл) нагревали при 100 °C в течение 2 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и фильтровали суспензию. Осадок на фильтре дополнительно промывали EtOAc. Фильтрат обрабатывали HCl (1 M, 5 мл) и затем подщелачивали смесь раствором $NaHCO_3$ (насыщ.). Отделяли органический слой. Сушили органический слой над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и нейтрализовали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.). Экстрагировали водный слой ДХМ. Сушили органический слой над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (65 мг, 0,18 ммоль, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 370,3 (M+H).

[0749] Стадия E. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (117 мг, 0,21 ммоль) и ((2R,3R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метанола (65 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (1,8 мл) при -10 °C добавляли NaH (16 мг, 60%, 0,40 ммоль). Нагревали смесь до

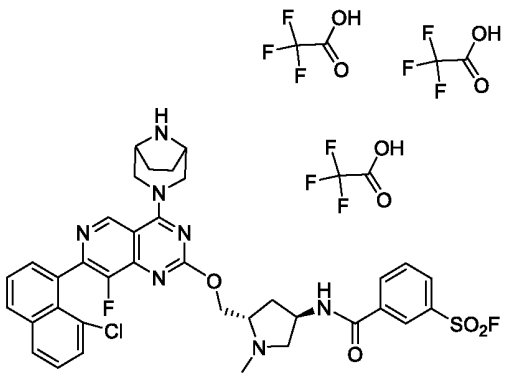
комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем гасили смесь раствором NH_4Cl (насыщ.) и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-10% смесью MeOH/ДХМ, с получением требуемого продукта (150 мг, 96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 787,2 (100%), 789,2 (50%) (M+H-Boc, M+3-Boc).

[0750] Стадия F. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,3R)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (145 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (0,80 мл) добавляли TBAF (0,82 мл, 1,0 М, 0,82 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили смесь водой и экстрагировали EtOAc. Промывали органический слой насыщенным солевым раствором и концентрировали досуха. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-10% смесью MeOH/ДХМ, с получением требуемого продукта (56 мг, 0,086 ммоль, выход 53%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 649,3 (100%), 651,3 (50%) (M+H, M+3).

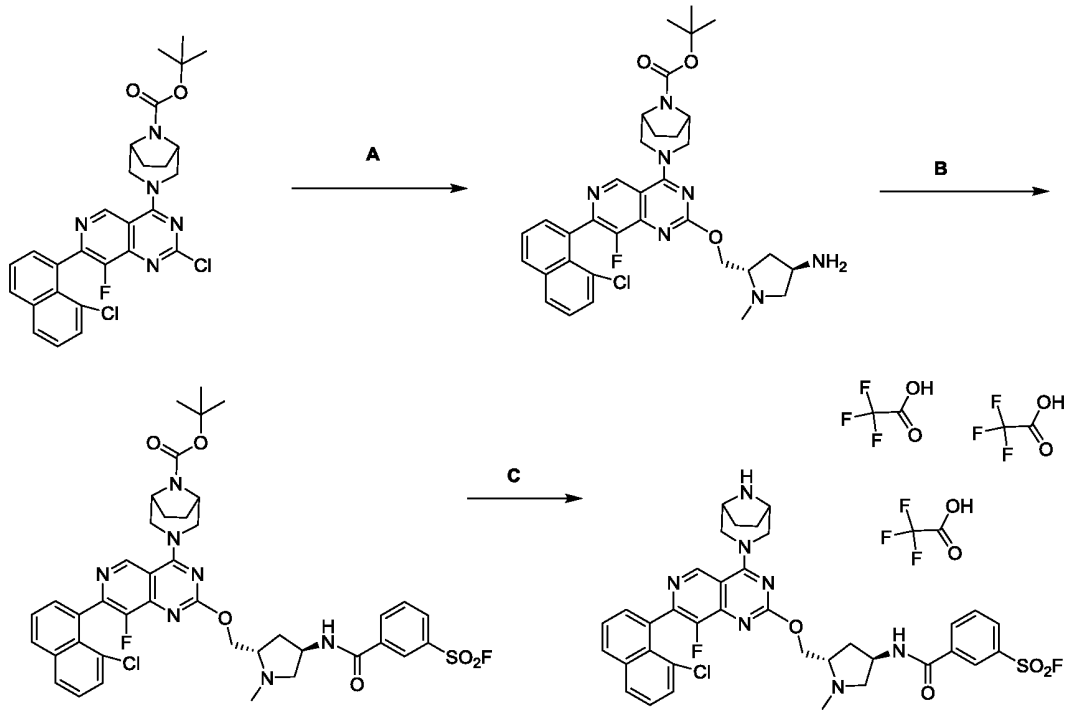
[0751] Стадия G. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,3S)-3-(3-(фторсульфонил)фенокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,3R)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 0,031 ммоль), 3-гидроксибензолсульфонилфторида (11 мг, 0,062 ммоль) и трифенилфосфина (16 мг, 0,062 ммоль) в колбе в атмосфере N_2 добавляли ТГФ (0,6 мл), затем DIAD (12 мкл, 0,062 ммоль). Перемешивали раствор при 45 °C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и нейтрализовали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.). Экстрагировали водный слой EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (11 мг, 0,014 ммоль, выход 44%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 807,3 (100%), 809,3 (50%) (M+H, M+3).

[0752] Стадия H. 3-(((2R,3S)-2-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)бензолсульфонилфторид, трис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,3S)-3-(3-(фторсульфонил)фенокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (11 мг, 0,014 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли ТФК (0,5 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 0,011 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 707,2 (100%), 709,2 (50%) (M+H, M+3).

ПРИМЕР 211



3-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)карбамоил)бензолсульфонилфторид, трис(2,2,2-трифторацетат)



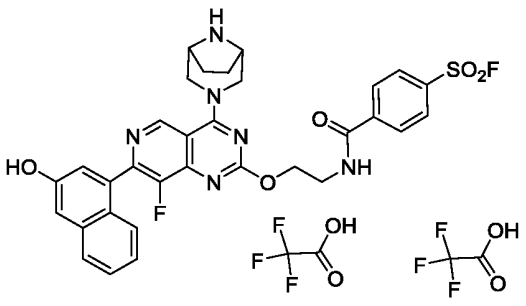
[0753] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-(((2S,4R)-4-амино-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору ((2S,4R)-4-амино-1-метилпирролидин-2-ил)метанола (64,1 мг, 0,49 ммоль) в ДМФА (4,5 мл) при -10 °C добавляли NaH (47,3 мг, 60%, 1,18 ммоль). Перемешивали смесь при -10 °C в течение 5 минут, затем добавляли трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (248 мг, 0,45 ммоль). Нагревали смесь до 0 °C и перемешивали при 0 °C в течение 15 часов. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.), и экстрагировали водный слой смесью ДХМ/ИПС (10:1). Сушили органический слой над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (72 мг, 0,11 ммоль, выход 25%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 648,3 (100%), 650,3 (50%) (M+H, M+3).

[0754] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(3-(фторсульфонил)бензамидо)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, бис(2,2,2-трифторацетат). Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((2S,4R)-4-амино-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-

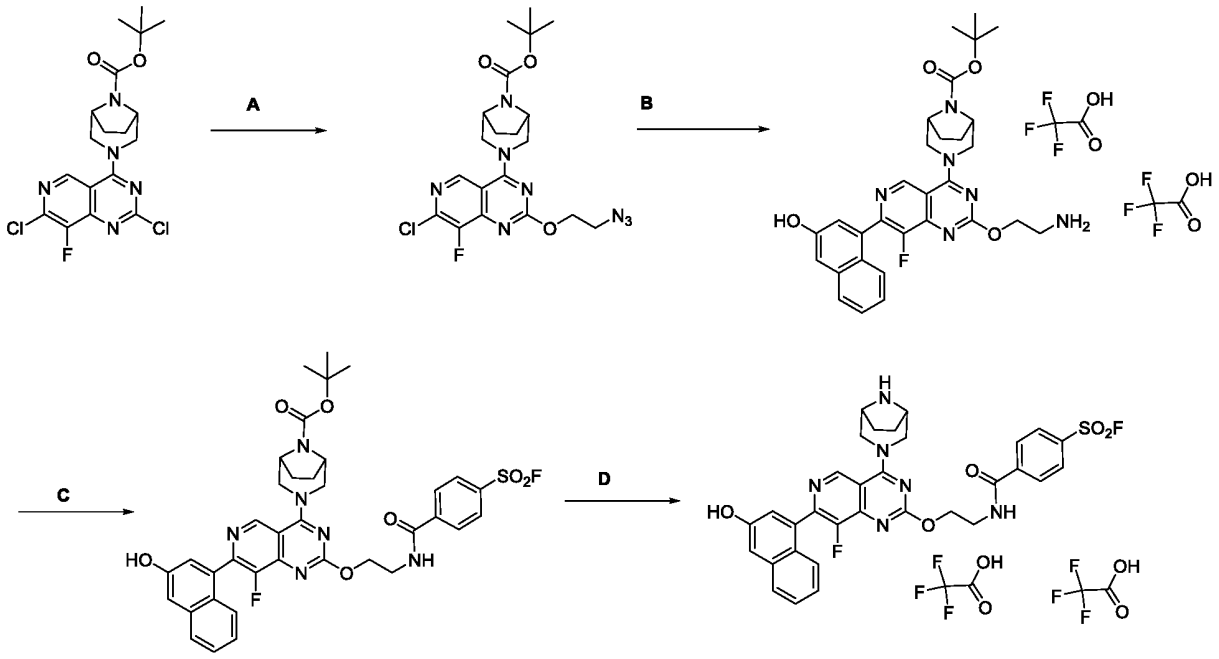
хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (22 мг, 0,034 ммоль), 3-(фторсульфонил)бензойной кислоты (20,8 мг, 0,10 ммоль), гидрохлорида 3-(((этилимино)метилен)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (19,5 мг, 0,10 ммоль) и триэтиламина (24 мкл, 0,17 ммоль) в ДХМ (1,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили водой (2 капли) и CH_3CN. Концентрировали смесь досуха и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением требуемого продукта (26 мг, 0,025 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 834,3 (100%), 836,3 (50%) (M+H, M+3).

[0755] Стадия C. 3-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)карбамоил)бензолсульфонилфторид, трис(2,2,2-трифторацетат). К раствору бис(2,2,2-трифторацетата) трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(3-(фторсульфонил)бензамидо)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 0,019 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 0,020 ммоль, выход 104%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 734,2 (100%), 736,2 (50%) (M+H, M+3).

ПРИМЕР 212



4-((2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)карбамоил)бензолсульфонилфторид, бис(2,2,2-трифторацетат)



[0756] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-(2-азидоэтокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 2-азидоэтан-1-ола (43,5 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при 0 °C добавляли NaH (26,0 мг, 60%, 0,65 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 10 минут и добавляли трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (214 мг, 0,50 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. Гасили смесь раствором NH_4Cl (насыщ.) и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-70% смесью EtOAc/гексаны, с получением требуемого продукта (207 мг, 0,43 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 479,2 (100%), 481,2 (50%) (M+H, M+3).

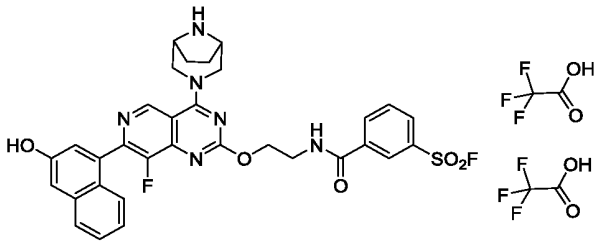
[0757] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-(2-аминоэтокси)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, бис(2,2,2-трифторацетат). В колбу, содержащую смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (135 мг, 0,50 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(2-азидоэтокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (200 мг, 0,42 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (48,3 мг, 0,042 ммоль), в атмосфере Ar добавляли K_2CO_3 (0,63 мл, 2,0 М, 1,26 ммоль) и диоксан. Закрывали колбу и нагревали при 80 °C в течение 18 часов. Охлаждали смесь, концентрировали и очищали

препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением требуемого продукта (37 мг, 0,047 ммоль, выход 11%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 561,3 (M+H).

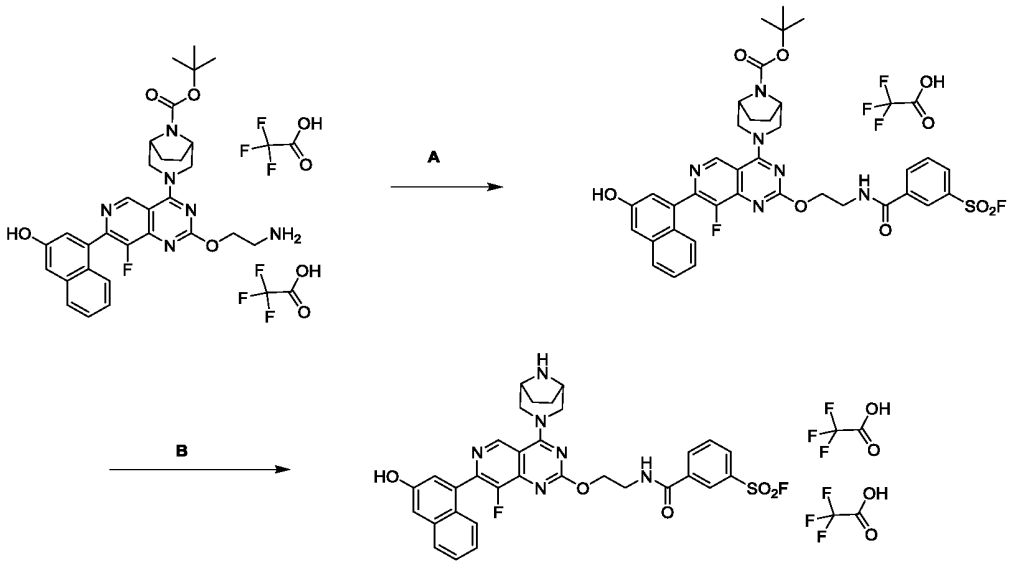
[0758] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(2-(4-(фторсульфонил)бензамидо)этокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, 2,2,2-трифторацетат. К раствору бис(2,2,2-трифторацетата) трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(2-аминоэтокси)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (16 мг, 0,020 ммоль) в ДХМ (0,80 мл) при 0 °C добавляли Et_3N (9,0 мкл, 0,065 ммоль), затем 4-(фторсульфонил)бензоилхлорид (7,5 мг, 0,030 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа и гасили водой (2 капли) и CH_3CN. Концентрировали смесь досуха и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением требуемого продукта (11 мг, 0,013 ммоль, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 747,1 (M+H).

[0759] Стадия D. 4-((2-((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)карбамоил)бензолсульфонилфторид, бис(2,2,2-трифторацетат). К раствору 2,2,2-трифторацетата трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(2-(4-(фторсульфонил)бензамидо)этокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (11 мг, 0,013 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 0,0058 ммоль, выход 45%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 647,1 (M+H).

ПРИМЕР 213



3-((2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)карбамоил)бензолсульфонилфторид, бис(2,2,2-трифторацетат)

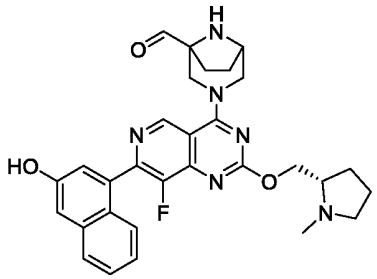


[0760] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(2-(3-(фторсульфонил)бензамидо)этокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, 2,2,2-трифторацетат. К перемешанному раствору бис(2,2,2-трифторацетата трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(2-аминоэтокси)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (15 мг, 0,019 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) по каплям добавляли HCl (4,0 М в диоксане) (19 мкл, 0,076 ммоль) с получением желтой суспензии. Концентрировали суспензию досуха. Суспендировали остаток в ДХМ (0,76 мл), затем добавляли 3-(фторсульфонил)бензойную кислоту (7,8 мг, 0,038 ммоль), гидрохлорид 3-(((этилимино)метилен)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (7,3 мг, 0,038 ммоль) и триэтиламин (19 мкл, 0,13 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество 3-(фторсульфонил)бензойной кислоты (7,8 мг, 0,038 ммоль), гидрохлорида 3-(((этилимино)метилен)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (7,3 мг, 0,038 ммоль) и Et_3N (8 мкл, 0,057 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (2 капли) и CH_3CN. Концентрировали смесь досуха и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением требуемого продукта (11 мг, 0,013

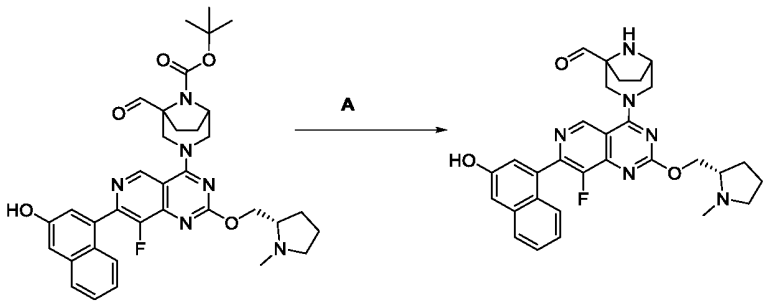
ммоль, выход 67%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 747,1 (M+H).

[0761] Стадия B. 3-((2-((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)карбамоил)бензолсульфонилфторид, бис(2,2,2-трифторацетат). К раствору 2,2,2-трифторацетата трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(2-(3-(фторсульфонил)бензамидо)этокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (11 мг, 0,013 ммоль) в ДХМ (1,0 мл, 0,013 ммоль) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 0,014 ммоль, выход 107%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 647,1 (M+H).

ПРИМЕР 214



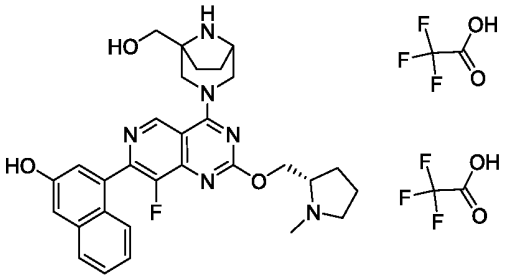
3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1-карбальдегид



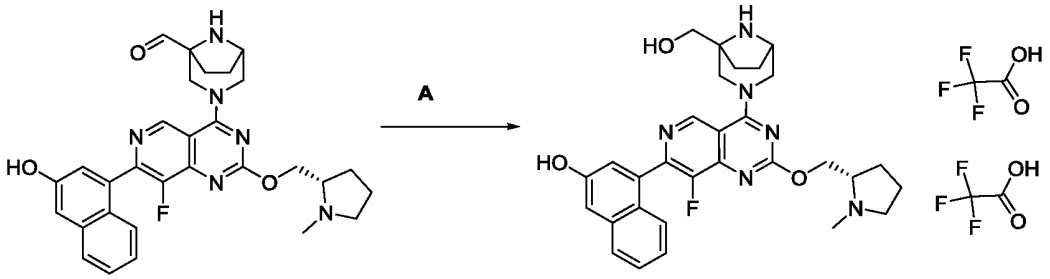
[0762] Стадия A. 3-(8-Фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1-карбальдегид.

К раствору трет-бутил-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-формил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (синтезировали в примере 157) (50,0 мг, 0,078 ммоль) в ДХМ (0,78 мл) добавляли ТФК (0,26 мл, 0,078 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха с получением желтого твердого вещества. Полученное твердое вещество разделяли между раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и смесью ДХМ/ИПС (5:1). Разделяли два слоя и сушили органический слой над Na_2SO_4, и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, 85%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 543,2 (M+H).

ПРИМЕР 215



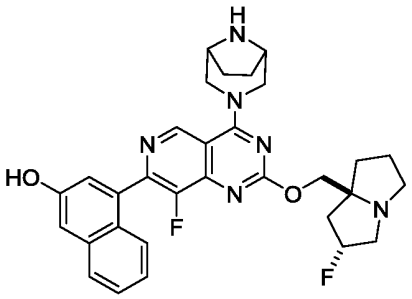
4-(8-фтор-4-(1-(гидроксиметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, бис(2,2,2-трифторацетат)



[0763] Стадия А. 4-(8-Фтор-4-(1-(гидроксиметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, бис(2,2,2-трифторацетат). К раствору 3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-1-карбальдегида (пример 158) (18 мг, 0,033 ммоль) в метаноле

(1,0 мл) добавляли боргидрид натрия (2,5 мг, 0,066 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 15 минут и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 545,2 (M+H).

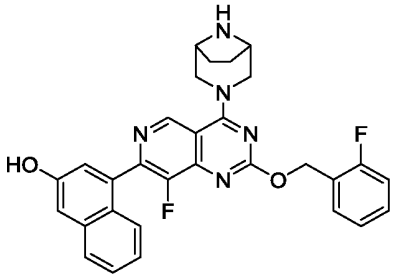
ПРИМЕР 216



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол (рацемический, транс)

[0764] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (1,5 мг, 0,002 ммоль, 2%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 559,2 (M+H).

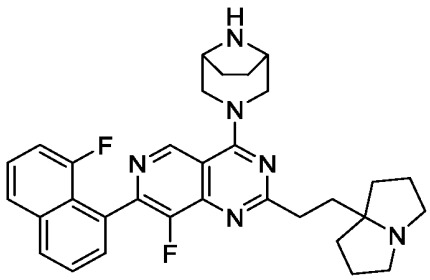
ПРИМЕР 217



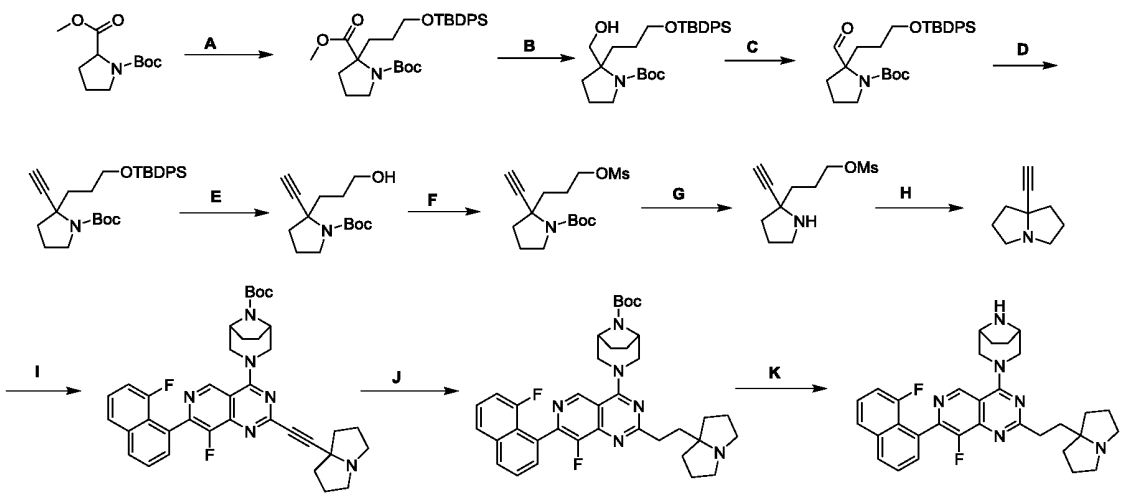
4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фторбензил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0765] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G и H, используя 2-фторбензиловый спирт вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, с последующим снятием защиты в соответствии со способом из примера 2, стадия I (4,17 мг, 0,00794 ммоль, 16%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 526,2 [M+H].

ПРИМЕР 218



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(2-(тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)этил)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0766] Стадия A. 1-трет-Бутил-2-метил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат. К раствору 1-(трет-бутил)-2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (10,0 г, 43,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли LDA (2,0 M, 26,2 мл, 1,20 экв.). Перемешивали смесь при -70 °C в течение 1

часа. К реакционной смеси добавляли (3-бромпропокси)(трет-бутил)дифенилсилан (16,5 г, 43,6 ммоль, 1,0 экв.) при -70 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат, от 1/0 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (9,50 г, выход 41%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,71-7,62 (м, 4Н), 7,48-7,33 (м, 6Н), 3,78-3,57 (м, 6Н), 3,44-3,31 (м, 1Н), 2,34-2,05 (м, 2Н), 2,03-1,69 (м, 4Н), 1,64-1,48 (м, 2Н), 1,47-1,33 (м, 9Н), 1,11-1,02 (м, 9Н). ЖХМС [ИЭР, М-99]: 426,1.

[0767] Стадия В. трет-Бутил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат. К раствору 1-трет-бутил-2-метил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,0 г, 9,51 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) по частям добавляли LiAlH4 (1,08 г, 28,5 ммоль, 3,0 экв.) в течение 30 минут при -40 °С в атмосфере N_2 и перемешивали смесь при -40°С в течение 1 часа. После завершения гасили реакционную смесь насыщенным водным раствором Na_2SO_4 (10 мл) при 0 °С. Сушили смесь над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,2 г, выход 88%). Белое твердое вещество. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,65-7,55 (м, 4Н), 7,49-7,38 (м, 6Н), 4,78-4,63 (м, 1Н), 3,71-3,47 (м, 4Н), 3,41-3,34 (м, 1Н), 3,25-3,12 (м, 1Н), 2,08-1,99 (м, 1Н), 1,94-1,42 (м, 7Н), 1,34 (д, *J* = 7,6 Гц, 9Н), 0,98 (д, *J* = 3,2 Гц, 9Н). ЖХМС [ИЭР, М-99, М+1]: 398,4, 498,3.

[0768] Стадия С. трет-Бутил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-формилпирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,01 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли (1,1-диацетокси-3-оксо-1,2-бензиодоксол-1-ил)ацетат (1,28 г, 3,01 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 20/1 до 8/1) с получением указанного в заголовке соединения (0,85 г, выход 85%). Бесцветное маслянистое вещество; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,34 (д, *J* = 6,0 Гц, 1Н), 7,61 (шд, *J* = 7,2 Гц, 4Н), 7,48-7,39 (м, 6Н), 3,69-3,60 (м, 2Н), 3,55-3,43 (м, 1Н), 1,88-

1,78 (м, 2H), 1,86-1,41 (м, 7H), 1,39-1,27 (м, 9H), 0,99 (д, *J* = 4,8 Гц, 9H). ЖХМС [ИЭР, M-99]: 396,1.

[0769] Стадия D. трет-Бутил 2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-этинилпирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (5,50 г, 11,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (60 мл) добавляли K_2CO_3 (4,60 г, 33,3 ммоль, 3,0 экв.) и 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-он (3,20 г, 16,6 ммоль, 1,50 экв.). Перемешивали смесь при 15 °C в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (5,50 г, выход 95%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72-7,64 (м, 4H), 7,46-7,35 (м, 6H), 3,78-3,52 (м, 3H), 3,37-3,21 (м, 1H), 2,42-2,13 (м, 3H), 2,04-1,88 (м, 2H), 1,87-1,68 (м, 3H), 1,60-1,51 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,06 (с, 9H). ЖХМС [ИЭР, M-99]: 392,3.

[0770] Стадия E. трет-Бутил-2-этинил-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-этинилпирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, 4,07 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли KF (2,36 г, 40,7 ммоль, 953 мкл, 10,0 экв.). Перемешивали смесь при 60 °C в течение 48 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 87%). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,74-3,50 (м, 3H), 3,35-3,24 (м, 1H), 2,46-2,12 (м, 3H), 2,03-1,87 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 3H), 1,61-1,52 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

[0771] Стадия F. трет-Бутил-2-этинил-2-(3-((метилсульфонил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-2-этинил-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (800 мг, 3,16 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (959 мг, 9,47 ммоль, 1,32 мл, 3,0 экв.) и MsCl (543 мг, 4,74 ммоль, 367 мкл, 1,50 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный

эфир/этилацетат = от 50/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 95%). Желтое маслянистое вещество, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,35-4,19 (м, 2H), 3,74-3,47 (м, 1H), 3,37-3,25 (м, 1H), 3,13 (с, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,55-2,14 (м, 3H), 2,01-1,88 (м, 3H), 1,87-1,77 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

[0772] Стадия G. 3-(2-Этинилпирролидин-2-ил)пропилметансульфонат. К раствору трет-бутил-2-этинил-2-(3-((метилсульфонил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,02 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (5,0 мл) добавляли HCl•диоксан (4,0 М, 5,0 мл, 6,63 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Затем нагревали смесь до 15 °C и перемешивали в течение 12 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, неочищенный); белое твердое вещество.

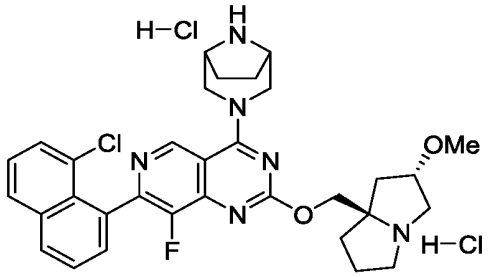
[0773] Стадия H. 7a-Этинилгексагидро-1H-пирролизин. К раствору 3-(2-этинилпирролидин-2-ил)пропилметансульфоната (1,0 г, 4,32 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (20 мл) добавляли K_2CO_3 (5,97 г, 43,2 ммоль, 10,0 экв.). Перемешивали смесь при 15 °C в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, выход за две стадии: 66%); желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 3,87-3,53 (м, 2H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,78 (с, 1H), 2,75-2,63 (м, 2H), 2,57-2,42 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H), 2,01-1,84 (м, 4H).

[0774] Стадия I. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 186 мкмоль, 1,0 экв.) и 7a-этинилгексагидро-1H-пирролизина (126 мг, 929 мкмоль, 5,0 экв.) в ТЭА (1,0 мл) и ACN (1,0 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26,1 мг, 37,2 мкмоль, 0,2 экв.), CuI (35,4 мг, 186 мкмоль, 1,0 экв.). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления растворителя. Разбавляли остаток H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ТСХ (SiO_2, ДХМ: MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 67%); желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 637,2.

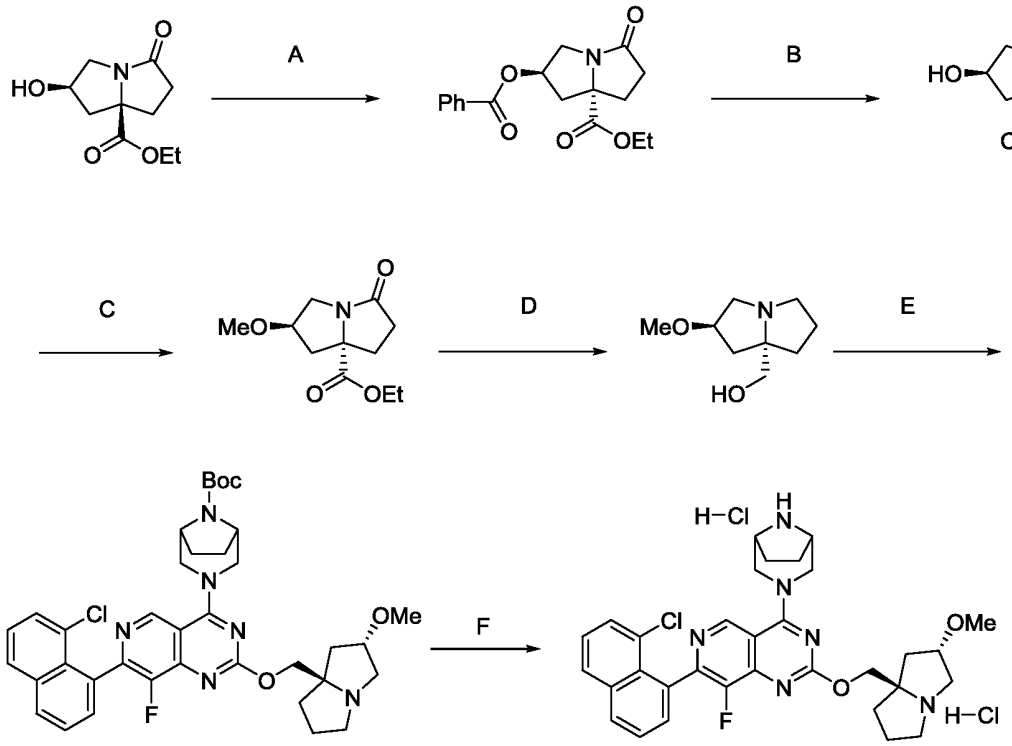
[0775] Стадия J. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(2-(гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг, 126 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (20 мг, чистота 10%). Несколько раз дегазировали суспензию под вакуумом и продували H_2. Перемешивали смесь в атмосфере H_2 (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 20 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, неочищенный). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 641,3.

Стадия K. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(2-(гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(2-(гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг, 125 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (1,0 мл) добавляли HCl•диоксан (4,0 M, 1,14 мл, 36,6 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 7%-37%, 11 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (15,7 мг, 1,6 молекулы муравьиной кислоты, выход за две стадии: 20%); желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,24 (с, 1H), 8,15 (шд, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,26-7,14 (м, 1H), 4,95-4,90 (м, 2H), 4,13-3,98 (м, 2H), 3,97-3,83 (м, 2H), 3,67-3,55 (м, 2H), 3,28-3,13 (м, 4H), 2,44-2,34 (м, 2H), 2,27-1,88 (м, 12H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 541,3.

ПРИМЕР 219



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис-гидрохлорид



[0776] Стадия A. Этил-2-(бензоилокси)-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. Смесь этил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (2,7:1 цис:транс) (0,25 г, 1,17 ммоль), ТГФ (5,86 мл), трифенилфосфина (0,461 г, 1,76 ммоль) и бензойной кислоты (0,214 г, 1,76 ммоль) охлаждали до 0 °C. По каплям добавляли диизопропил-(E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,34 мл, 1,76 ммоль) и нагревали смесь до комнатной температуры. Через 1,5 часа разбавляли смесь этилацетатом и один раз промывали 10% раствором K_2CO_3. Сушили органический слой над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией, используя от 10 до 70% смесь EtOAc/гексаны в качестве элюента, с получением этил-2-(бензоилокси)-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата в виде прозрачного маслянистого вещества (126 мг, 0,397 ммоль, 34%), который представлял собой только транс-диастереомер (рацемический), что было установлено на основании анализа ЯМР. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95, (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,58 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,45 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 5,62 (с, 1H), 4,24 (к, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,13 (д, *J* = 12,8 Гц,

1H), 3,40-3,47 (м, 1H), 2,72-2,90 (м, 3H), 2,42-2,53 (м, 1H), 2,11-2,20 (м, 2H), 1,32 (т, 6,8 Гц, 3H) м.д.

[0777] Стадия B. Метил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. Этил-2-(бензоилокси)-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (0,233 г, 0,734 ммоль), MeOH (1,47 мл, 0,734 ммоль) и карбонат калия (0,0203 г, 0,147 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли смесь небольшим количеством воды и EtOAc и экстрагировали водный слой 3x EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией, используя этилацетат в качестве элюента, с получением метил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (транс, рацемат) в виде белого порошка (99,0 мг, 0,497 ммоль, 68%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,62 (с, 1H), 3,85 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,17-3,25 (м, 1H), 2,64-2,84 (м, 2H), 2,51-2,59 (м, 1H), 2,39-2,48 (м, 1H), 2,21 (к, *J* = 10,8 Гц, 1H), 1,96 (д, *J* = 15,6 Гц, 1H), 1,68 (с, 1H) м.д.

[0778] Стадия C. Метил-2-метокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К смеси метил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (транс, рацемат) (0,04 г, 0,201 ммоль), оксида серебра (I) (0,186 г, 0,803 ммоль) и ацетонитрила (1,00 мл) по каплям добавляли иодметан (0,100 мл, 1,61 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 48 часов, затем разбавляли этилацетатом, фильтровали, концентрировали в вакууме и использовали без дополнительной очистки.

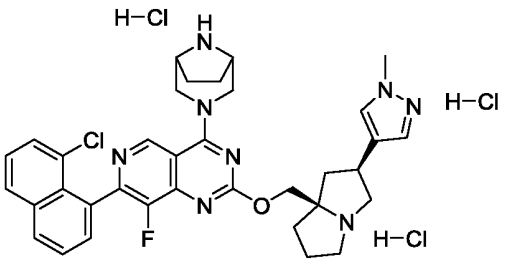
[0779] Стадия D. (2-Метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол. Метил-2-метокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (0,0395 г, 0,185 ммоль) в ТГФ (0,37 мл) охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли алюмогидрид лития (1 M раствор в ТГФ) (0,55 мл, 0,55 ммоль). Нагревали смесь до 70 °C в течение 4 часов. Разбавляли смесь этиловым эфиром, охлаждали до 0 °C и гасили, используя 21 мкл воды, затем добавляли 21 мкл 15% водного раствора NaOH и 63 мкл воды. Нагревали емкость до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут. К полученной смеси добавляли безводный сульфат магния. Перемешивали смесь в течение 15 минут, затем фильтровали и концентрировали. Полученный материал использовали для следующей реакции без очистки.

[0780] Стадия E. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Диоксан (0,21 мл), (2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (транс, рацемат) (17,5 мг, 0,0254 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,030 г, 0,054 ммоль), RuPhos Palladacycle G3 (1,77 мг, 0,00212 ммоль) и карбонат цезия (0,0414 г, 0,127 ммоль) загружали в стеклянную емкость для работы под давлением объемом 10 мл, оснащенную мешалкой. Продували смесь аргоном в течение 5 минут и затем закрывали и нагревали до 90 °C в течение 8 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией, элюируя от 5 до 15% смесью MeOH/ДХМ с 1% NH_4OH в качестве модификатора, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (17,5 мг, 0,0254 ммоль, 60%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 689,3 (M+H).

[0781] Стадия F. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис-гидрохлорид. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,0175 г, 0,025 ммоль) разбавляли дихлорметаном (1 мл). К перемешанной смеси добавляли HCl (4 M в диоксане) (1 мл, 0,025 ммоль). Через 25 минут удаляли летучие вещества в вакууме с получением бис-гидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина в виде желтого твердого вещества (13,1 мг, 0,0198 ммоль, 78%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 589,3 (M+H).

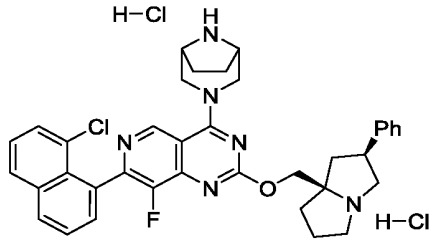
ПРИМЕР 220



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, трис-гидрохлоридная соль

[0782] Синтезировали в соответствии с примером 219, стадии E-F, используя гидрохлорид (2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (цис, рацемат) вместо (2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола, с получением бис-гидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина в рацемической цис-форме (0,033 г, 0,044 ммоль, выход 98%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 639,3 (M+H).

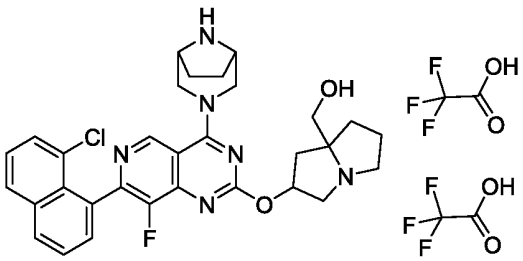
ПРИМЕР 221



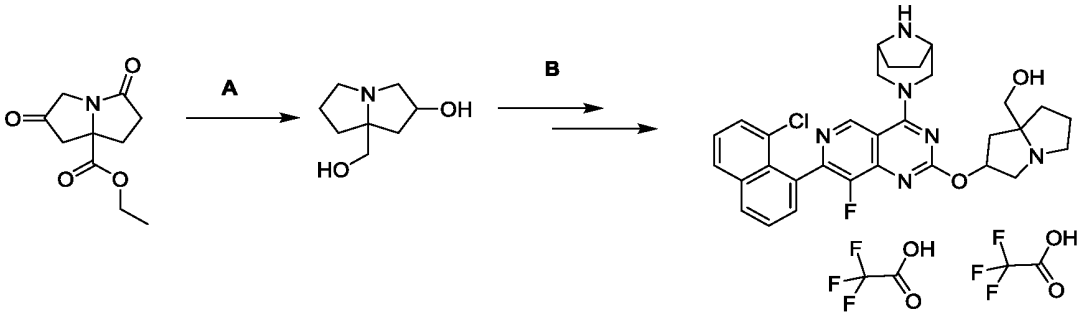
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фенилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис-гидрохлоридная соль

[0783] Синтезировали в соответствии с примером 219, стадии E-F, используя (2-фенилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (цис, рацемат) вместо (2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола. (14,2 мг, 0,0200 ммоль, 95%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 635,3 (M+H).

ПРИМЕР 222



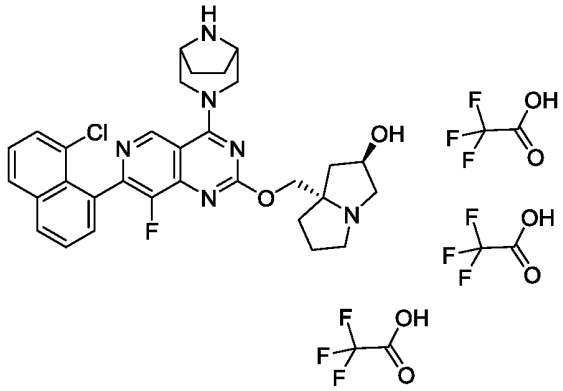
(2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол, бис-соль ТФК



[0784] Стадия A. 7a-(Гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-2-ол. Этил-2,5-диоксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (1 г, 4,7 ммоль) в ТГФ (9,5 мл, 4,7 ммоль) охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли алюмогидрид лития (1,0 M в ТГФ) (14 мл, 14 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут нагревали смесь до 70 °C в течение 2 часов. Разбавляли смесь этиловым эфиром, охлаждали до 0 °C и гасили, добавляя 539 мкл воды, 539 мкл 15% водного раствора NaOH и 1617 мкл воды. Емкость нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут. В смесь добавляли безводный сульфат магния. Перемешивали смесь в течение 15 минут, затем фильтровали. Раствор концентрировали в вакууме и использовали для следующей реакции без очистки.

[0785] Стадия B: Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 219, стадии E-F, используя 7a-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-2-ол вместо (2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 5-50% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением (2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола в форме бис-соли ТФК (5,00 мг, 0,00623 ммоль, 16,2%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 575,3 (M+H).

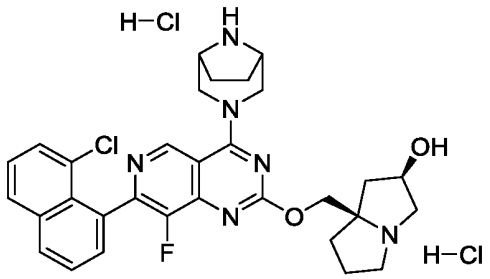
ПРИМЕР 223



7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-2-ол, бис-2,2,2-трифторацетат

[0786] Синтезировали в соответствии с примером 219, стадии E-F, используя 7a-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-2-ол вместо ((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 5-50% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и лиофилизировали в течение ночи с получением бис-2,2,2-трифторацетата 7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-2-ола (5,00 мг, 0,00623 ммоль, 16,2%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 575,3 (M+H).

ПРИМЕР 224

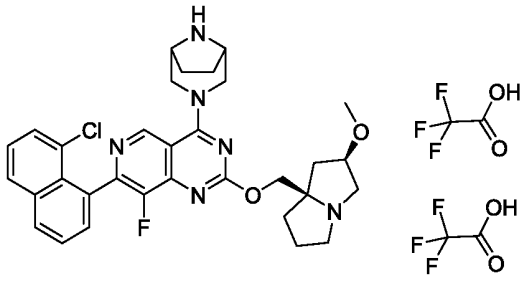


7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-2-ол, бис-гидрохлорид

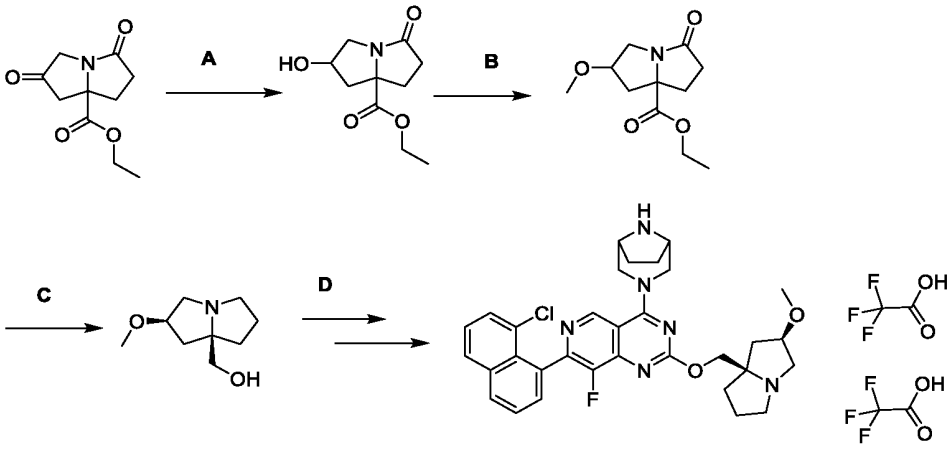
[0787] Синтезировали в соответствии с примером 219, стадии E-F, используя 7a-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-2-ол вместо (2-метокситетрагидро-1H-

пирролизин-7a(5H)-ил)метанола, с получением бис-гидрохлорида (2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола в виде бесцветного твердого вещества, в рацемической цис-форме (6,07 мг, 0,0099 ммоль, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 575,3 (M+H).

ПРИМЕР 225



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис-2,2,2-трифторацетат



[0788] Стадия A. Этил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К перемешанному раствору этил-2,5-диоксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (2,25 г, 10,7 ммоль) в MeOH (35,5 мл) при 0 °C добавляли неразбавленный $NaBH_4$ (0,101 г, 2,66 ммоль) в виде твердого вещества. Через 15 минут гасили реакцию, медленно добавляя 10% водный раствор карбоната калия, и разделяли слои. Водный слой экстрагировали 3x 25% раствором изопропилового спирта в дихлорметане. Объединяли органические слои, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с

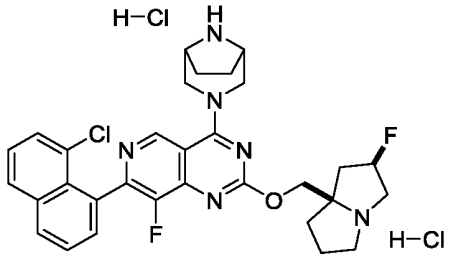
получением этил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата в виде светло-коричневого твердого вещества (1,85 г, 8,68 ммоль, 81,4%).

[0789] Стадия B. Этил-2-метокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. Этил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (0,235 г, 1,10 ммоль) и ДМФА (2,20 мл, 1,10 ммоль) загружали в грушевидную колбу объемом 10 мл и охлаждали до 0 °C. Добавляли гидрид натрия (0,0529 г, 1,32 ммоль) и перемешивали смесь в течение 5 минут. По каплям добавляли иодметан (0,0823 мл, 1,32 ммоль) и нагревали смесь до комнатной температуры. Через 16 часов гасили смесь водой и разбавляли этилацетатом. Разделяли слои. Органический слой промывали 5x насыщенным солевым раствором и концентрировали в вакууме с получением продукта, который использовали для следующей реакции без очистки.

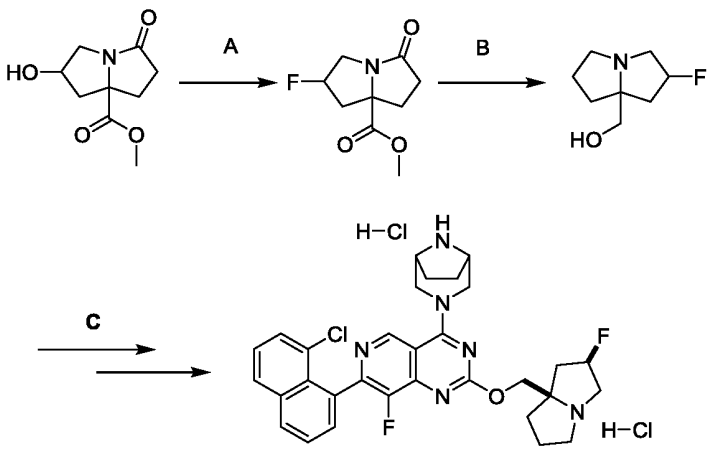
[0790] Стадия C. 2-Метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол. Неочищенный этил-2-метокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (0,063 г, 0,28 ммоль) в ТГФ (0,55 мл, 0,28 ммоль) охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли алюмогидрид лития (1 M в ТГФ) (0,83 мл, 0,83 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут нагревали смесь до 70 °C в течение 2 часов. Разбавляли смесь этиловым эфиром, охлаждали до 0 °C и гасили, используя 32 мкл воды, 32 мкл 15% водного раствора NaOH, затем 96 мкл воды. Нагревали емкость до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут. К полученной смеси добавляли безводный сульфат магния. Перемешивали смесь в течение 15 минут, затем фильтровали. Раствор концентрировали в вакууме и использовали для следующей реакции без очистки.

[0791] Стадия D. Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 219, стадии E-F. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя от 5 до 95% смесью CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали в течение ночи с получением бис-2,2,2-трифторацетата 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина в рацемической цис-форме (3,63 мг, 0,00616 ммоль, 76%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 589,2 (M+H).

ПРИМЕР 226



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис-гидрохлорид

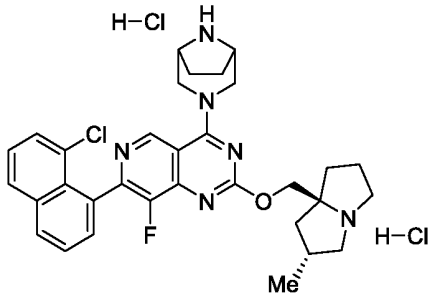


[0792] Стадия A. Метил-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К перемешанному раствору метил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (0,0490 г, 0,250 ммоль) в дихлорметане (0,67 мл, 0,22 ммоль) при -78 °C через шприц добавляли неразбавленный Deoxofluor (0,044 мл, 0,25 ммоль). Медленно нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Нагревали смесь до 40 °C в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры, гасили метанолом и перемешивали в течение 5 минут. Неочищенный материал концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией, элюируя от 0 до 100% смесью EtOAc/гексаны. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали с получением метил-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата в виде прозрачного маслянистого вещества (7,00 мг, 0,033 ммоль, 13%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,30-5,49 (м, 1H), 3,91-4,08 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,32-3,47 (м, 1H), 2,77-3,01 (м, 2H), 2,39-2,54 (м, 2H), 2,09-2,22 (м, 1H), 1,73-1,92 (м, 1H) м.д.

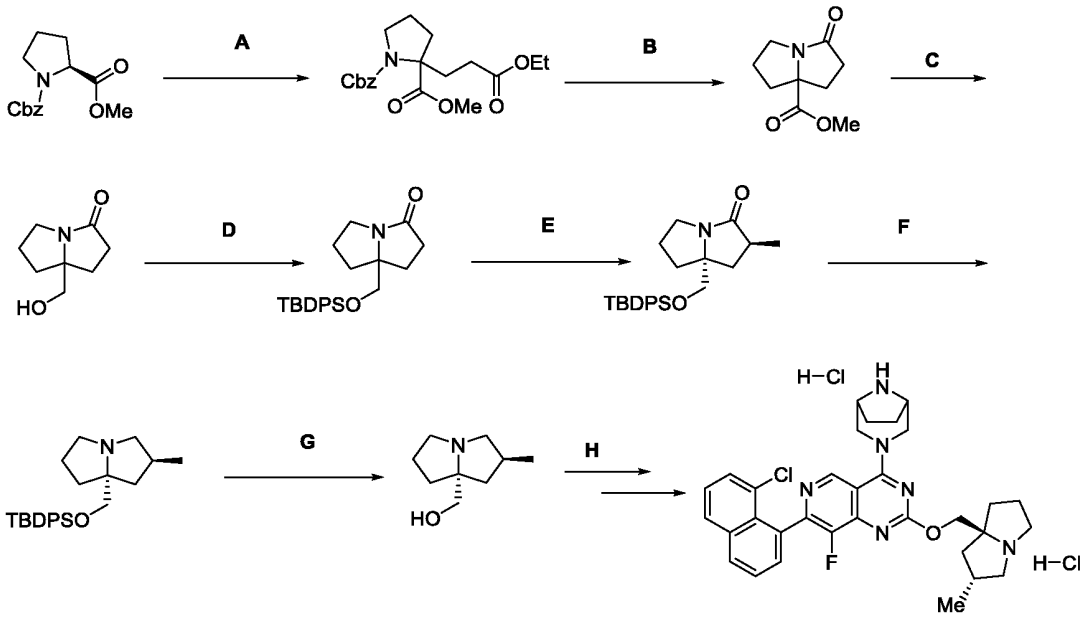
[0793] Стадия B. (2-Фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол. Метил-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (0,015 г, 0,0697 ммоль) в ТГФ (0,139 мл, 0,0697 ммоль) охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли алюмогидрид лития (1 M в ТГФ) (0,209 мл, 0,209 ммоль). Нагревали смесь до 70 °C в течение 4 часов. Разбавляли смесь этиловым эфиром, охлаждали до 0 °C и гасили, добавляя 8 мкл воды, 8 мкл 15% водного раствора NaOH, затем 24 мкл воды. Нагревали емкость до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут. К полученной смеси добавляли безводный сульфат магния. Перемешивали смесь в течение 15 минут, затем фильтровали. Удаляли летучие вещества в вакууме с получением (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0794] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис-гидрохлорид синтезировали в соответствии с примером 219, стадии E-F, используя (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол вместо (2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола, с получением бис-гидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина в рацемической цис-форме (3,84 мг, 0,00591 ммоль, 80%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 577,2 (M+H).

ПРИМЕР 227



4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис-гидрохлорид



[0795] Стадия A. 1-Бензил-2-метил-2-(3-этокси-3-оксопропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат. 1-Бензил-2-метил-(S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилат (3,40 мл, 15,2 ммоль) в тетрагидрофуране (76 мл) охлаждали до -78 °C и затем через шприц добавляли диизопропиламид лития (2 M раствор в ТГФ) (9,11 мл, 18,2 ммоль) в течение 5 минут. Перемешивали смесь при -78 °C в течение 1 часа. Добавляли неразбавленный этил-3-бромпропаноат (5,827 мл, 45,58 ммоль). После завершения добавления убирали охлаждающую баню. Перемешивали смесь в течение 3 часов, гасили насыщенным раствором хлорида аммония и водой, и экстрагировали EtOAc. Экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный материал колоночной хроматографией, элюируя от 20% до 70% смесью EtOAc/гексаны. Полученный материал использовали для следующей реакции без очистки.

[0796] Стадия B. Метил-3-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. 1-Бензил 2-метил-2-(3-этокси-3-оксопропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (2,97 г, 8,17 ммоль), метанол (81,7 мл) и дигидроксипалладий (1,15 г, 1,63 ммоль) помещали в закрытую колбу и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь продували H_2 из баллона с двойными стенками. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Продували реактор N_2 в течение 5 минут и затем фильтровали через бумагу GF/F. Удаляли летучие вещества в вакууме и разбавляли смесь в толуоле (81,7 мл, 8,17 ммоль). Нагревали реакционную смесь при 110 °C в течение ночи,

концентрировали и очищали колоночной хроматографией, элюируя от 0 до 10% смесью MeOH/ДХМ с 1% NH_4OH в качестве добавки, с получением метил-3-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (860 мг, 4,69 ммоль, 57%) в виде оранжевого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,76 (с, 3H), 3,63-3,71 (м, 1H), 3,11-3,19 (м, 1H), 2,75-2,86 (м, 1H), 2,52-2,58 (м, 1H), 2,38-2,47 (м, 2H), 2,02-2,12 (м, 3H), 1,63-1,17 (м, 1H) м.д.

[0797] Стадия C. 7a-(Гидроксиметил)гексагидро-3H-пирролизин-3-он. Метил-3-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (0,86 г, 4,7 ммоль) и метанол (9,4 мл) охлаждали до 0 °C и медленно добавляли боргидрид натрия (0,71 г, 19 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры, вследствие чего наблюдали существенный экзотермический эффект. Помещали реактор на ледяную баню и перемешивали в течение 10 минут. Убирали ледяную баню и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Гасили смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl, перемешивали в течение 5 минут и разбавляли водой и этилацетатом. Разделяли слои. Водный слой промывали 3x 25% смесью ИПС/ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением продукта, который использовали для следующей реакции без очистки.

[0798] Стадия D. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-3H-пирролизин-3-он. 7a-(Гидроксиметил)гексагидро-3H-пирролизин-3-он (0,59 г, 3,8 ммоль), дихлорметан (7,6 мл), 1H-имидазол (0,39 г, 5,8 ммоль) и трет-бутилхлордифенилсилан (1 мл, 4 ммоль) объединяли и перемешивали в течение 72 часов при комнатной температуре. Разбавляли смесь ДХМ и промывали органический слой 2x водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией, используя от 0 до 100% смесь EtOAc/гексаны в качестве элюента, с получением 7a-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-3H-пирролизин-3-она в виде белого порошка (760 мг, 1,93 ммоль, 51%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,62-7,66 (м, 4H), 7,36-7,47 (м, 6H), 3,63-3,72 (м, 1H), 3,45-3,54 (м, 2H), 2,76-2,95 (м, 2H), 2,26-2,43 (м, 2H), 1,78-2,02 (м, 4H), 1,45-1,57 (м, 1H), 1,06 (с, 9H) м.д.

[0799] Стадия E. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-метилгексагидро-3H-пирролизин-3-он. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-3H-пирролизин-3-он (0,76 г, 1,93 ммоль) и тетрагидрофуран (5,52 мл, 1,93 ммоль) помещали в атмосферу N_2 и охлаждали до -78 °C. К перемешиваемому раствору через шприц по каплям

добавляли диизопропиламид лития (2 М раствор в ТГФ) (1,26 мл, 2,51 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Через шприц по каплям добавляли иодметан (0,15 мл, 2,5 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов. Гасили смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl. Экстрагировали раствор 3x EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали смесь колоночной хроматографией, используя от 10 до 90% смесь этилацетат/гексаны в качестве элюента, с получением 7a-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-метилгексагидро-3H-пирролизин-3-она в виде желтого маслянистого вещества (384 мг, ,942 ммоль, 49%), выделяли в рацемической трансформе. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,64 (д, *J* = 7,2 Гц, 4H), 7,36-7,47 (м, 6H), 3,62-3,72 (м, 1H), 3,44-3,55 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 2H), 2,47-2,55 (м, 1H), 1,88-2,00 (м, 3H), 1,38-1,52 (м, 2H), 1,13 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,05 (с, 9H) м.д.

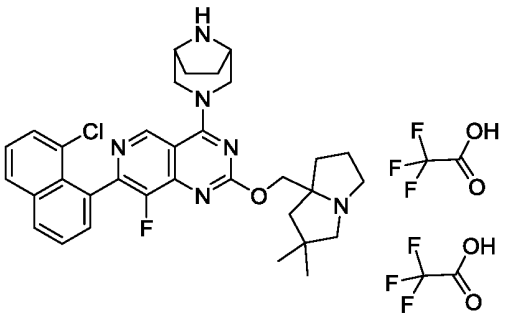
[0800] Стадия F. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-метилгексагидро-1H-пирролизин. (2R,7aS)-7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-метилгексагидро-3H-пирролизин-3-он (0,192 г, 0,471 ммоль) в ТГФ (1,9 мл) охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли алюмогидрид лития (1 М раствор в ТГФ) (1,41 мл, 1,41 ммоль). Нагревали смесь до 70 °C в течение 4 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли этиловым эфиром, охлаждали до 0 °C и гасили, используя 54 мкл воды, 54 мкл 15% водного раствора NaOH, затем 162 мкл воды. Нагревали емкость до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут. В полученную смесь добавляли безводный сульфат магния. Перемешивали смесь в течение 15 минут, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали этиловым эфиром и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, и использовали продукт для следующей реакции без очистки.

[0801] Стадия G. (2-Метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-метилгексагидро-1H-пирролизин (141 мг, 0,358 ммоль) и ТГФ (1,1 мл) по каплям, через шприц обрабатывали раствором HF в пиридине (70% HF, 0,46 ммоль, 120 мкл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили смесь 10% водным раствором K_2CO_3 и разбавляли этилацетатом. Разделяли слои. Экстрагировали водный слой дихлорметаном 3x. Затем разбавляли водный слой насыщенным солевым раствором и экстрагировали 25% смесью ИПС/ДХМ x4. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и

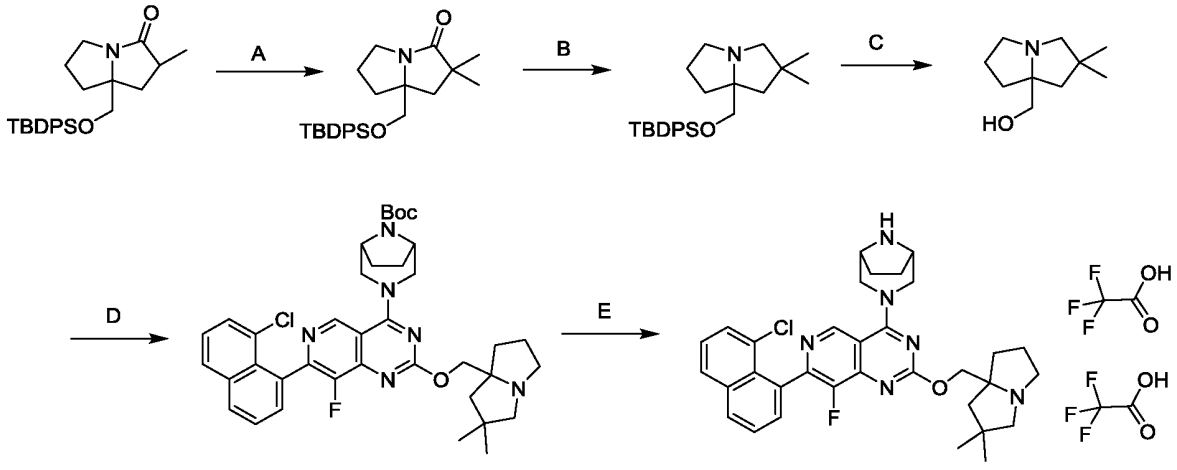
концентрировали в вакууме с получением желтого маслянистого вещества, которое исопльзовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0802] Стадия H. Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 219, стадии E-F, используя (2-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол вместо (2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола, с получением бис-гидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина в рацемической транс-форме (10,0 мг, 0,0155 ммоль, 99%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 573,3 (M+H).

ПРИМЕР 228



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин, бис-2,2,2-трифторацетат



[0803] Стадия A. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилгексагидро-3H-пирролизин-3-он. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-метилгексагидро-3H-пирролизин-3-он (0,07 г, 0,17 ммоль) и тетрагидрофуран (0,49 мл) помещали в атмосферу N_2 и охлаждали до -78 °C. К перемешиваемому раствору через шприц по каплям добавляли диизопропиламид лития (2 M раствор в ТГФ) (0,17 мл, 0,34 ммоль) и перемешивали смесь в течение 45 минут. По каплям, через шприц добавляли иодметан (0,0160 мл, 0,258 ммоль) и перемешивали в течение 3 часов. Гасили смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl. Экстрагировали раствор EtOAc 3X, объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали смесь колоночной хроматографией, используя от 0 до 80% смесь EtOAc/гексан, с получением 7a-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилгексагидро-3H-пирролизин-3-она в виде желтого маслянистого вещества (60 мг, 0,142 ммоль, 83%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,63-7,67 (м, 4H), 7,36-7,47 (м, 6H), 3,68-3,77 (м, 1H), 3,55 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 3,46 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 2,96-3,04 (м, 1H), 2,10-2,19 (м, 2H), 1,91-2,00 (м, 2H), 1,75 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 1,34-1,43 (м, 1H), 1,15 (с, 6H), 1,06 (с, 9H) м.д.

[0804] Стадия B. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилгексагидро-1H-пирролизин. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилгексагидро-3H-пирролизин-3-он (0,06 г, 0,14 ммоль) в сухом ТГФ (0,57 мл, 0,14 ммоль) охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли алюмогидрид лития (1 M в ТГФ) (0,43 мл, 0,43 ммоль). Нагревали смесь до 70 °C в течение 4 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли этиловым эфиром, охлаждали до 0 °C и гасили, используя 16 мкл воды. В смесь добавляли 16 мкл 15% водного раствора NaOH, затем 48 мкл воды. Емкость нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут. В полученную смесь добавляли безводный сульфат магния. Перемешивали смесь в течение 15 минут, затем фильтровали. Промывали фильтрат этиловым эфиром и концентрировали объединенные органические слои в вакууме. Полученный продукт использовали без дополнительной очистки, в виде бесцветного маслянистого вещества.

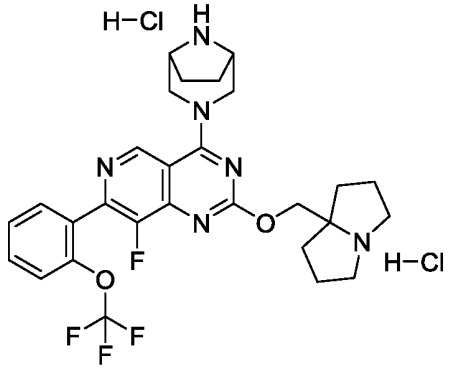
[0805] Стадия C. (2,2-Диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилгексагидро-1H-пирролизин (0,051 г, 0,13 ммоль) объединяли с 4 M HCl в диоксане (1,6 мл, 6,3 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Удаляли летучие вещества в вакууме и разбавляли неочищенную смесь в 5 мл ACN и промывали 4x2 мл гексанов.

Ацетонитрильный слой концентрировали в вакууме с получением светло-коричневого маслянистого вещества и использовали продукт без дополнительной очистки.

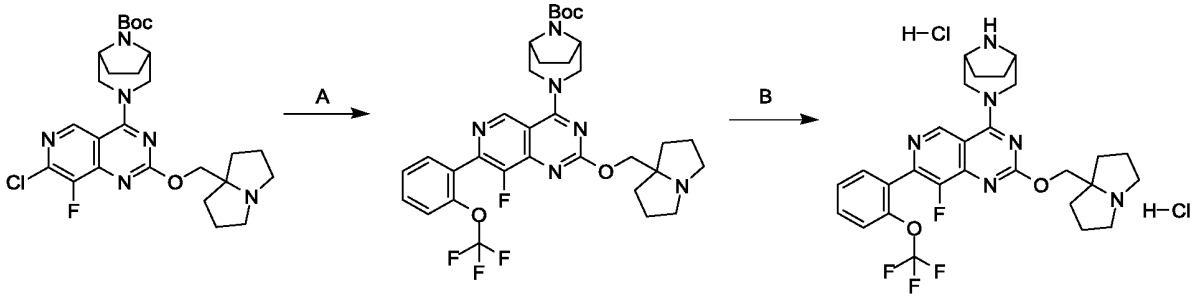
[0806] Стадия D. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Толуол (0,30 мл), ((2,2-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (0,020 г, 0,12 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,033 г, 0,06 ммоль), карбонат калия (0,025 г, 0,18 ммоль), BINAP (0,0075 г, 0,012 ммоль) и диацетоксипалладий (0,0013 г, 0,0060 ммоль) загружали в стеклянную емкость для работы под давлением объемом 10 мл, оснащенную мешалкой. Продували смесь аргоном в течение 5 минут, затем закрывали и нагревали до 110 °C в течение 12 часов. Охлаждали емкость до комнатной температуры и фильтровали смесь, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией, элюируя от 0 до 20% смесью MeOH/ДХМ с 1% NH_4OH в качестве добавки, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (15 мг, 0,022 ммоль, 36%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 687,3 (M+H).

[0807] Стадия E. 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин, бис-2,2,2-трифторацетат. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,015 г, 0,022 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Удаляли летучие вещества в вакууме и очищали неочищенный остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson), элюируя от 5 до 95% смесью CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора, с получением бис-2,2,2-трифторацетата 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина в форме рацемата (3,60 мг, 0,0044 ммоль, 20%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 587,2 (M+H).

ПРИМЕР 229



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис-гидрохлорид

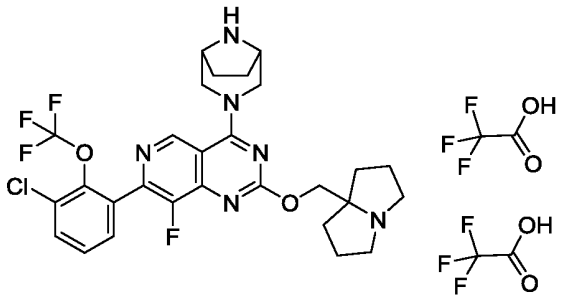


[0808] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Диоксан (0,625 мл), (2-(трифторметокси)фенил)бороновую кислоту (0,0193 г, 0,0937 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,0333 г, 0,0625 ммоль), RuPhos Palladacycle 3 поколения (0,0026 г, 0,0031 ммоль) и карбонат калия (2 M водный раствор) (0,093 мл, 0,19 ммоль) загружали в стеклянную емкость для работы под давлением объемом 10 мл, оснащенную мешалкой. Продували смесь аргоном в течение 5 минут, затем закрывали и нагревали до 90 °C в течение 8 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и разбавляли водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали 3x EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией, элюируя от 0 до 20% смесью MeOH/ДХМ с 1% NH_4OH в качестве добавки, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-

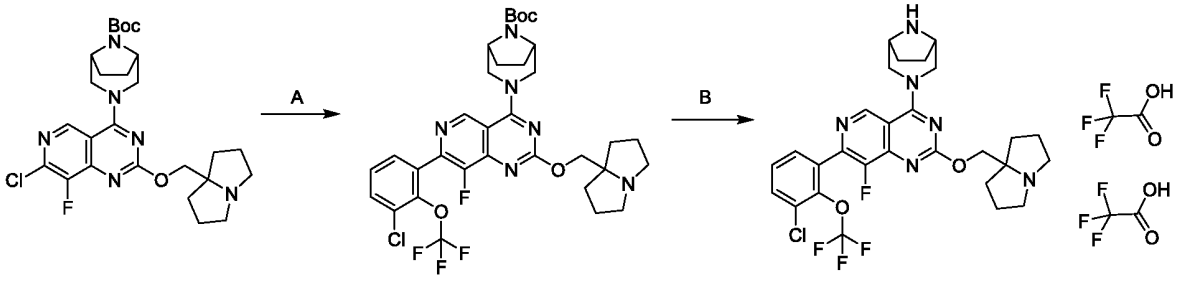
(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (246 мг, 0,0373 ммоль, 60%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 659,3 (M+H).

[0809] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис-гидрохлорид. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,03 г, 0,046 ммоль), дихлорметан (0,5 мл, 0,046 ммоль) и 4 M раствор HCl в диоксане (1,14 мл, 4,55 ммоль) загружали в грушевидную колбу объемом 25 мл. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 минут и затем удаляли летучие вещества в вакууме с получением бис-гидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидина (25,0 мг, 0,0396 ммоль, 87%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 559,2 (M+H).

ПРИМЕР 230



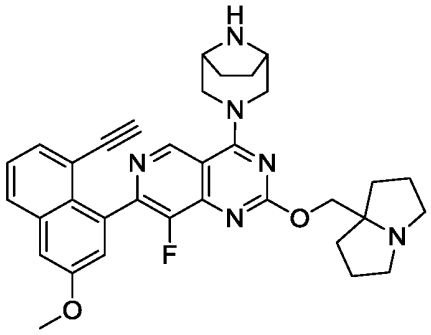
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-(трифторметокси)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат)



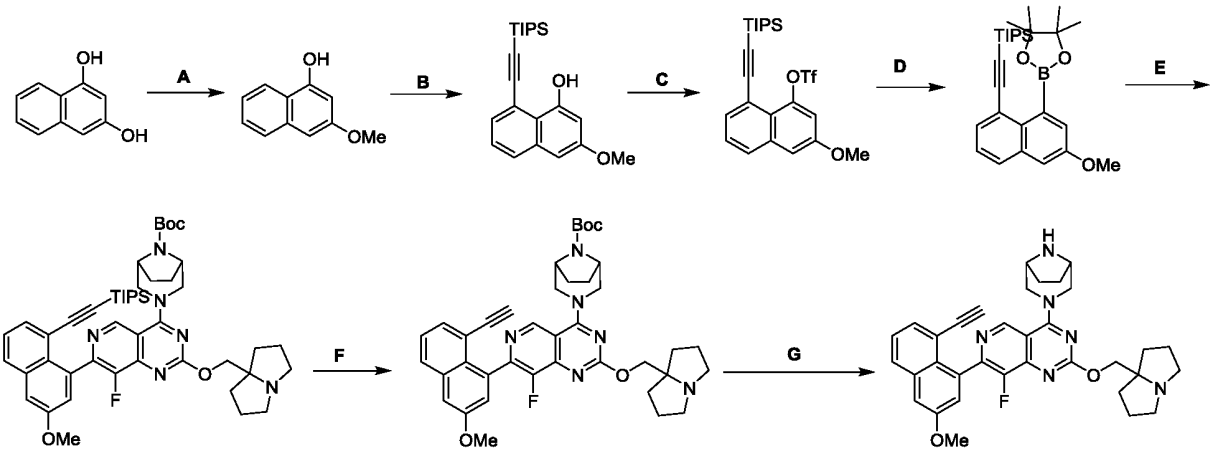
[0810] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-2-(трифторметокси)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,044 г, 0,083 ммоль), (3-хлор-2-(трифторметокси)фенил)бороновую кислоту (0,01 г, 0,042 ммоль), 2 M водный раствор K_2CO_3 (0,062 мл, 0,12 ммоль), диоксан (0,42 мл) и RuPhos Palladacyle G3 (0,0017 г, 0,0021 ммоль) загружали в стеклянную емкость для работы под давлением объемом 10 мл, оснащенную мешалкой. Смесь продували аргоном в течение 5 минут, затем закрывали и нагревали до 90 °C в течение 8 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли слои. Водный слой экстрагировали 3x этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией, элюируя от 0 до 20% смесью MeOH/ДХМ с 1% NH_4OH в качестве добавки, с получением продукта с примесями, который использовали для следующей реакции без очистки.

[0811] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-(трифторметокси)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис-2,2,2-трифторацетат. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-2-(трифторметокси)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,02 г, 0,0072 ммоль) загружали в грушевидную колбу объемом 25 мл и разбавляли дихлорметаном (0,5 мл) и хлороводородом (4 M раствор в деоксане) (0,5 мл, 0,0072 ммоль). Перемешивали смесь в течение 15 минут при комнатной температуре и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ на C18, элюируя 5-95% смесью CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК в качестве добавки. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и лиофилизировали в течение ночи с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-(трифторметокси)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (,001 г, 0,0012 ммоль, выход 17%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 593,2 (M+H).

ПРИМЕР 231



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-3-метоксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0812] Стадия A. 3-Метоксинафталин-1-ол. Газообразный HCl барботировали в течение 10 минут при 0 °C через раствор нафталин-1,3-диола (15 г, 93,6 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл), перемешивали смесь при 20 °C в течение 2 часов. Концентрировали смесь досуха. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (10,7 г, 56,9 ммоль, выход 61%). Коричневое твердое вещество. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 8,10 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,36 (т, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,80 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,55 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,99 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР, M+1): 175.

[0813] Стадия B. 3-Метокси-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ол. Смесь 3-метоксинафталин-1-ола (5 г, 28,7 ммоль, 1,0 экв.), (бромэтинил)триизопропилсилана (9 г, 34,4 ммоль, 1,2 экв.), K_2CO_3 (3,97 г, 28,7 ммоль, 1,0 экв.), (1-изопропил-4-метилбензол)дихлоррутений (2,64 г, 4,31 ммоль, 0,15 экв.) и NaOAc (470,93 мг, 5,74 ммоль, 0,2 экв.) в ДХЭ (3 мл) перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. После

завершения разбавляли смесь водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл). Промывали органический слой насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали досуха. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (10,5 г, 28,13 ммоль, выход 98%). Коричневое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,23 (с, 1H), 7,70~7,68 (д, *J* = 8,0, 1H), 7,49~7,47 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,33~7,29 (м, 1H), 6,76~6,75 (м, 1H), 6,70~6,69 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,29~1,09 (м, 21H). ЖХМС (ИЭР, M+1): 355.

[0814] Стадия C. [3-Метокси-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]трифторметансульфонат. К смеси 3-метокси-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (3,0 г, 8,46 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) добавляли DIEA (2,19 г, 16,9 ммоль, 2,95 мл, 2,0 экв.) и Tf_2O (3,58 г, 12,7 ммоль, 2,09 мл, 1,5 экв.) при - 30 °C. Перемешивали смесь при - 40 °C в течение 0,5 часа. После завершения разбавляли смесь водой (20 мл) и затем разделяли. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл), и объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (6 мл). Объединенный органический слой сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 1/0) с получением указанного в заголовке соединения (3,76 г, выход 91%). Желтое маслянистое вещество. Rf = 0,5 (10:1, петролейный эфир/этилацетат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,74-7,70 (м, 2H), 7,43 (дд, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,15 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,20-1,14 (м, 19H). ЖХМС (ИЭР, M+1): 487.

Стадия D. Триизопропил-[2-[6-метокси-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]этинил]силан. К смеси [3-метокси-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]трифторметансульфоната (1,28 г, 2,63 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,34 г, 5,26 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли KOAc (774 мг, 7,89 ммоль, 3,0 экв.). Дегазировали смесь и затем в полученную выше смесь добавляли Pd(dppf)Cl2 (192 мг, 263 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 110 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (20 мл) и водой (25 мл), и затем разделяли. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (20 мл), и промывали объединенный органический слой насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Дважды очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 50/1). Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (555 мг, выход 23%). Красное маслянистое вещество. Rf = 0,6 (10:1, петролейный эфир/этилацетат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,70-7,66 (м, 2H), 7,42 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,35 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,43 (с, 12H), 1,16 (с, 21H). ЖХМС (ИЭР, M+1): 465.

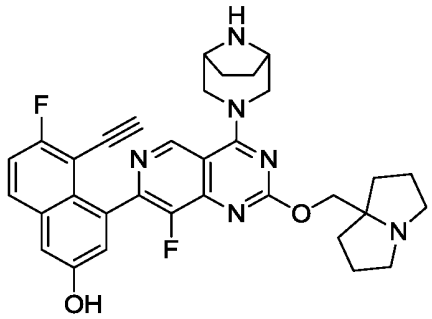
[0815] Стадия E. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-метокси-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Дегазировали смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (55 мг, 103 мкмоль, 1,0 экв.), триизопропил-[2-[6-метокси-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]этинил]силана (62,3 мг, 134 мкмоль, 1,30 экв.) и Cs_2CO_3 (101 мг, 310 мкмоль, 3,0 экв.) в диоксане (1,5 мл) и H_2O (0,5 мл). Затем в полученную выше смесь добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (7,55 мг, 10,3 мкмоль, 0,10 экв.) и перемешивали смесь при 100 °C в течение 2,5 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (10 мл) и водой (15 мл), и затем разделяли. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, этилацетат/метанол = 10/1) и обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 8,8%). Коричневое маслянистое вещество. Rf = 0,25 (10:1, дихлорметан:метанол). ЖХМС (ИЭР, M+1): 835.

[0816] Стадия F. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-3-метоксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-метокси-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (77,0 мг, 33,2 мкмоль, 1,0 экв., чистота 36%) в ДМФА (2 мл) добавляли CsF (25,2 мг, 166 мкмоль, 6,12 мкл, 5,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. После завершения напрямую очищали смесь без выделения продукта. Остаток очищали

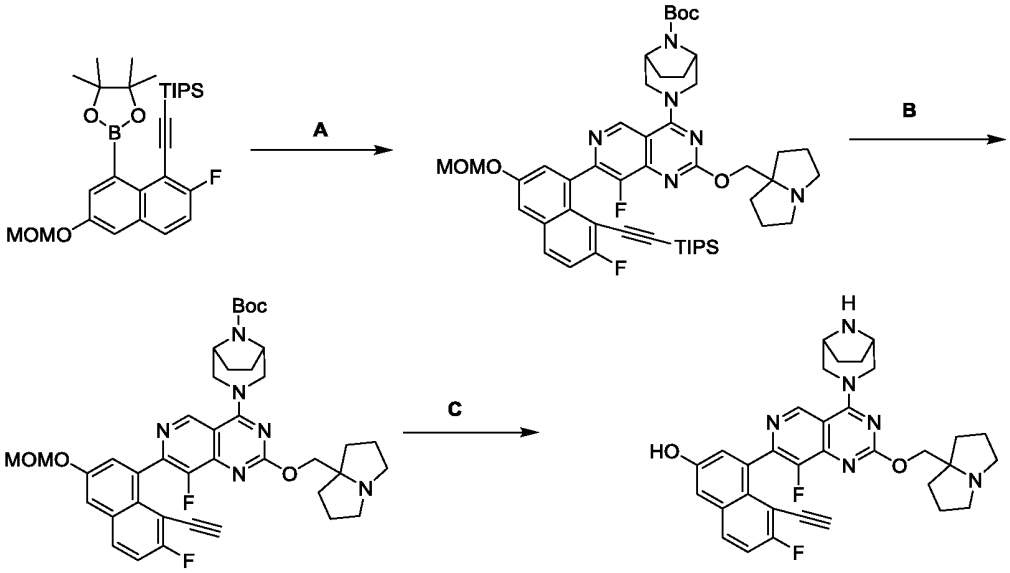
обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, неочищенный).

[0817] Стадия G. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-3-метоксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-3-метоксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (33,0 мг, 33,5 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1 мл, 119 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом и доводили pH до 9 концентрированным раствором $NaHCO_3$ (3 мл). Затем разбавляли смесь этилацетатом (4 мл) и водой (2 мл), затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 4 мл), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (6 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 7% - 37%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (8,92 мг, выход за две стадии 44%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,09 (с, 1H), 8,49 (с, 2H), 7,97 (дд, *J* = 1,0, 8,3 Гц, 1H), 7,57 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,23 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 4,77 (м, 2H), 4,66 (д, *J* = 2,2 Гц, 2H), 4,02 (шс, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,90 (шт, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,73-3,64 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 2H), 3,07 (с, 1H), 2,38-2,29 (м, 2H), 2,25-2,02 (м, 8H), 2,00-1,92 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, M/2+1, M+1): 290, 579.

ПРИМЕР 232



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол



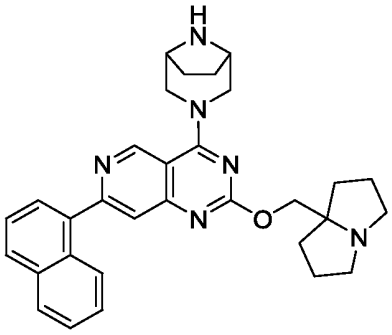
[0818] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 188 мкмоль, 1,00 экв.), карбоната цезия (122 мг, 375 мкмоль, 2,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) и воде (1,00 мл) несколько раз дегазировали под вакуумом и продували азотом. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (13,7 мг, 18,8 мкмоль, 0,1 экв.) и ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан (144 мг, 281 мкмоль, 1,50 экв.) и несколько раз продували азотом. Перемешивали реакционную смесь при 100 °C в течение 1 часа в атмосфере азота. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от петролейный эфир/этилацетат = 10/1 до дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, выход 24%). Коричневое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 883,5.

[0819] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-

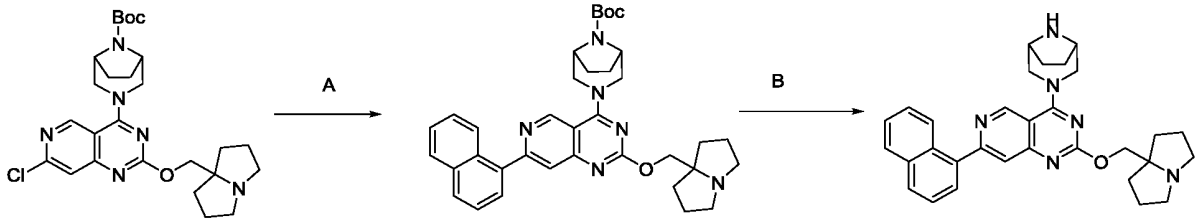
ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40,0 мг, 45,3 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФА (0,50 мл) добавляли фторид цезия (34,4 мг, 226 мкмоль, 8,35 мкл, 5,00 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (10,0 мл), промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10,0 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, выход 61%). Коричневое маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 727,3.

Стадия C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол. Раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20,0 мг, 27,5 мкмоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (0,50 мл) и HCl•диоксане (0,50 мл) перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме при 25 °C с получением остатка. Затем доводили остаток до pH~7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (0,50 мл) и экстрагировали водную фазу ДХМ (2 × 10,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10,0 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 22%-52%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (6,42 мг, выход 39%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,90 (с, 1H), 7,64 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 3H), 4,61 (шд, *J* = 11,6 Гц, 1H), 4,45 (шд, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,71-3,45 (м, 4H), 3,20-3,10 (м, 2H), 2,77 (с, 1H), 2,70-2,62 (м, 2H), 2,15-2,05 (м, 2H), 1,92-1,84 (м, 4H), 1,76-1,63 (м, 6H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 583,2.

ПРИМЕР 233



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

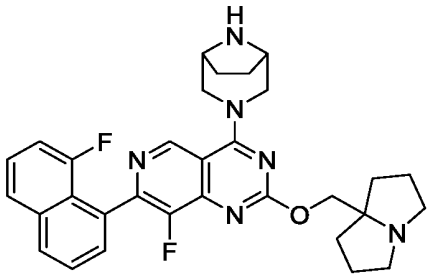


[0820] Стадия A. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 524 мкмоль, 1,0 экв.), 1-нафтилбороновой кислоты (180 мг, 1,05 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (6 мл) и H_2O (2 мл) одной порцией добавляли Cs_2CO_3 (512 мг, 1,57 ммоль, 3,0 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (60,6 мг, 52,4 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 2 часов. Гасили реакционную смесь водой (10 мл), затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ДХМ:MeOH = 50:1-10:1) с получением (1R,5S)-трет-бутил-3-(2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,31 г, выход 77%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): 607.

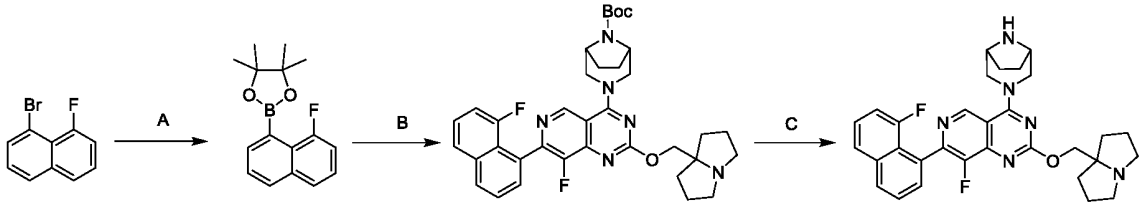
[0821] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-

ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 494 мкмоль, 1 экв.) и MeCN (2 мл) одной порцией добавляли HCl/диоксан (4 М, 1 мл, 8,09 экв.). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали остаток при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 15%-45%, 9 мин) с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (8,97 мг, выход 3,5%). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,35 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,05-8,01 (м, 1H), 7,69-7,68 (м, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,61-7,64 (м, 3H), 4,54 (д, J= 12,4 Гц, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,71-3,68 (м, 4H), 3,38-3,34 (м, 2H), 3,06-3,01 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 4H), 1,96-1,87 (м, 4H), 1,80-1,78 (м, 2H), 1,76-1,69 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, M+1): 507.

ПРИМЕР 234



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0822] Стадия A. 2-(8-Фтор-1-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 1-бром-8-фторнафталина (300 мг, 1,33 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,02 г, 4,00 ммоль, 3,0 экв.) и KOAc (457,88 мг, 4,67 ммоль, 3,5 экв.) в ДМСО (6 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (48,8 мг, 66,7 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (8 мл), промывали

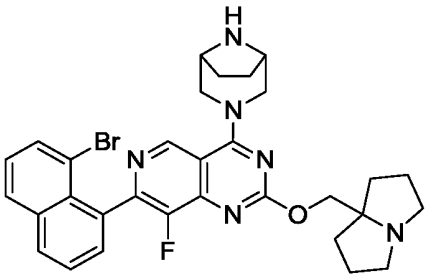
водой (15 мл) и затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 × 10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 0/1 - 10/1) с получением 2-(8-фтор-1-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (220 мг, выход 61%). Желтое твердое вещество. Rf = 0,7 (5:1, петролейный эфир/этилацетат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,90-7,86 (м, 1H), 7,69-7,61 (м, 2H), 7,50 (дд, *J* = 6,8, 8,0 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 1H), 7,16 (ддд, *J* = 0,8, 7,6, 11,2 Гц, 1H), 1,46 (с, 12H).

[0823] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 225 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(8-фтор-1-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (79,6 мг, 293 мкмоль, 1,3 экв.) и Cs_2CO_3 (220 мг, 675 мкмоль, 3,0 экв.) в диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (16,47 мг, 22,51 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 5 часов. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (8 мл) и водой (8 мл) и затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 8 мл), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (33 мг, выход 22%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,02 (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 1H), 7,74 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 4,70-4,52 (м, 2H), 4,39 (шс, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,78-3,58 (м, 2H), 3,19-3,10 (м, 2H), 2,65 (тд, *J* = 6,8, 10,0 Гц, 2H), 2,14-2,07 (м, 2H), 2,0-1,94 (м, 2H), 1,91-1,86 (м, 4H), 1,82-1,76 (м, 2H), 1,72-1,66 (м, 2H), 1,53 (с, 9H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 643.

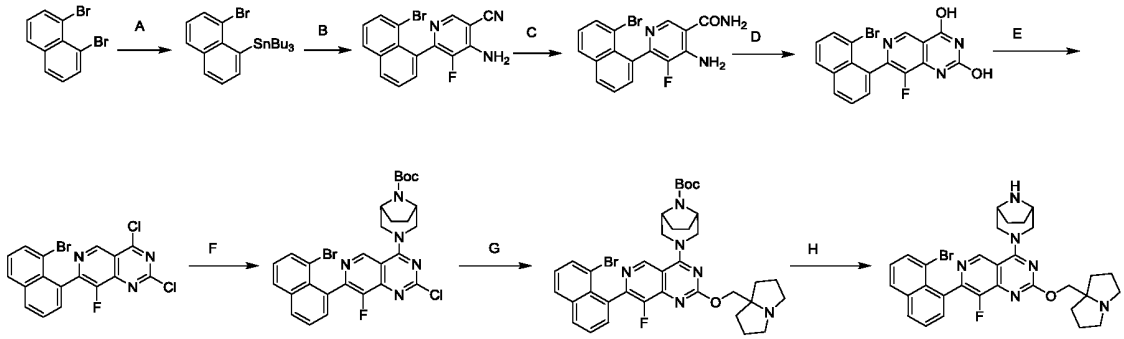
[0824] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (45 мг, 70,0 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1 мл, 57 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Затем доводили значение pH до 9 насыщенным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали смесь EtOAc (2 × 8 мл). Органические слои сушили и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 18% - 48%, 10 мин) с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (18,69 мг, выход 49%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,02 (с, 1H), 7,98 (тд, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,11 (ддд, *J* = 0,8, 7,6, 12,4 Гц, 1H), 4,65 (шд, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,54 (шд, *J* = 11,6 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,67 (шс, 3H), 3,59 (шд, *J* = 12,4 Гц, 1H), 3,15-3,07 (м, 2H), 2,64 (тд, *J* = 6,8, 10,0 Гц, 2H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,92-1,82 (м, 8H), 1,70-1,64 (м, 2H). ЖХМС [ИЭР, M+1, M/2+1]: 543, 272.

ПРИМЕР 235



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-бромнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0825] Стадия A. (8-Бромнафталин-1-ил)трибутилстаннан. В раствор 1,8-дибромнафталина (12 г, 41,9 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (550 мл) по каплям добавляли n-Buli

(2,5 М, 16,8 мл, 1,0 экв.) при -70 °С в течение 40 минут и затем в смесь добавляли трибутил(хлор)станнан (13,7 г, 41,9 ммоль, 11,3 мл, 1,0 экв.). Перемешивали смесь при -50 °С в течение 1 часа и нагревали до 20 °С в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением (8-бромнафталин-1-ил)трибутилстаннана (14 г, выход 67%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,89-7,78 (м, 4Н), 7,49-7,42 (м, 1Н), 7,29 (т, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 1,64-1,50 (м, 6Н), 1,42-1,19 (м, 12Н), 0,89 (т, J=7,2 Гц, 9Н).

[0826] Стадия В. 4-Амино-6-(8-бромнафталин-1-ил)-5-фторникотинонитрил. Смесь (8-бромнафталин-1-ил)трибутилстаннана (2,0 г, 4,03 ммоль, 1,0 экв.), 4-амино-6-хлор-5-фторникотинонитрила (синтезировали способом получения промежуточного соединения 10, 1,18 г, 6,85 ммоль, 1,7 экв.), CuI (230 мг, 1,21 ммоль, 0,3 экв.), BINAP (502 мг, 806 мкмоль, 0,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (294 мг, 403 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (20 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 3/1) и дополнительно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением 4-амино-6-(8-бромнафталин-1-ил)-5-фторникотинонитрила (1 г, выход 23%). Желтое твердое вещество; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,42 (с, 1Н), 8,00 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1Н), 7,92 (д, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 7,83 (дд, *J* = 0,8, 7,6 Гц, 1Н), 7,63-7,52 (м, 2Н), 7,36 (т, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 5,07 (шс, 2Н). ЖХМС [ИЭР, М+1]: 344.

[0827] Стадия С. 4-Амино-6-(8-бромнафталин-1-ил)-5-фторникотинамид. Раствор 4-амино-6-(8-бромнафталин-1-ил)-5-фторникотинонитрила (500 мг, 1,46 ммоль, 1,0 экв.) в H_2SO_4 (4,60 г, 46,9 ммоль, 2,50 мл, 32,1 экв.) перемешивали при 30 °С в течение 1 часа. После завершения реакции выливали реакционную смесь в ледяную воду (10 мл). Доводили смесь до pH ~ 8 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали

этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-амино-6-(8-бромнафталин-1-ил)-5-фторникотинамида (400 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 362.

[0828] Стадия D. 7-(8-Бромнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диол. К раствору 4-амино-6-(8-бромнафталин-1-ил)-5-фторникотинамида (400 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли NaH (88,8 мг, 2,22 ммоль, чистота 60%, 2,0 экв.) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 1 часа. К полученной смеси добавляли CDI (270 мг, 1,67 ммоль, 1,5 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 75 °C в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в ледяную воду (20 мл) и подкисляли раствором HCl (2 M) до pH ~ 5. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре водой (3 × 10 мл). Получали 7-(8-бромнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диол (300 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 388.

[0829] Стадия E. 7-(8-Бромнафталин-1-ил)-2,4-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору 7-(8-бромнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (250 мг, 647 мкмоль, 1,0 экв.) в $POCl_3$ (4,12 г, 26,9 ммоль, 2,50 мл, 41,5 экв.) добавляли DIEA (418 мг, 3,24 ммоль, 563 мкл, 5,0 экв.) и перемешивали смесь при 110 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь под вакуумом с получением 7-(8-бромнафталин-1-ил)-2,4-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (270 мг, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 424.

[0830] Стадия F. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(8-бромнафталин-1-ил)-2-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 7-(8-бромнафталин-1-ил)-2,4-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (270 мг, 638 мкмоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли DIEA (824 мг, 6,38 ммоль, 1,11 мл, 10,0 экв.) и трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (203 мг, 957 мкмоль, 1,5 экв.). Перемешивали смесь при - 40 °C в течение 0,5 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный

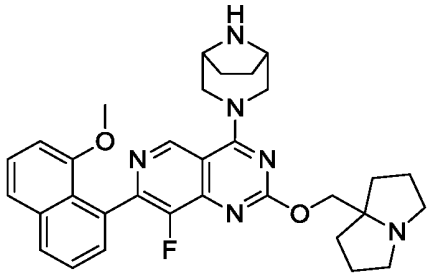
эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, выход 73%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,13 (с, 1H), 8,06-7,98 (м, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,81 (дд, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 2H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,77-4,30 (м, 4H), 3,76 (шс, 2H), 2,04-1,92 (м, 2H), 1,88-1,69 (м, 2H), 1,56-1,47 (м, 9H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 600.

[0831] Стадия G. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-бромнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(8-бромнафталин-1-ил)-2-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (200 мг, 333 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли DIEA (129 мг, 1,0 ммоль, 174 мкл, 3,0 экв.) и трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (94,3 мг, 667 мкмоль, 2,0 экв.). Перемешивали смесь при 90 °C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 705.

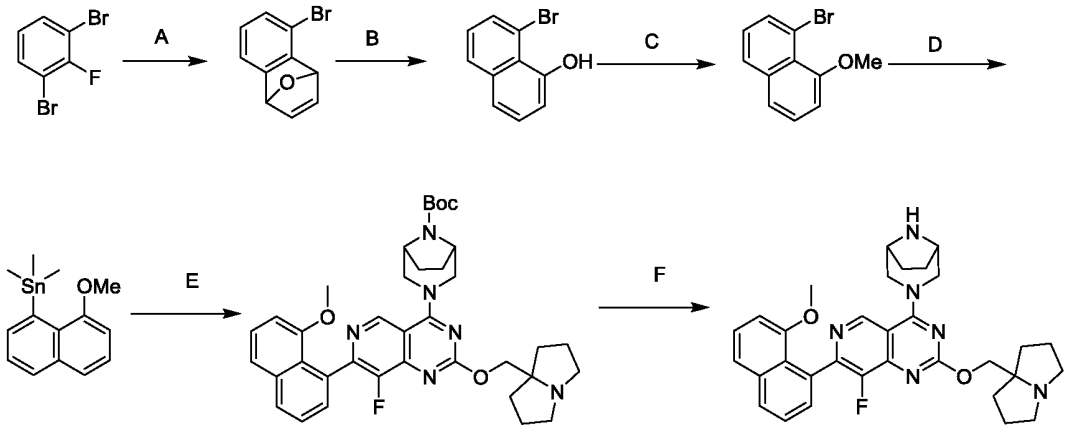
[0832] Стадия H. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-бромнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-бромнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, 56,8 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 284 мкл, 1,0 экв.). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом и разбавляли водой (2 мл). Доводили смесь до pH ~ 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-50%, 10 мин). Собирали требуемую фракцию и лиофилизировали с получением

указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,07 (с, 1H), 8,14 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 8,06 (дд, *J* = 1,0, 8,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,72 - 7,60 (м, 2H), 7,43 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,64 (дд, *J* = 5,2, 12,0 Гц, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,80 - 3,61 (м, 4H), 3,29 - 3,21 (м, 2H), 2,98 - 2,79 (м, 2H), 2,21 - 2,10 (м, 2H), 2,07 - 1,72 (м, 10H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 605.

ПРИМЕР 236



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-метоксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0833] Стадия A. 5-Бром-1,4-дигидро-1,4-эпоксинафталин. К смеси 1,3-дибром-2-фторбензола (5,0 г, 19,7 ммоль, 1,0 экв.) и фурана (2,68 г, 39,4 ммоль, 2,86 мл, 2,0 экв.) в толуоле (70 мл) одной порцией добавляли n-BuLi (2,5 M в гексане, 9,45 мл, 1,2 экв.) при -20 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при - 20 °C в течение 30 минут, затем нагревали до 25 °C и перемешивали в течение 15,5 часа. После завершения гасили реакционную смесь водой (100 мл). Реакционную смесь фильтровали и отделяли раствор. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-

фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0 - 65% MeCN] с получением 5-бром-1,4-дигидро-1,4-эпоксинафталина (2,1 г, выход 47%); желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,17 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,12-7,06 (м, 3H), 6,86 (дд, *J* = 7,2, 8,0 Гц, 1H), 5,65-5,55 (м, 2H).

[0834] Стадия B. 8-Бромнафталин-1-ол. К раствору 5-бром-1,4-дигидро-1,4-эпоксинафталина (2,10 г, 1,0 экв.) в EtOH (50,0 мл) одной порцией добавляли HCl (5,15 г, 141 ммоль, 11,7 мл, чистота 30%, 15,0 экв.) при 25 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 78 °C в течение 2 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-80% MeCN] с получением 8-бромнафталин-1-ола (1,8 г, выход 88%). Красное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,98 (с, 1H), 7,70 (дд, *J* = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,15 (дд, *J* = 8,0, 15,6 Гц, 1H), 7,00 (дд, *J* = 1,6, 7,2 Гц, 1H).

[0835] Стадия C. 1-Бром-8-метоксинафталин. К смеси 8-бромнафталин-1-ола (2,90 г, 1,0 экв.) в CH_3CN (30 мл) одной порцией добавляли K_2CO_3 (5,39 г, 3,0 экв.) и MeI (18,5 г, 10,0 экв.) при 25 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-78% MeCN] с получением 1-бром-8-метоксинафталина (2,86 г, 93 %). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,80-7,72 (м, 2H), 7,48-7,38 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,94 (дд, *J* = 1,6, 7,2 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H).

[0836] Стадия D. (8-Метокси-1-нафтил)триметилстаннан. К смеси 1-бром-8-метоксинафталина (2,56 г, 1,0 экв.) и триметил(триметилстаннил)станнана (10,6 г, 32,4 ммоль, 6,72 мл, 3,0 экв.) в толуоле (30 мл) одной порцией добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (1,25 г, 1,08 ммоль, 0,1 экв.) при 25°C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 110 °C в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный

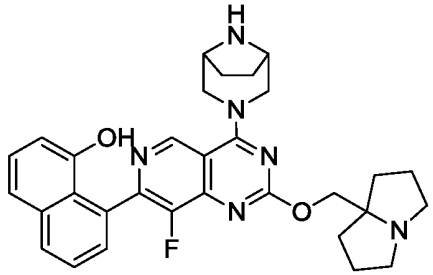
эфир/этилацетат = от 1/0 до 100/1) с получением (8-метокси-1-нафтил)триметилстаннана (12,6 г, выход 73%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ 7,82 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J* = 1,2, 6,8 Гц, 1H), 7,51-7,43 (м, 2H), 7,41-7,36 (м, 1H), 6,84 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 0,31 (с, 9H).

[0837] Стадия E. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-метоксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 1,0 экв.) и (8-метокси-1-нафтил)триметилстаннана (150 мг, 2,5 экв.) в диоксане (20,0 мл) и толуоле (8 мл) одной порцией добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (13,7 мг, 18,8 мкмоль, 0,1 экв.) и BINAP (23,4 мг, 37,5 мкмоль, 0,2 экв.), и CuI (10,7 мг, 56,3 мкмоль, 0,3 экв.) при 25 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-60% MeCN] с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-метоксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40,0 мг, выход 29%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 8,97 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 7,41-7,35 (м, 2H), 6,77 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,59 (шт, *J* = 10,4 Гц, 2H), 4,36 (шс, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,66 (шс, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,20-3,10 (м, 2H), 2,70-2,55 (м, 2H), 2,15-2,04 (м, 2H), 1,90 - 1,83 (м, 5H), 1,76-1,65 (м, 5H), 1,48-1,46 (м, 9H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 655.

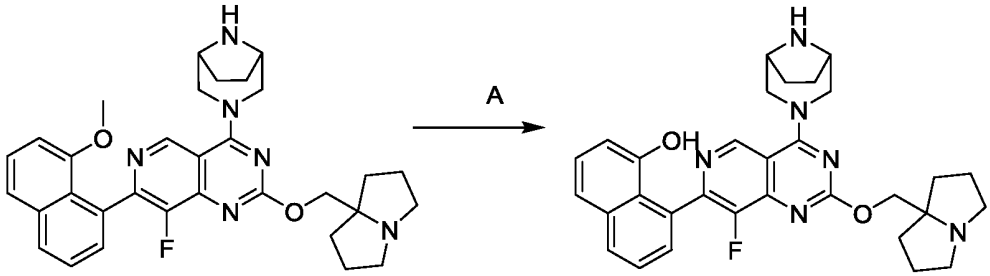
[0838] Стадия F. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-метоксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-метоксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (45 мг, 68,7 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (0,5 мл) одной порцией добавляли HCl•диоксан (4 M, 0,5 мл) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (10 мл), подщелачивали и экстрагировали этилацетатом (3 × 10

мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 22%-52%, 10 мин) и затем лиофилизировали с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-метоксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (13,9 мг, выход 35%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,00 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,45-7,38 (м, 2H), 6,81 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,65-4,55 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,70-3,60 (м, 4H), 3,52 (с, 3H), 3,13-3,06 (м, 2H), 2,70-2,60 (м, 2H), 2,15-2,05 (м, 2H), 1,90-1,76 (м, 10H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 555.

ПРИМЕР 237



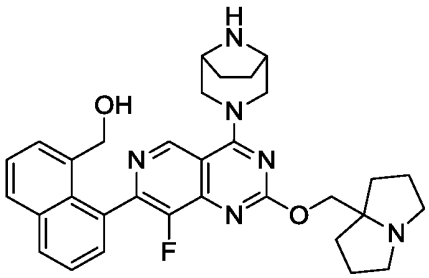
8-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ол



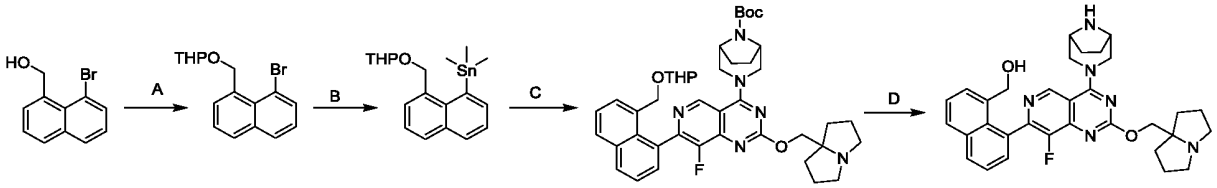
Стадия A. 8-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ол. К раствору 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-метоксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (40,0 мг, 61,1 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,5 мл) одной порцией добавляли BBr_3 (115 мг, 458 мкмоль, 7,5 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Разбавляли реакционную смесь H_2O (5 мл) и ACN (1 мл). Очищали раствор

препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 10%-40%, 10 мин). Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением 8-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ола (4,89 мг, выход 14%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,06 (с, 1H), 8,44 (шс, 2H), 8,02-7,93 (м, 1H), 7,56 (дд, *J* = 7,2, 8,0 Гц, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,38-7,28 (м, 2H), 6,81 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 4,75-4,71 (м, 2H), 4,61-4,52 (м, 2H), 3,94 (шс, 2H), 3,84 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,70-3,60 (м, 2H), 3,27-3,22 (м, 2H), 2,35-2,06 (м, 8H), 2,05-1,86 (м, 4H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 541.

ПРИМЕР 238



(8-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)метанол



[0839] Стадия A. 2-[(8-Бром-1-нафтил)метокси]тетрагидропиран. К раствору (8-бром-1-нафтил)метанола (2,1 г, 8,86 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (42 мл) добавляли TsOH•H_2O (168 мг, 886 мкмоль, 0,1 экв.) и DHP (1,49 г, 17,7 ммоль, 1,62 мл, 2,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов и концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением 2-[(8-бром-1-нафтил)метокси]тетрагидропирана (2,7 г, выход 95%). Бесцветное маслянистое вещество; Rf = 0,80 (петролейный эфир/этилацетат 10/1).

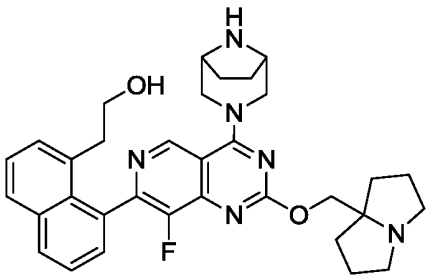
[0840] Стадия B. Триметил-[8-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)-1-нафтил]станнан. К раствору 2-[(8-бром-1-нафтил)метокси]тетрагидропирана (700 мг, 2,18 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (14 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (252 мг, 218 мкмоль, 0,1 экв.) и триметил(триметилстаннил)станнан (2,86 г, 8,72 ммоль, 1,81 мл, 4,0 экв.). Перемешивали смесь при 110 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением триметил-[8-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)-1-нафтил]станнана (500 мг, выход 56%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,90 - 7,72 (м, 4H), 7,53 - 7,38 (м, 2H), 5,47 (шд, *J* = 13,2 Гц, 1H), 5,13 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,85 - 4,77 (м, 1H), 3,99 - 3,90 (м, 1H), 3,65 - 3,54 (м, 1H), 2,04 - 1,91 (м, 1H), 1,87 - 1,76 (м, 2H), 1,71 - 1,59 (м, 3H), 0,58 - 0,36 (м, 9H).

[0841] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (270 мг, 506 мкмоль, 1,0 экв.), триметил-[8-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)-1-нафтил]станнана (410 мг, 1,01 ммоль, 2,0 экв.), BINAP (63,1 мг, 101 мкмоль, 0,2 экв.), CuI (28,9 мг, 152 мкмоль, 0,3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (37,1 мг, 50,6 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (6,0 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, выход 23%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 739.

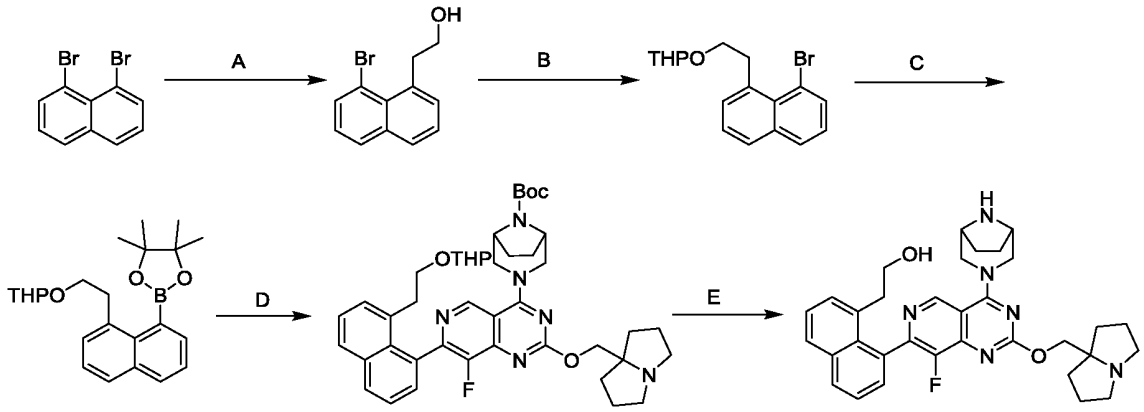
[0842] Стадия D. (8-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)метанол.

К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 67,7 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1,0 мл). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. Концентрировали смесь и разбавляли реакционную смесь водой (1,0 мл). Затем доводили смесь до pH ~ 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном (3 × 5,0 мл), промывали насыщенным солевым раствором (5,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X Bridge 150 * 25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 15% - 45%, 10 мин). Собирали требуемую фракцию и концентрировали под вакуумом для удаления ацетонитрила. Лиофилизировали смесь с получением указанного в заголовке соединения (11,9 мг, выход 31%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,96 (с, 1H), 8,01 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (дд, *J* = 0,9, 7,2 Гц, 1H), 7,58 - 7,49 (м, 2H), 7,44 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,70 (шд, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,49 - 4,28 (м, 3H), 4,18 (с, 2H), 3,75 - 3,61 (м, 3H), 3,59 - 3,50 (м, 1H), 3,15 - 3,05 (м, 2H), 2,69 - 2,60 (м, 2H), 2,15 - 2,06 (м, 2H), 1,94 - 1,84 (м, 6H), 1,75 - 1,62 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 555.

ПРИМЕР 239



2-(8-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)этан-1-ол



[0843] Стадия A. 2-(8-Бром-1-нафтил)этанол. К раствору 1,8-дибромнафталина (10 г, 35,0 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (150 мл) при - 65 °C добавляли n-Buli (2,5 M, 15,4 мл, 1,1 экв.) и перемешивали полученный раствор при - 65 °C в течение 30 минут. Затем добавляли оксиран (30,8 г, 699 ммоль, 34,9 мл, 20 экв.) и перемешивали полученный раствор при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 × 200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, от петролейный эфир:этилацетат = 1:0 до петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением 2-(8-бром-1-нафтил)этанола (4,7 г, выход 54%). Желтое твердое вещество. Rf = 0,43. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,75-7,64 (м, 3H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 1H), 3,94-3,85 (м, 2H), 3,77-3,70 (м, 2H).

[0844] Стадия B. 2-[2-(8-Бром-1-нафтил)этокси]тетрагидропиран. Смесь 2-(8-бром-1-нафтил)этанола (3,0 г, 12,0 ммоль, 1,0 экв.), DHP (1,51 г, 17,9 ммоль, 1,64 мл, 1,5 экв.) и TsOH•H_2O (227 мг, 1,19 ммоль, 0,10 экв.) в дихлорметане (40 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь водой (20 мл) и разделяли. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением 2-[2-(8-бром-1-нафтил)этокси]тетрагидропирана (2,8 г, выход 69%). Желтое маслянистое вещество. Rf = 0,8 (3:1, петролейный эфир/этилацетат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ =

7,81 (тдд, *J* = 1,2, 7,6, 19,6 Гц, 3H), 7,49 (дд, *J* = 1,2, 6,8 Гц, 1H), 7,41 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,23 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,63 (т, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,94-3,87 (м, 2H), 3,84-3,75 (м, 2H), 3,49-3,40 (м, 1H), 1,89-1,78 (м, 1H), 1,76-1,62 (м, 2H), 1,59-1,48 (м, 3H).

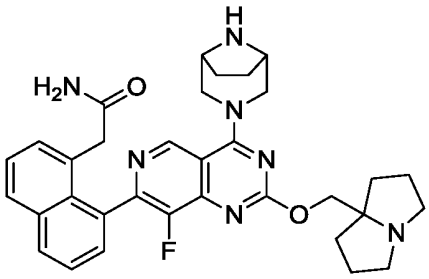
[0845] Стадия C. 4,4,5,5-Тетраметил-2-[8-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)-1-нафтил]-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 2-[2-(8-бром-1-нафтил)этокси]тетрагидропирана (1,50 г, 4,47 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,27 г, 8,95 ммоль, 2,0 экв.) и KOAc (1,32 г, 13,4 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (327 мг, 447 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Дегазировали смесь и затем нагревали до 110 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (5 мл) и водой (10 мл), и затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] и колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 30/1) с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-[8-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)-1-нафтил]-1,3,2-диоксаборолана (596 мг, выход 28%). Коричневое маслянистое вещество. Rf = 0,4 (10:1, петролейный эфир/этилацетат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,87 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,67 (дд, *J* = 1,2, 6,8 Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 3H), 4,64 (т, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,16-4,07 (м, 1H), 3,85-3,76 (м, 2H), 3,62-3,43 (м, 3H), 1,87-1,77 (м, 1H), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,59-1,48 (м, 4H), 1,47 (д, *J* = 4,4 Гц, 12H).

[0846] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Дегазировали смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (420 мг, 788 мкмоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-[8-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)-1-нафтил]-1,3,2-диоксаборолана (602 мг, 1,58 ммоль, 2,0 экв.) и Cs_2CO_3 (770 мг, 2,36 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (9 мл) и H_2O (3 мл). Затем в полученную выше смесь добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (57,7 мг, 78,8 мкмоль, 0,10 экв.) и перемешивали смесь при 90 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (8 мл) и водой (8 мл) и затем разделяли. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (8 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл),

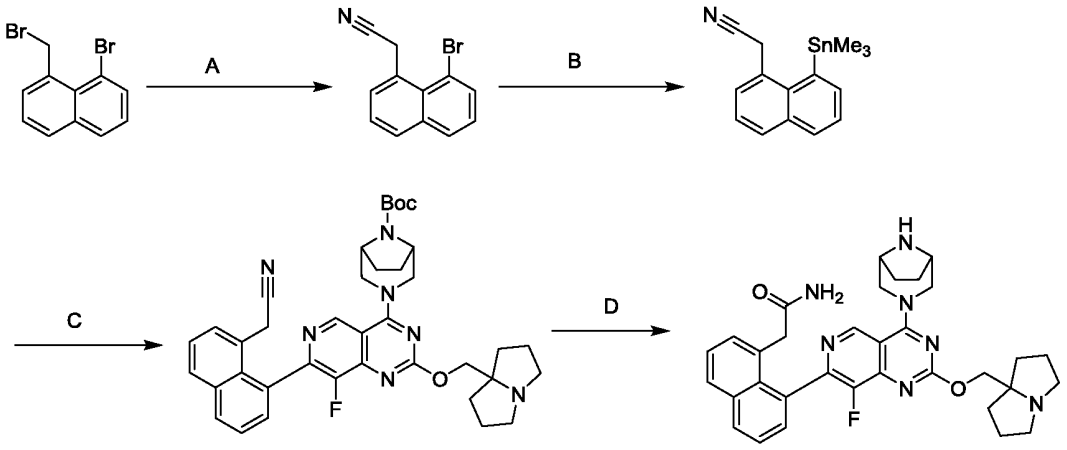
сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, этилацетат/метанол = 10/1) и обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 27%). Коричневое твердое вещество. Rf = 0,4 (10:1, дихлорметан:метанол). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 753.

[0847] Стадия E. 2-(8-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)этан-1-ол. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 133 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1 мл, 30 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Затем очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*40 мм*15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 1% - 30%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (15,1 мг, выход 20%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,13 (с, 1H), 8,07 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,91 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,59 (дд, *J* = 6,8, 8,0 Гц, 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,40 (дд, *J* = 1,2, 6,8 Гц, 1H), 4,78 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,05 (шс, 2H), 3,97 (шд, *J* = 13,6 Гц, 1H), 3,85 (шд, *J* = 13,6 Гц, 1H), 3,75-3,66 (м, 2H), 3,55-3,43 (м, 2H), 3,30-3,25 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 2H), 2,33 (ддд, *J* = 2,0, 6,8, 12,4 Гц, 2H), 2,24-1,96 (м, 10H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 569.

ПРИМЕР 240



2-(8-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)ацетамид



[0848] Стадия A. 2-(8-Бромнафталин-1-ил)ацетонитрил. К раствору бром-8-(бромметил)нафталина (100 мг, 333 мкмоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли NaCN (24,5 мг, 500 мкмоль, 1,5 экв.) и H_2O (300 мкл). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 50 °C. В реакционную смесь добавляли воду (2 мл), насыщенный раствор $NaHCO_3$ (1 мл) и этилацетат (5 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 300/1 до 10/1) с получением 2-(8-бромнафталин-1-ил)ацетонитрила (80 мг, выход 97%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,95 - 7,82 (м, 3H), 7,73 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,49 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H).

[0849] Стадия B. 2-(8-(Триметилстаннил)нафталин-1-ил)ацетонитрил. Смесь 2-(8-бромнафталин-1-ил)ацетонитрила (100 мг, 406 мкмоль, 1,0 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (532 мг, 1,63 ммоль, 337 мкл, 4,0 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (46,9 мг, 40,6 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (2 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (10 мл) и промывали водой (3 × 10 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением 2-(8-(триметилстаннил)нафталин-1-ил)ацетонитрила (60 мг, выход 45%). Черное твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

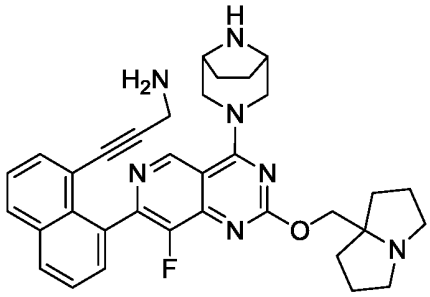
хлороформ-d) δ = 7,91 - 7,81 (м, 3H), 7,78 (дд, *J* = 1,2, 6,8 Гц, 1H), 7,54 - 7,43 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 0,49 (с, 9H).

[0850] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-(цианометил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь 2-(8-(триметилстаннил)нафталин-1-ил)ацетонитрила (330 мг, 999 мкмоль, 2,67 экв.), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (200 мг, 375 мкмоль, 1,0 экв.), CuI (21,4 мг, 112 мкмоль, 0,3 экв.), BINAP (46,7 мг, 75,0 мкмоль, 0,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (27,4 мг, 37,5 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (10 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 29%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 664.

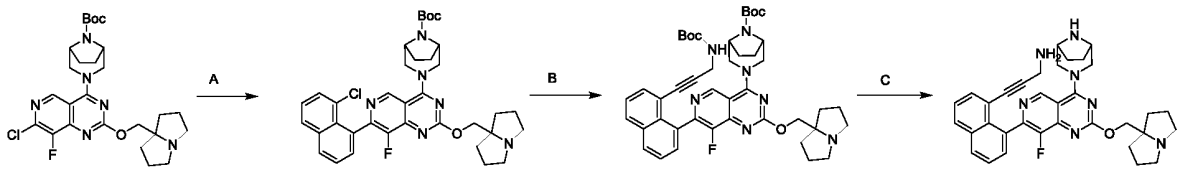
[0851] Стадия D. 2-(8-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)ацетамид. Раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-(цианометил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, 60,2 мкмоль, 1 экв.) в H_2SO_4 (368 мг, 3,68 ммоль, 200 мкл, чистота 98%, 61,0 экв.) и ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль, 1 мл, 224 экв.) перемешивали при 30 °C в течение 2 часов. После завершения выливали реакционную смесь в ледяную воду (1 мл). Доводили смесь до pH ~ 9 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали дихлорметаном (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 10%-40%, 10 мин). Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (5,84 мг, выход 16%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,95 (с, 1H), 8,02 (д, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 - 7,56 (м, 1H), 7,55 - 7,47 (м, 2H), 7,44 - 7,38 (м, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,76 -

4,53 (м, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,74 - 3,37 (м, 6H), 3,21 - 3,02 (м, 2H), 2,73-2,58 (м, 2H), 2,19 - 2,03 (м, 2H), 1,96 - 1,77 (м, 10H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 582.

ПРИМЕР 241



3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)проп-2-ин-1-амин



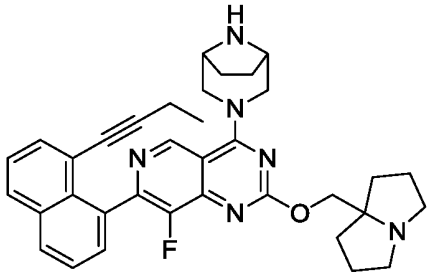
[0852] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,55 г, 2,91 ммоль, 1,0 экв.), (8-хлор-1-нафтил)триметилстаннана (3,79 г, 11,6 ммоль, 4,0 экв.), CuI (166 мг, 872 мкмоль, 0,3 экв.), BINAP (362 мг, 582 мкмоль, 0,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (213 мг, 291 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (20 мл) перемешивали при 100 °C в течение 6 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл), Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1 %)/ацетонитрил] с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (700 мг, выход 36%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 659.

[0853] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 151 мкмоль, 1,0 экв.), *трет*-бутил-N-проп-2-инилкарбамата (471 мг, 3,03 ммоль, 20 экв.), XPhos (43,4 мг, 91,0 мкмоль, 0,6 экв.), (ацетонитрил)дихлорпалладия (7,87 мг, 30,3 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (148 мг, 455 мкмоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (5,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 5 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, этилацетат/метанол = 10/1, R_f = 0,15) и обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (24 мг, выход 16%). Желтое маслянистое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 778.

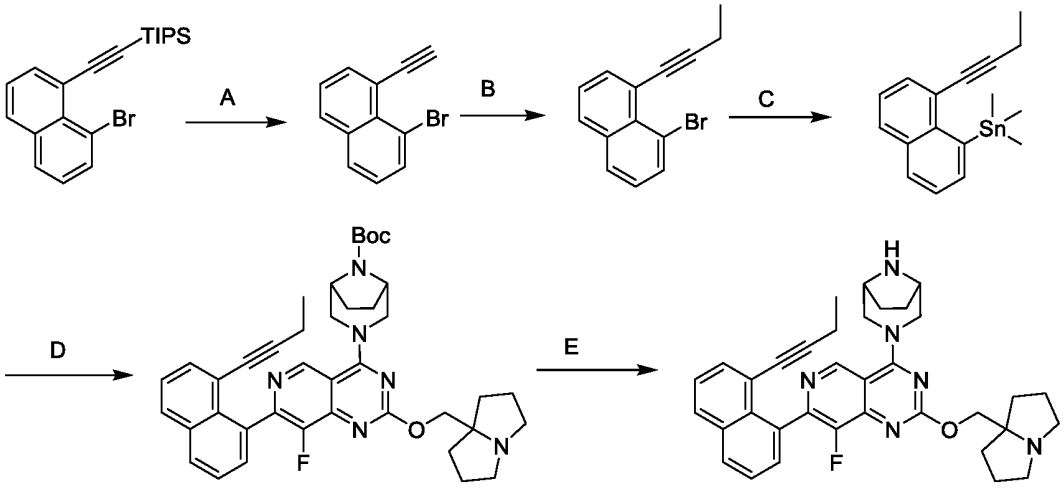
[0854] Стадия C. 3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)проп-2-ин-1-амин. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)проп-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (55 мг, 70,7 мкмоль, 1,0 экв.) в HCl•диоксане (4 M, 1,0 мл, 56,6 экв.) и ацетонитриле (0,5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Остаток доводили до pH 8 насыщенным раствором карбоната натрия (2,0 мл), экстрагировали смесью этилацетат/метанол = 10/1 (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 22% - 52%, 10 мин) с получением 3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)проп-2-ин-1-амина (18,9 мг, выход 46%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ

= 9,06 (с, 1H), 7,97 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,91 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,66 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,61-7,56 (т, *J* = 7,6, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,45 (дд, *J* = 7,2, 8,0 Гц, 1H), 4,67-4,53 (м, 2H), 4,42-4,31 (м, 2H), 3,72-3,61 (м, 4H), 3,44-3,31 (м, 2H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,81-2,72 (м, 3H), 2,26-2,20 (м, 2H), 1,98 (м, 4H), 1,83-1,73 (м, 6H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 578.

ПРИМЕР 242



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-(бут-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0855] Стадия A. 1-Бром-8-этинилнафталин. К раствору 2-(8-бром-1-нафтил)этинилтриизопропилсилана (синтезировали в соответствии с примером 179, 5,0 г, 12,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (40 мл) добавляли CsF (9,80 г, 64,5 ммоль, 5,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 30 минут. Разбавляли смесь этилацетатом (40 мл) и водой (50 мл) и разделяли. Органический слой промывали водой (3 × 50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением 1-бром-8-

этинилнафталина (2,0 г, выход 67%). Коричневое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,91 - 7,72 (м, 4H), 7,45-7,35 (м, 1H), 7,28 - 7,21 (м, 1H), 3,56 (с, 1H).

[0856] Стадия B. 1-Бром-8-бут-1-инилнафталин. К раствору 1-бром-8-этинилнафталина (1,2 г, 5,19 ммоль, 1,0 экв.) и HMPA (1,21 г, 6,75 ммоль, 1,19 мл, 1,3 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 М, 6,75 мл, 1,3 экв.) при -70 °C. После добавления перемешивали смесь при -70 °C в течение 1 часа и по каплям добавляли CH_3CH_2I (4,05 г, 25,9 ммоль, 2,08 мл, 5,0 экв.) при - 70 °C. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением 1-бром-8-бут-1-инилнафталина (600 мг, выход 44%). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,86 - 7,73 (м, 4H), 7,39 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,23 (м, 1H), 2,54 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,31 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

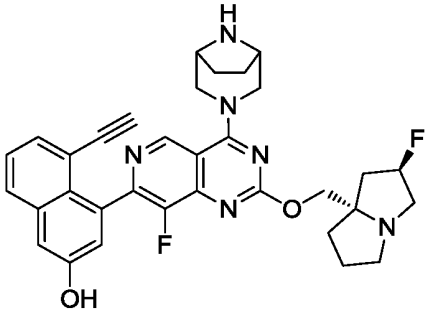
[0857] Стадия C. (8-Бут-1-инил-1-нафтил)триметилстаннан. Смесь 1-бром-8-бут-1-инилнафталина (100 мг, 386 мкмоль, 1,0 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (379 мг, 1,16 ммоль, 240 мкл, 3,0 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (44,6 мг, 38,6 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (2,0 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 110 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением (8-бут-1-инил-1-нафтил)триметилстаннана (80 мг, выход 60%). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,88 - 7,68 (м, 4H), 7,47 - 7,35 (м, 2H), 2,53 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,32 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H), 0,44 (с, 9H).

[0858] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-(бут-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 563 мкмоль, 1,0 экв.), (8-бут-1-инил-1-

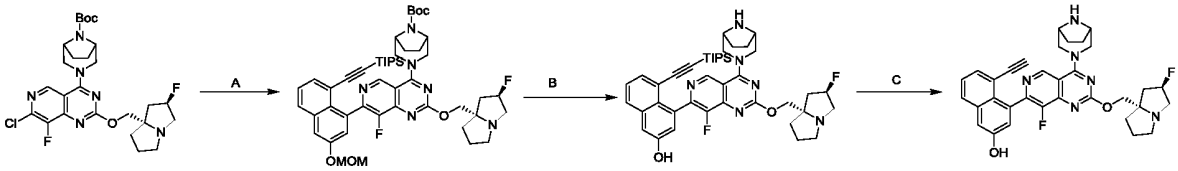
нафтил)триметилстаннана (386 мг, 1,13 ммоль, 2,0 экв.), CuI (32,2 мг, 169 мкмоль, 0,3 экв.), BINAP (70,1 мг, 112 мкмоль, 0,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (41,2 мг, 56,3 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (6,0 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 90 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, от петролейный эфир/этилацетат = 10/1 до этилацетат/метанол = 10/1). Дополнительно очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-(бут-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (85 мг, выход 20%). Белое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 677.

[0859] Стадия E. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-(бут-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-(бут-1-ин-1-ил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг, 118 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4,0 M, 0,75 мл). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. Концентрировали смесь и разбавляли остаток водой (1,0 мл). Затем доводили смесь до pH ~ 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали смесью (дихлорметан/метанол = 10/1) (3 ×5,0 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X Bridge C18 150 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 35% - 65%, 10 мин). Собирали требуемую фракцию и концентрировали под вакуумом для удаления ацетонитрила. Лиофилизировали смесь с получением указанного в заголовке соединения (29,2 мг, выход 42%). Белое твердое вещество, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,05 (с, 1H), 7,95 (дд, *J* =1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,59 - 7,50 (м, 2H), 7,42 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,63 (шд, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,54 (шд, *J* = 11,6 Гц, 1H), 4,21 (д, *J* = 1,2 Гц, 2H), 3,71 - 3,55 (м, 4H), 3,07 - 3,14 (м, 2H), 2,56 - 2,69 (м, 2H), 2,04 - 2,14 (м, 2H), 1,87 - 1,74 (м, 8H), 1,71 - 1,62 (м, 4H), 0,75 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 577.

ПРИМЕР 243



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ол



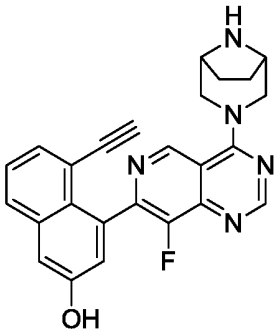
[0860] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (71,5 мг, 129,87 мкмоль, 1,0 экв.) и Cs_2CO_3 (127 мг, 390 мкмоль, 3,0 экв.) в диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) одной порцией добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (19,0 мг, 26,0 мкмоль, 0,2 экв.), триизопропил((6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)силан (86,5 мг, 169 мкмоль, 1,3 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 40%). Желтое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): 883.

[0861] Стадия B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-

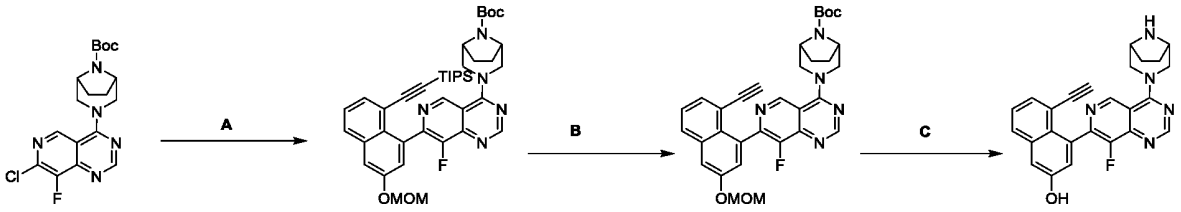
((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ол. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (55 мг, 62,28 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (2,5 мл) одной порцией добавляли HCl•диоксан (4 M, 0,5 мл, 32,11 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. После завершения концентрировали остаток при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 80%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 739.

[0862] Стадия C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ол. К смеси 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ола (50 мг, 67,66 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) одной порцией добавляли CsF (51,39 мг, 338,30 мкмоль, 12,47 мкл, 5 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. После завершения очищали смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (7,28 мг, выход 18%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,01 (с, 1H), 7,83 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,44 - 7,38 (м, 1H), 7,34 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,18 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,42 - 5,22 (м, 1H), 4,70 - 4,54 (м, 4H), 4,36 - 4,20 (м, 2H), 3,78 - 3,70 (м, 2H), 3,29 - 3,14 (м, 3H), 3,09 - 2,99 (м, 2H), 2,40 - 2,21 (м, 2H), 2,19 - 2,11 (м, 1H), 2,07 - 1,96 (м, 2H), 1,96 - 1,77 (м, 5H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 583.

ПРИМЕР 244



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ол

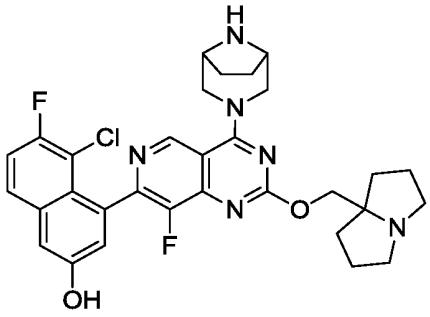


[0863] Стадия A. трет-Бутил-3-[8-фтор-7-[3-(метоксиметокси)-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Дегазировали смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 381 мкмоль, 1,0 экв.) и Cs_2CO_3 (372 мг, 1,14 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (9 мл) и H_2O (3 мл). Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (27,9 мг, 38,1 мкмоль, 0,1 экв.) и триизопропил((6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)силан (282 мг, 571 мкмоль, 1,5 экв.) и перемешивали смесь при 95 °C в течение 3,5 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл), и затем разделяли. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) и обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (102 мг, выход 35%). Желтое маслянистое вещество. Rf = 0,4 (3:1, петролейный эфир/этилацетат). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 726.

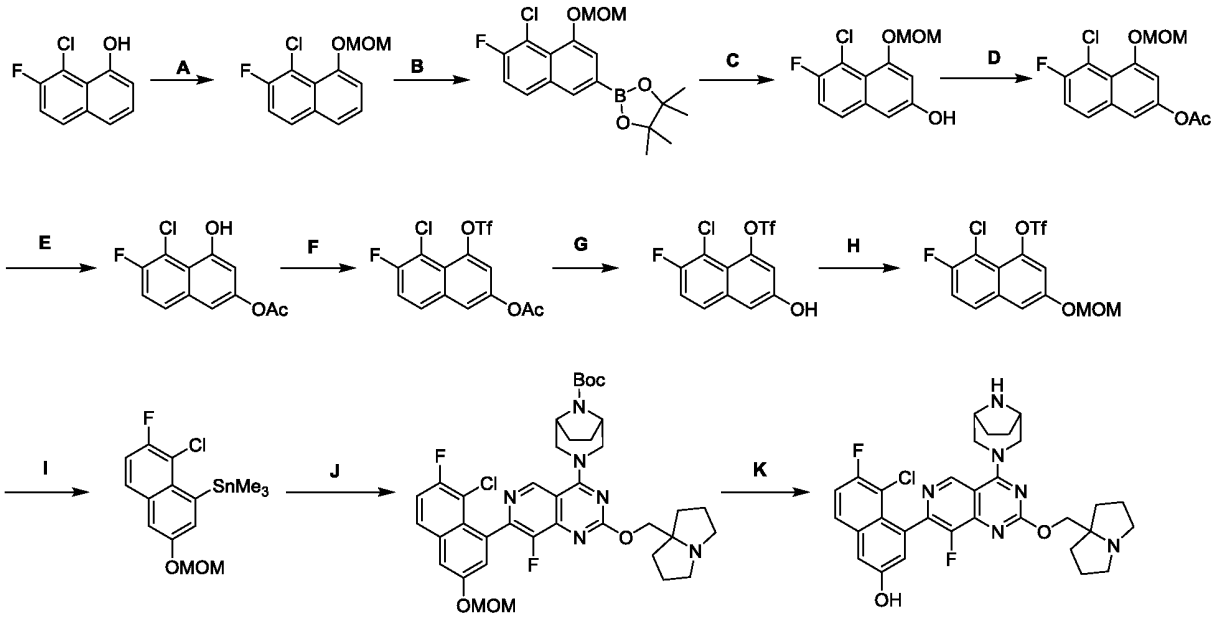
[0864] Стадия B. трет-Бутил-3-[7-[8-этинил-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси 3-[8-фтор-7-[3-(метоксиметокси)-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (170 мг, 234 мкмоль, 1,0 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли CsF (178 мг, 1,17 ммоль, 43,2 мкл, 5,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения the напрямую очищали смесь без выделения продукта. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 97%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 570.

[0865] Стадия C. 4-[4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил]-5-этинил-нафталин-2-ол. К смеси трет-бутил-3-[7-[8-этинил-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 175 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 2 мл, 45 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом и доводили pH до 9 концентрированным раствором $NaHCO_3$ (4 мл). Затем разбавляли смесь этилацетатом (6 мл) и водой (4 мл), и затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл), и промывали объединенный органический слой насыщенным солевым раствором (8 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 20% - 50%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (30,2 мг, выход 40%). Оранжевое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,06 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,33 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (с, 2H), 4,72 (шд, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,51 (шд, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,79-3,71 (шд, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,67 (шс, 2H), 3,60 (шд, *J* = 12,0 Гц, 1H), 2,44 (с, 1H), 1,82-1,76 (м, 3H), 1,64-1,57 (м, 1H). ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 214, 426.

ПРИМЕР 245



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлор-6-фторнафталин-2-ол



[0866] Стадия A. 1-Хлор-2-фтор-8-(метоксиметокси)нафталин. К смеси 8-хлор-7-фторнафталин-1-ола (50,0 г, 254 ммоль, 1,0 экв.) и ДХМ (1000 мл) одной порцией добавляли DIEA (98,7 г, 763 ммоль, 3,0 экв.) и хлор(метокси)метан (41,0 г, 509 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. После завершения гасили смесь водой (800 мл). Отделяли органическую фазу и концентрировали. К остатку добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (600 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (500 мл × 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (52,0 г, выход 82%). Бесцветное маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,66 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, *J* = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,33 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,29 - 7,24 (м, 1H), 7,19 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,57 (с, 3H).

[0867] Стадия B. 2-[5-Хлор-6-фтор-4-(метоксиметокси)-2-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Дегазировали смесь 1-хлор-2-фтор-8-(метоксиметокси)нафталина (25,0 г, 104 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (26,4 г, 104 ммоль, 1,0 экв.), Ir(OMe)(cod))$_2$ (3,44 г, 5,19 ммоль, 0,05 экв.), dtbbpy (3,35 г, 12,5 ммоль, 0,12 экв.) в ТГФ (500 мл) и затем перемешивали смесь при 60 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали смесь с получением остатка. Очищали остаток колоночной

хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 8/1) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 г, неочищенное). Желтое маслянистое вещество.

[0868] Стадия C. 5-Хлор-6-фтор-4-(метоксиметокси)нафталин-2-ол. К раствору 2-[5-хлор-6-фтор-4-(метоксиметокси)-2-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (40,0 г, неочищенный) в ТГФ (400 мл) и H_2O (200 мл) добавляли H_2O_2 (100 г, 882 ммоль, чистота 30%, 8,08 экв.) и AcOH (328 г, 5,46 моль, 50,0 экв.) при 10 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. После завершения гасили смесь насыщенным раствором Na_2SO_3 (800 мл × 2) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (800 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 8/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,95 г, выход за две стадии 15%). Почти белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,49 (дд, *J* = 5,2, 8,8 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,89 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,82 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,27 (шс, 1H), 3,60 (с, 3H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 257.

[0869] Стадия D. [5-Хлор-6-фтор-4-(метоксиметокси)-2-нафтил]ацетат. К раствору 5-хлор-6-фтор-4-(метоксиметокси)нафталин-2-ол (0,500 г, 1,95 ммоль, 1,0 экв.), ТЭА (394 мг, 3,90 ммоль, 2,0 экв.), DMAP (23,8 мг, 195 мкмоль, 0,1 экв.) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли ацетилхлорид (229 мг, 2,92 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Затем нагревали реакционную смесь до 25 °C и перемешивали в течение 0,5 часа. После завершения разбавляли смесь водой (20 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водную фазу ДХМ (30 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 6/1) с получением указанного в заголовке соединения (540 мг, выход 93%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,64 (дд, *J* = 5,2, 8,8 Гц, 1H), 7,32 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

[0870] Стадия E. (5-Хлор-6-фтор-4-гидрокси-2-нафтил)ацетат. К раствору [5-хлор-6-фтор-4-(метоксиметокси)-2-нафтил]ацетата (540 мг, 1,81 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 5 мл, 11,1 экв.) при 0 °C и затем перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали смесь. Остаток гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2).

Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 86%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,06 (с, 1H), 7,70 (дд, *J* = 5,2, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,19 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H).

[0871] Стадия F. [5-Хлор-6-фтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2-нафтил]ацетат. К раствору (5-хлор-6-фтор-4-гидрокси-2-нафтил)ацетата (400 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.), DIPEA (609 мг, 4,71 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (8 мл) по каплям добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (665 мг, 2,36 ммоль, 1,5 экв.) при -40 °C и затем нагревали реакционную смесь до 25 °C и перемешивали в течение 0,5 часа. После завершения гасили смесь водой (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 15/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, выход 44%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,79 (дд, *J* = 5,2, 9,0 Гц, 1H), 7,71 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,40 (м, 2H), 2,39 (с, 3H).

[0872] Стадия G. (8-Хлор-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)трифторметансульфонат. К смеси [5-хлор-6-фтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2-нафтил]ацетата (1,70 г, 4,40 ммоль, 1,0 экв.), H_2O (8 мл) и ТГФ (30 мл) добавляли LiOH (211 мг, 8,79 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали смесь доводили ее pH до 6 с помощью AcOH. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2) и промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, неочищенное). Коричневое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,62 (дд, *J* = 5,2, 8,8 Гц, 1H), 7,35 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,23 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H).

[0873] Стадия H. 8-Хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илтрифторметансульфонат. К раствору (8-хлор-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)трифторметансульфоната (1,80 г, неочищенный) и DIEA (2,02 г, 15,7 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли MOMCl (841 мг, 10,5 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °C,

перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. После завершения гасили реакцию водой (40 мл) при 0 °C, и затем экстрагировали ДХМ (100 мл). Промывали органический слой насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 6/1) с получением указанного в заголовке соединения (920 мг, выход за две стадии 54%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,70 (дд, *J* = 5,2, 8,8 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,42 - 7,35 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 3,53 (с, 3H).

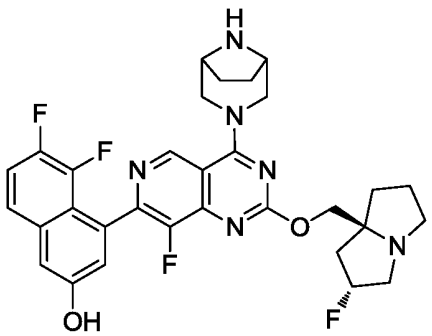
[0874] Стадия I. (8-Хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннан. К смеси 8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (620 мг, 1,59 ммоль, 1,0 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (1,57 г, 4,78 ммоль, 3,0 экв.), LiCl (203 мг, 4,78 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (184 мг, 160 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Дегазировали смесь и перемешивали при 110 °C в течение 16 часов. После завершения гасили смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1). Бесцветное маслянистое вещество. Затем полученное маслянистое вещество очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (416 мг, выход 64%). Бесцветное маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,70 - 7,64 (м, 1H), 7,59 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,31 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 0,44 (с, 9H).

[0875] Стадия J. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (216 мг, 405 мкмоль, 1,0 экв.), (8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннана (245 мг, 607 мкмоль, 1,5 экв.), CuI (23,2 мг, 122 мкмоль, 0,3 экв.), BINAP (50,5 мг, 81,1 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (29,7 мг, 40,5 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 и перемешивали смесь при 90 °C в течение 5,5 часа. После завершения гасили реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Экстрагировали водный слой

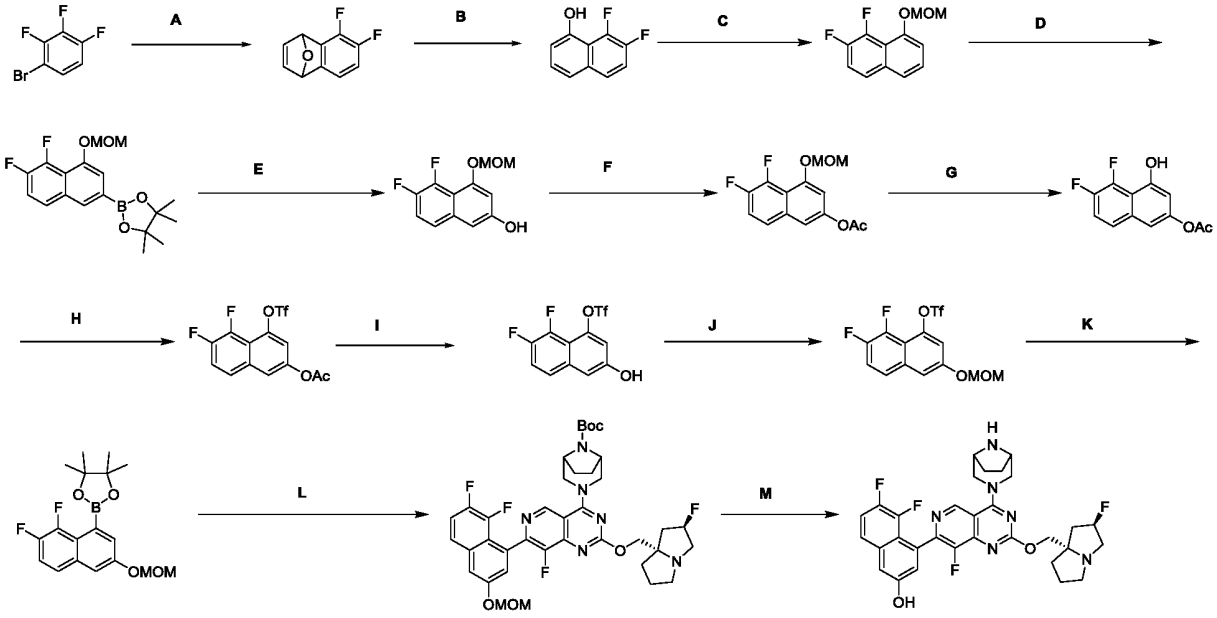
этилацетатом (60 мл × 2) и сушили объединенную органическую фазу над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (Al2O3, петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1, затем MeOH/этилацетат = 1:10) с получением желтого маслянистого вещества. Затем полученное маслянистое вещество очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (76,7 мг, выход 25%). Бесцветное маслянистое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 737.

[0876] Стадия K. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлор-6-фторнафталин-2-ол. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60,0 мг, 81,4 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 2 мл, 98,3 экв.) при 0 °C и перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при 25 °C. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 7%-27%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (25,7 мг, выход 45%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,13 (с, 1H), 7,83 (дд, *J* = 5,2, 8,8 Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 2H), 7,22 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,78 (шс, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,00 (шс, 2H), 3,87 (шт, *J* = 12,0 Гц, 2H), 3,74 - 3,64 (м, 2H), 3,28 (шс, 2H), 2,39 - 2,28 (м, 2H), 2,27 - 1,94 (м, 10H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 593.

ПРИМЕР 246



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дифторнафталин-2-ол



[0877] Стадия A. 5,6-Дифтор-1,4-дигидро-1,4-эпоксинафталин. К раствору 1-бром-2,3,4-трифторбензола (100 г, 474 ммоль, 56,2 мл, 1,0 экв.) и фурана (64,5 г, 948 ммоль, 68,9 мл, 2,0 экв.) в толуоле (1000 мл) добавляли n-Buli (2,5 M, 227 мл, 1,20 экв.) при -15 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. После завершения гасили реакционную смесь водой (100 мл) и фильтровали. Отделяли фильтрат. Экстрагировали водный слой этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-40% ACN) с получением указанного в заголовке соединения (39,0 г, выход 46%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,12-7,02 (м, 2H), 6,93 (дд, *J* = 3,6, 8,0 Гц, 1H), 6,82-6,71 (м, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,72 (с, 1H).

[0878] Стадия B. 7,8-Дифторнафталин-1-ол. К раствору 5,6-дифтор-1,4-дигидро-1,4-эпоксинафталина (39,0 г, 216 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (500 мл) добавляли HCl (12 M, 252 мл, 14,0 экв.). Перемешивали смесь при 78 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления EtOH. Остаток доводили до pH 7 твердым NaOH и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром (100 мл) при 25 °C в течение 0,5 часа с получением указанного в заголовке соединения

(26,0 г, выход 61%). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,62-7,54 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,07-6,97 (м, 1H), 6,71 - 6,58 (м, 1H).

[0879] Стадия C. 7,8-Дифторнафталин-1-ол. К раствору 7,8-дифторнафталин-1-ола (26,0 г, 144 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (300 мл) добавляли DIEA (56,0 г, 433 ммоль, 75,4 мл, 3,0 экв.) и хлор(метокси)метан (23,2 г, 289 ммоль, 21,9 мл, 2,0 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления ДХМ. Разбавляли остаток H_2O (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (28,8 г, выход 89%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57-7,51 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,39-7,29 (м, 2H), 7,17 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,60 (с, 3H).

[0880] Стадия D. 2-(5,6-Дифтор-4-(метоксиметокси)нафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 7,8-дифторнафталин-1-ола (1,75 г, 7,81 ммоль, 1 экв.) И 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,50 г, 19,5 ммоль, 2,83 мл, 2,5 экв.) в ТГФ (20,0 мл) добавляли $(Ir(OMe)(cod))_2$ (517 мг, 781 мкмоль, 0,1 экв.) и dtbbpy (251 мг, 937 мкмоль, 0,12 экв.). Перемешивали смесь при 70 °C в течение 2 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (22 г, неочищенное). Черно-коричневое маслянистое вещество.

[0881] Стадия E. 5,6-Дифтор-4-(метоксиметокси)нафталин-2-ол. К раствору 2-(5,6-дифтор-4-(метоксиметокси)нафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (22,0 г, 62,8 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли AcOH (264 г, 4,40 моль, 252 мл, 70 экв.) и H_2O_2 (64,1 г, 565 ммоль, 54,3 мл, чистота 30%, 9 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь насыщенным водным раствором $NaHSO_3$ (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (EA) (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE/EA = от 100/1 до 5/1) и повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 250 мм*100 мм*15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 35%-60%, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 2,89 ммоль, выход за двве стадии

4,6%, чистота 99,2%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,33-7,28 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 6,82 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,76 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,25 (шс, 1H), 3,56 (с, 3H); ЖХМС [ИЭР, M-1]: 239,0.

[0882] Стадия F. 5,6-Дифтор-4-(метоксиметокси)нафталин-2-илацетат. К раствору 5,6-дифтор-4-(метоксиметокси)нафталин-2-ола (740 мг, 3,08 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли Et_3N (623 мг, 6,16 ммоль, 858 мкл, 2 экв.) и DMAP (37,6 мг, 308 мкмоль, 0,1 экв.). Затем по каплям добавляли ацетилхлорид (484 мг, 6,16 ммоль, 440 мкл, 2 экв.) в ДХМ (3,00 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (15,0 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 5,00 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE/EA = от 100/1 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, 2,39 ммоль, выход 78%, чистота 95,0%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,51-7,44 (м, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 6,95 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

[0883] Стадия G. 5,6-Дифтор-4-гидроксинафталин-2-илацетат. К раствору 5,6-дифтор-4-(метоксиметокси)нафталин-2-илацетата (710 мг, 2,52 ммоль, 1 экв.) в EA (1,00 мл) добавляли HCl/EA (4 M, 7,00 мл, 11,13 экв.) при -40 °C. Перемешивали смесь при -40 °C в течение 0,5 часа и при 0 °C еще 0,5 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50,0 мл) и экстрагировали EA (3 × 20,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, неочищенное). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M-1]: 237,0.

[0884] Стадия H. 5,6-Дифтор-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)нафталин-2-илацетат. К раствору 5,6-дифтор-4-гидроксинафталин-2-илацетата (580 мг, 2,44 ммоль, 1 экв.) и DIPEA (944 мг, 7,31 ммоль, 1,27 мл, 3 экв.) в ДХМ (6,00 мл) добавляли Tf_2O (824 мг, 2,92 ммоль, 482 мкл, 1,2 экв.) при -78 °C. Перемешивали смесь при -78 °C в течение 0,5 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (20,0 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 15,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE/EA = от 1/0 до 30/1) с получением

указанного в заголовке соединения (450 мг, 1,15 ммоль, выход за две стадии 47%, чистота 95,0%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,69-7,67 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,52-7,44 (м, 1H), 7,36 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H).

[0885] Стадия I. 7,8-Дифтор-3-гидроксинафталин-1-илтрифторметансульфонат. К раствору 5,6-дифтор-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)нафталин-2-илацетата (430 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3,00 мл) и H_2O (1,00 мл) добавляли LiOH (33,4 мг, 1,39 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения доводили реакционную смесь до pH ~ 6 с помощью AcOH. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 20,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, неочищенное). Желтое маслянистое вещество.

[0886] Стадия J. 7,8-Дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илтрифторметансульфонат. К раствору 7,8-дифтор-3-гидроксинафталин-1-илтрифторметансульфоната (400 мг, 1,22 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляли DIPEA (473 мг, 3,66 ммоль, 637 мкл, 3 экв.) при 0 °C и затем по каплям добавляли MOMCl (196 мг, 2,44 ммоль, 185 мкл, 2 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (30,0 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 20,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE/EA = от 1/0 до 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 846 мкмоль, выход 69%, чистота 90,0%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,58-7,52 (м, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,29 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,54 (с, 3H).

[0887] Стадия K. 2-(7,8-Дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (330 мг, 886 мкмоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (450 мг, 1,77 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (4,00 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (64,9 мг, 88,7 мкмоль, 0,1 экв.) и KOAc (435 мг, 4,43 ммоль, 5 экв.). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (20,0 мл) и экстрагировали EA (3 × 10,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20,0

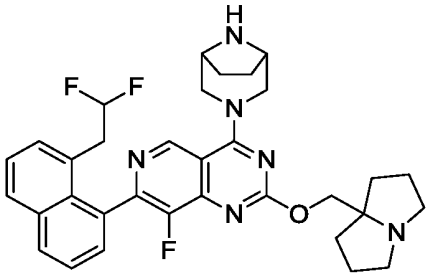
мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE/EA = от 1/0 до 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 624 мкмоль, выход 70%, чистота 95,0%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,49-7,44 (м, 1H), 7,44-7,41 (м, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 1,45 (с, 12H).

[0888] Стадия L. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (157 мг, 286 мкмоль, 1 экв.) и 2-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (200 мг, 571 мкмоль, 2 экв.) в H_2O (500 ul) и диоксане (3,00 мл) добавляли K_3PO_4 (182 мг, 857 мкмоль, 57,1 мкл, 3 экв.), 4-ди-трет-бутилфосфанил-N,N-диметиланилин (15,2 мг, 57,1 мкмоль, 0,2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (26,2 мг, 28,6 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 70 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения фильтровали реакционную смесь. Разбавляли фильтрат водой (20,0 мл) и экстрагировали EA (3 × 10,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ТСХ (SiO_2, ДХМ/MeOH = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 126 мкмоль, выход 44%, чистота 93,8%). Желтое маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 739,4.

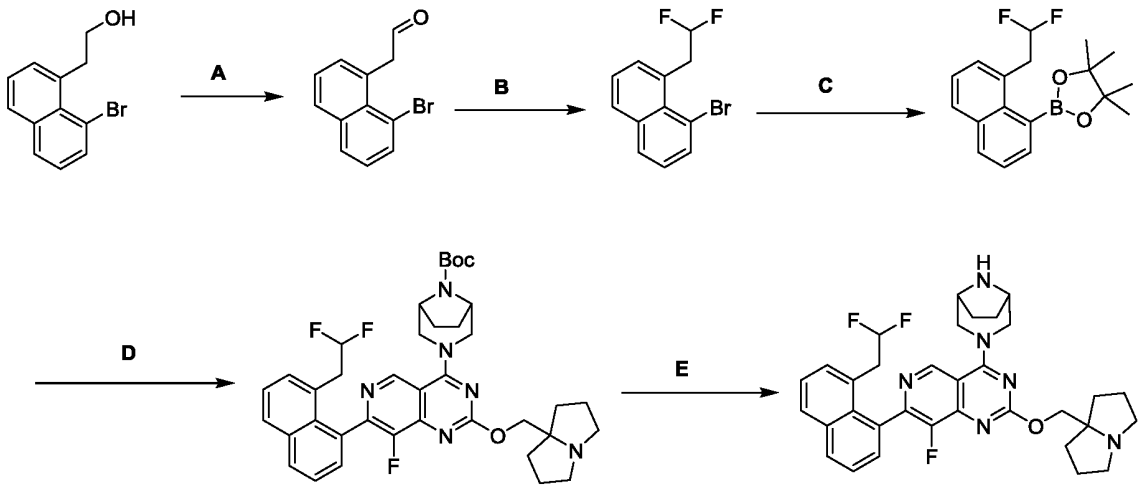
[0889] Стадия M. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дифторнафталин-2-ол. Раствор (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (90,0 мг, 122 мкмоль, 1 экв.) в HCl•EtOAc (2,00 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN];

B%: 30%-70%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (18,8 мг, 31,0 мкмоль, выход 25%, чистота 98,4%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ = 9,06 (с, 1H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,46-7,35 (м, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,23 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,44-5,20 (м, 1H), 4,69-4,54 (м, 2H), 4,38-4,18 (м, 2H), 3,82-3,58 (м, 4H), 3,27-3,12 (м, 3H), 3,08-2,94 (м, 1H), 2,41-2,09 (м, 3H), 2,07-1,69 (м, 7H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 595,1.

ПРИМЕР 247



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-(2,2-дифторэтил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0890] Стадия A. 2-(8-Бром-1-нафтил)ацетальдегид. Реагент Десс-Мартина (1,18 г, 2,79 ммоль, 863 мкл, 1,4 экв.) добавляли к раствору 2-(8-бромнафталин-1-ил)этан-1-ола (синтезировали в соответствии с примером 239, 0,5 г, 1,99 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (10 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа и гасили насыщенным водным раствором Na2S2O3 (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре (25 °C) в течение 15 минут разделяли слои. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, от 10/1 до 4/1) с получением указанного в заголовке соединения (0,2 г, 40%). Желтое маслянистое вещество; Rf = 0,43 (3/1 петролейный эфир/этилацетат); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,05-10,00 (м, 1H), 7,88-7,82 (м, 3H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,36 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 4,73-4,67 (м, 2H).

[0891] Стадия B. 1-Бром-8-(2,2-дифторэтил)нафталин. К раствору 2-(8-бром-1-нафтил)ацетальдегида (195 мг, 783 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4,0 мл) медленно добавляли DAST (505 мг, 3,13 ммоль, 414 мкл, 4,0 экв.) при -40 °C. Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 1 часа и гасили ледяным насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (6 мл). Разделяли слои. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (4 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, от 1/0 до 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 75%). Желтое маслянистое вещество; Rf = 0,90 (петролейный эфир/этилацетат 100/1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,95-7,79 (м, 3H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 1H), 6,49-6,13 (м, 1H), 4,26-4,09 (м, 2H).

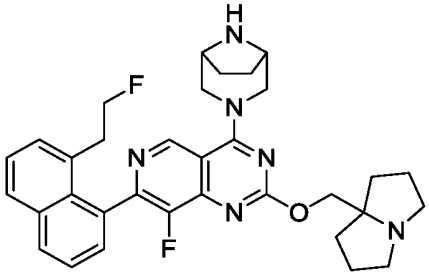
[0892] Стадия C. 2-[8-(2,2-Дифторэтил)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. 1-Бром-8-(2,2-дифторэтил)нафталин (50 мг, 184 мкмоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (141 мг, 553 мкмоль, 3,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (13,5 мг, 18,4 мкмоль, 0,1 экв.) и KOAc (54,3 мг, 553 мкмоль, 3,0 экв.) в ДМСО (0,5 мл) дегазировали и затем нагревали до 110 °C в течение 0,5 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь водой (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 3 мл). Сушили органические слои над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, от 1/0 до 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 68%). Желтое маслянистое вещество; Rf = 0,10 (петролейный эфир); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,92 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,85-7,76 (м, 2H), 7,51-7,43 (м, 3H), 6,33-5,99 (м, 1H), 3,82-3,68 (м, 2H), 1,45 (с, 12H).

[0893] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-(2,2-дифторэтил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

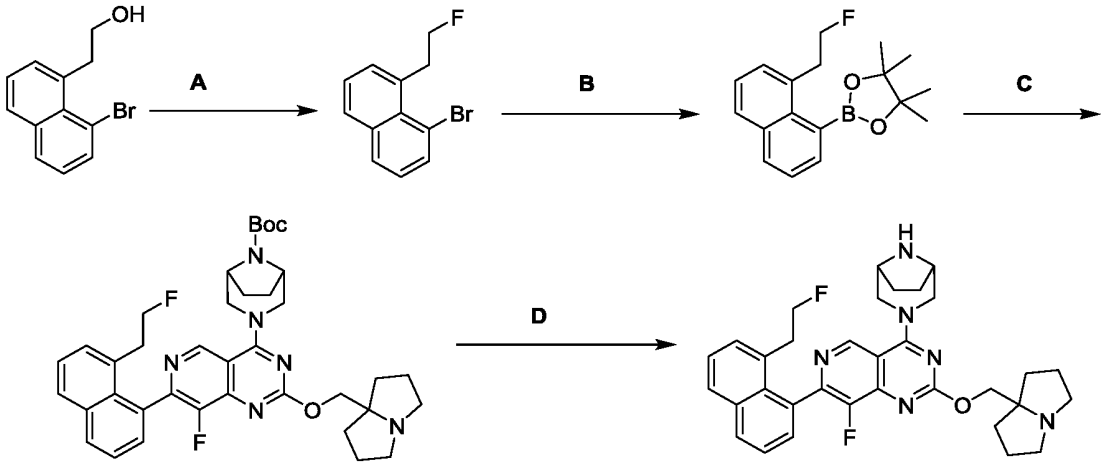
диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 37,5 мкмоль, 1,0 экв.), 2-[8-(2,2-дифторэтил)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (19,1 мг, 60,0 мкмоль, 1,6 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (4,34 мг, 3,75 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (24,5 мг, 75,0 мкмоль, 2,0 экв.) в H_2O (0,1 мл) и диоксане (0,5 мл) дегазировали и затем нагревали до 90 °C в течение 5 часов в атмосфере N_2. После завершения удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил]. Требуемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали под вакуумом для удаления MeCN и экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Сушили органические слои над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 40%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 689.

[0894] Стадия E. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-(2,2-дифторэтил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-(2,2-дифторэтил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (37 мг, 46,2 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,4 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 0,37 мл, 32,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа, удаляли растворитель при пониженном давлении. Нейтрализовали остаток насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (0,5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 × 1 мл). Сушили органические слои над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 24%-54%, 10 мин). Собирали требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (8,91 мг, 32%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,99 (с, 1H), 8,04-7,98 (м, 1H), 7,95-7,89 (м, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,45-7,38 (м, 1H), 6,06-5,68 (м, 1H), 4,79-4,62 (м, 1H), 4,59-4,44 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,76-3,63 (м, 3H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,20-3,06 (м, 2H), 3,01-2,86 (м, 2H), 2,65 (тд, *J* = 7,2, 9,6 Гц, 2H), 2,19-2,05 (м, 2H), 1,96-1,72 (м, 10H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 589.

ПРИМЕР 248



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-(2-фторэтил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0895] Стадия A. 1-Бром-8-(2-фторэтил)нафталин. К раствору 2-(8-бромнафталин-1-ил)этан-1-ола (синтезировали в соответствии с примером 239, 900 мг, 3,58 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (12 мл) по каплям добавляли DAST (671,00 мг, 4,16 ммоль, 1,16 экв.) в ДХМ (0,5 мл) при 0 – 5 °C и перемешивали смесь при 5 – 30 °C в течение 45 минут. Реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) при температуре ниже 10 °C и экстрагировали ДХМ (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/0) с получением указанного в заголовке соединения (606 мг, выход 66%). Светло-желтая жидкость; Rf = 0,90 (петролейный эфир/этилацетат = 3/1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ= 7,92-7,83 (м, 3H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 4,78-4,81 (м, 1H), 4,69-4,66 (м, 1H), 4,03-3,99 (м, 1H), 3,98-3,94 (м, 1H).

[0896] Стадия B. 2-[8-(2-Фторэтил)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-

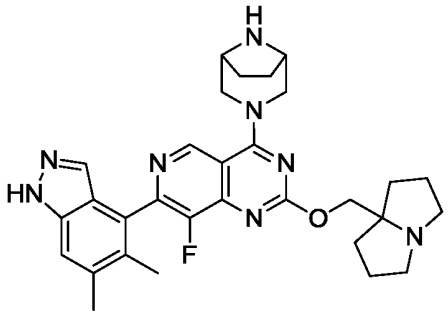
диоксаборолана (870,00 мг, 3,43 ммоль, 1,5 экв.), 1-бром-8-(2-фторэтил)нафталина (580 мг, 2,29 ммоль, 1,0 экв.), AcOK (453 мг, 4,62 ммоль, 2,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (84 мг, 115 мкмоль, 0,05 экв.) в диоксане (12 мл) 4 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь H_2O (50 мл) и экстрагировали EA (4 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, от 1/0 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход 50%). Желтое пенистое вещество; Rf = 0,05 (петролейный эфир/этилацетат = 1/0); ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ= 7,91-7,90 (м, 1H), 7,89-7,88 (м, 1H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,43-7,41 (м, 3H), 4,86-4,71 (м, 2H), 3,66-3,58 (м, 2H), 1,48-1,36 (м, 12H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ= -212,78.

[0897] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-(2-фторэтил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 225 мкмоль, 1,0 экв.), 2-[8-(2-фторэтил)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (110 мг, 366 мкмоль, 1,63 экв.), Cs_2CO_3 (220 мг, 675 мкмоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (20 мг, 27,3 мкмоль, 0,12 экв.) в диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) 4 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 6 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь H_2O (15 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл), экстрагировали EA (4 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 11/9] с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 60%). Светло-желтое смолистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 671.

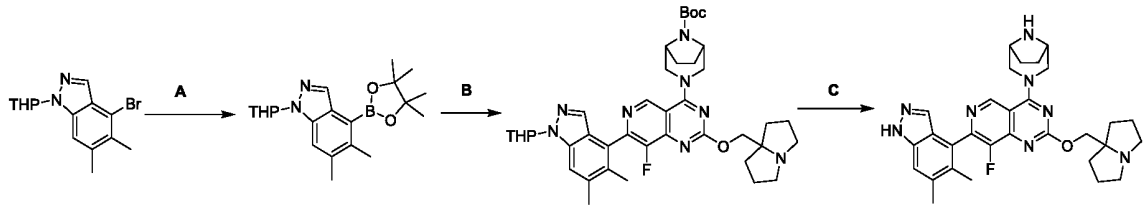
Стадия D. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-(2-фторэтил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-(2-фторэтил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (45 мг, 61,57 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,6 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 0,6 мл) при температуре ниже 10 °C. Перемешивали смесь

при 25 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь H_2O (10 мл) и EA (5 мл). Доводили pH смеси до 8~9 твердым $NaHCO_3$ при температуре ниже 10 °C. Экстрагировали смесь этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 6%-36%, 10 мин). Требуемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (10,30 мг, выход 26%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ= 9,21-9,09 (м, 1H), 8,63-8,38 (м, 2H), 8,13-8,03 (м, 1H), 8,00-7,90 (м, 1H), 7,68-7,56 (м, 1H), 7,55-7,47 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 1H), 4,79-4,71 (м, 2H), 4,70-4,63 (м, 2H), 4,50-4,19 (м, 2H), 4,04-3,94 (м, 2H), 3,93-3,82 (м, 2H), 3,77 - 3,60 (м, 2H), 3,27 (к, J=6,0Гц, 1H), 2,82-2,66 (м, 2H), 2,40-2,29 (м, 2H), 2,28-1,90 (м, 10H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ= -139,76, -214,10; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 571.

ПРИМЕР 249



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



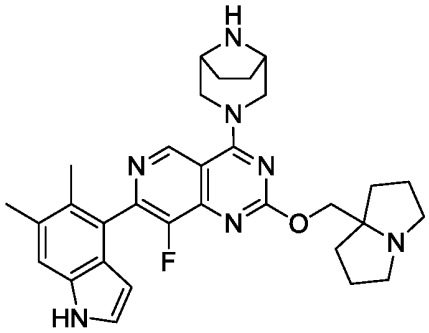
[0898] Стадия A. 5,6-Диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол. К раствору 4-бром-5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (500 мг, 1,62 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,23 г, 4,85 ммоль, 3,0 экв.) в ДМСО (5,0 мл) добавляли KOAc (476 мг, 4,85 ммоль, 3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (118 мг, 162 мкмоль, 0,1 экв.). Перемешивали смесь при 110 °C в течение 0,5 часа и фильтровали через слой Al_2O_3. Разбавляли фильтрат водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5,0 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, от 300/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 67%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,30 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 5,68 (дд, *J* = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 2,54 (с, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,22-2,10 (м, 1H), 2,05-1,98 (м, 1H), 1,83-1,64 (м, 3H), 1,42 (с, 12H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 357.

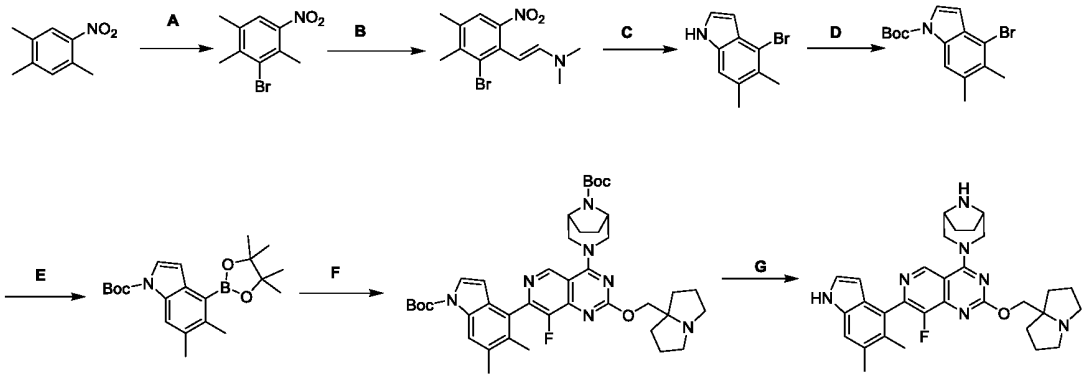
[0899] Стадия B. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (134 мг, 375 мкмоль, 2,0 экв.), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 188 мкмоль, 1,0 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (22,0 мг, 18,8 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (122 мг, 375 мкмоль, 2,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) и H_2O (0,4 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Затем перемешивали смесь при 90 °C в течение 1 часа. Добавляли воду (3,0 мл) и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3,0 мл × 2). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали смесь обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил]. Требуемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$ и концентрировали под вакуумом для удаления MeCN. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 60%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,08 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 5,75-5,68 (м, 1H), 4,66 (шд, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,54 (шд, *J* = 12,8 Гц, 1H), 4,48-4,30 (м, 2H), 4,29-4,16 (м, 2H), 4,04 (шдд, *J* = 13,6, 16,4 Гц, 1H), 3,84-3,56 (м, 3H), 3,19-3,08 (м, 2H), 2,65 (тд, *J* = 6,8, 10,0 Гц, 2H), 2,61-2,51 (м, 1H), 2,51-2,47 (м, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,10 (тд, *J* = 6,0, 12,8 Гц, 3H), 2,02-1,81 (м, 10H), 1,69 (тд, *J* = 7,6, 12,8 Гц, 4H), 1,53 (с, 9H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 727.

[0900] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50,0 мг, 68,8 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (0,5 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 0,5 мл, 29 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 30 минут. Концентрировали растворитель под вакуумом. Разбавляли остаток метанолом (1,0 мл) и нейтрализовали твердым Na_2CO_3. Фильтровали смесь и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X Bridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 28%-58%, 10 мин). Требуемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (11,3 мг, 30%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,85-9,91 (м, 1H), 9,10 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,69-4,50 (м, 2H), 4,25-4,14 (м, 2H), 3,73-3,57 (м, 4H), 3,19-3,08 (м, 2H), 2,65 (тд, *J* = 6,9, 10,1 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,23 (д, *J* = 1,2 Гц, 3H), 2,11 (тд, *J* = 6,0, 12,4 Гц, 2H), 1,96-1,84 (м, 8H), 1,72-1,65 (м, 2H) ; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 543.

ПРИМЕР 250



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0901] Стадия A. 3-Бром-1,2,4-триметил-5-нитробензол. К смеси 1,2,4-триметил-5-нитробензола (10 г, 60,5 ммоль, 1 экв.) и ДХЭ DCE (200 мл) одной порцией добавляли FeBr3 (358 мг, 1,21 ммоль, 0,02 экв.), Fe (879 мг, 15,7 ммоль, 0,26 экв.) и Br_2 (24,2 г, 151 ммоль, 7,80 мл, 2,5 экв.) при 25 °C. Нагревали смесь до 40 °C и перемешивали в течение 12 часов. Охлаждали смесь до 25 °C и добавляли насыщенный раствор Na_2SO_3 (200 мл). Разделяли смесь и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (17 г, неочищенное). Желтое твердое вещество.

[0902] Стадия B. (E)-2-(2-Бром-3,4-диметил-6-нитрофенил)-N,N-диметилэтенамин. К смеси 3-бром-1,2,4-триметил-5-нитробензола (17 г, 69,7 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (100 мл) одной порцией добавляли ДМФА-DMA (49,8 г, 418 ммоль, 55,5 мл, 6 экв.) при 25 °C. Нагревали смесь до 130 °C и перемешивали в течение 10 часов. После завершения охлаждали смесь до 25 °C и концентрировали при пониженном давлении при 40 °C с получением указанного соединения (25 г, неочищенное).

[0903] Стадия C. 4-Бром-5,6-диметил-1H-индол. К смеси (E)-2-(2-бром-3,4-диметил-6-нитрофенил)-N,N-диметилэтенамина (25 г, 83,6 ммоль, 1 экв.) и AcOH (50,2 г, 836 ммоль, 47,8 мл, 10 экв.) в EtOH (200 мл) одной порцией добавляли Fe (23,4 г, 418 ммоль, 5 экв.) при 25 °C в атмосфере N_2. Нагревали смесь до 60 °C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения фильтровали смесь и концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (высота колонки: 250 мм, диаметр: 100 мм, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/этилацетат = 5/1, 3/1) с получением указанного в

заголовке соединения (1 г, выход за три стадии 5%). Желтое маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 226.

[0904] Стадия D. трет-Бутил-4-бром-5,6-диметил-1H-индол-1-карбоксилат. К смеси 4-бром-5,6-диметил-1H-индола (1,00 г, 4,46 ммоль, 1 экв.) и Boc_2O (4,87 г, 22,3 ммоль, 5,13 мл, 5 экв.) добавляли DMAP (54,5 мг, 446 мкмоль, 0,1 экв.) и перемешивали смесь при 40 °C в течение 0,5 часа. Охлаждали смесь до 25 °C и затем добавляли N,N-диметилэтилендиамин (5 мл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 10 минут. Разбавляли смесь водой (10 мл) и затем экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 93%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,94 (с, 1H), 7,50 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,58 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 2,45 (с, 6H), 1,67 (с, 9H).

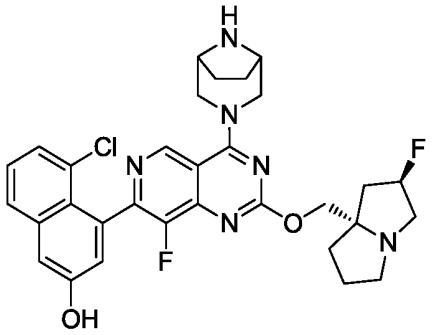
[0905] Стадия E. трет-Бутил-5,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил-4-бром-5,6-диметил-1H-индол-1-карбоксилата (1 г, 3,08 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,17 г, 4,63 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (10 мл) одной порцией добавляли KOAc (605 мг, 6,17 ммоль, 2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (226 мг, 308 мкмоль, 0,1 экв.) при 25 °C в атмосфере N_2. Нагревали смесь до 110 °C и перемешивали в течение 3 часов. Фильтровали смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (условия с ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (490 мг, выход 40%). Белое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 8,04 (шс, 1H), 7,47 (шс, 1H), 6,91 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,67 (с, 9H), 1,42 (с, 12H).

[0906] Стадия F. трет-Бутил-4-(4-((1R,5S)-8-(трет-бутоксикарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-диметил-1H-индол-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилаат (300 мг, 563 мкмоль, 1 экв.) и трет-бутил-5,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (230 мг, 619 мкмоль, 1,1 экв.) в диоксане (5

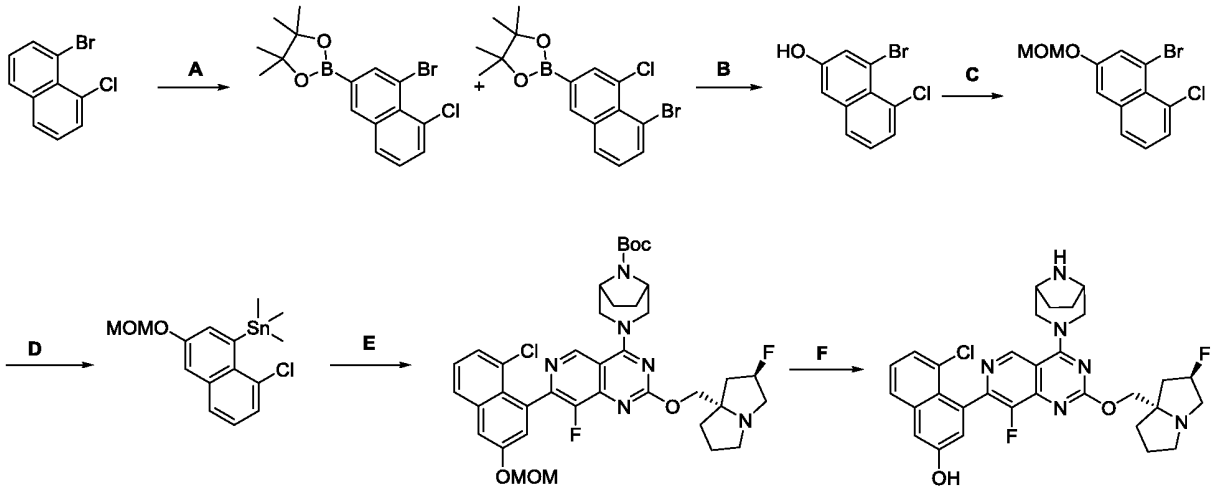
мл) и H_2O (1 мл) одной порцией добавляли Pd(dppf)Cl_2 (41,2 мг, 56,3 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (367 мг, 1,13 ммоль, 2 экв.) при 25 °C в атмосфере N_2. Нагревали смесь до 90 °C и перемешивали в течение 2 часов. Фильтровали смесь и концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (условия с ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 14%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 742.

[0907] Стадия G. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-4-(4-((1R,5S)-8-(трет-бутоксикарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-диметил-1H-индол-1-карбоксилата (60 мг, 80,8 мкмоль, 1 экв.) одной порцией добавляли HCl•MeOH (4 M, 20,2 мкл, 1 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; (B%: 6%-36%, 7 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (7,69 мг, выход 15%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО+D2O) δ = 9,14 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,17 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,88 (шс, 1H), 4,62-4,50 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,78-3,72 (м, 4H), 3,47-3,36 (м, 2H), 3,13-3,03 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,16-1,91 (м, 11H), 1,86-1,69 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 542.

ПРИМЕР 251



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол



[0908] Стадия A. 2-(4-Бром-5-хлорнафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 2-(5-бром-4-хлорнафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 1-бром-8-хлорнафталина (1,5 г, 6,21 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,38 г, 18,6 ммоль, 2,70 мл, 3,0 экв.), $(Ir(OMe)(cod))_2$ (205 мг, 310 мкмоль, 0,05 экв.), 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридина (100 мг, 372 мкмоль, 0,06 экв.) в ТГФ (20 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 60 °C в течение 10 часов в атмосфере N_2. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанных в заголовке соединений (всего 4,5 г) в виде коричневого маслянистого вещества.

[0909] Стадия B. 4-Бром-5-хлорнафталин-2-ол. К раствору 2-(4-бром-5-хлорнафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и 2-(5-бром-4-хлорнафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолаан (3,5 г, 9,52 ммоль, 1,0 экв.) в H_2O (35 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли AcOH (36,7 г, 611 ммоль, 35,0 мл, 64,2 экв.) и H_2O_2 (20,6 г, 182 ммоль, 17,5 мл, чистота 30%, 19,1 экв.). Перемешивали смесь при 10 °C в течение 1 часа. Гасили реакционную смесь насыщенным раствором $NaHSO_3$ (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) и дополнительно дважды очищали методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH3H2O MEOH]; B%: 30%-30%, 3,4 мин; 950 мин) и (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH3H2O MEOH];

B%: 35%-35%, 2,4 мин, 680 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 61%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, М-1]: 257.

[0910] Стадия C. 1-Бром-8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин. К раствору 4-бром-5-хлорнафталин-2-ола (700 мг, 2,72 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (15 мл) добавляли MOMCl (1,7 г, 21,1 ммоль, 1,60 мл, 7,77 экв.) и DIEA (702 мг, 5,44 ммоль, 946 мкл, 2,0 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 10 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 85%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,71 - 7,63 (м, 2H), 7,51 (дд, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,31 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,52 (с, 3H).

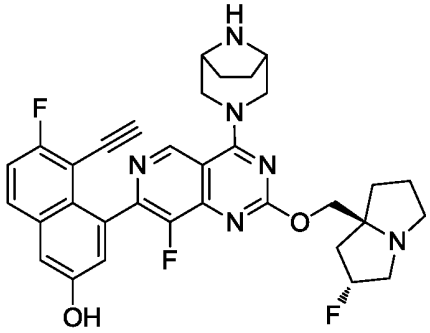
[0911] Стадия D. (8-Хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннан. Смесь 1-бром-8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталина (2,3 г, 7,63 ммоль, 1,0 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (7,50 г, 22,9 ммоль, 4,74 мл, 3,0 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (881 мг, 762 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (50 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 110 °C в течение 12 часов в атмосфере N2. Разбавляли реакционную смесь водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 51%). Бесцветное маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,57 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,38 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 0,45 (с, 9H).

[0912] Стадия E. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата

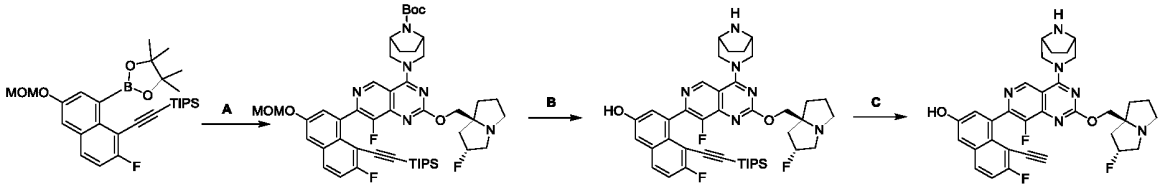
(0,5 г, 907 мкмоль, 1,0 экв.) и (8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннана (770 мг, 2,00 ммоль, 2,2 экв.) в толуоле (5 мл) одной порцией добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (66,4 мг, 90,7 мкмоль, 0,1 экв.), BINAP (113 мг, 181 мкмоль, 0,2 экв.) и CuI (51,8 мг, 272 мкмоль, 0,3 экв.) при 25 °C в атмосфере N_2. Затем смесь 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 12 часов. После завершения гасили реакционную смесь водой (20 мл). Экстрагировали водный слой этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, от петролейный эфир/этилацетат = 10/1 до этилацетат/метанол = 10/1) и дополнительно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 15%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 737,3.

[0913] Стадия F. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол. К трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (330 мг, 448 мкмоль, 1,0 экв.) одной порцией добавляли HCl/MeOH (4 M, 5,21 мл, 47,0 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 10 минут. После завершения концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*40 мм*15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 1%-30%, 10 мин). Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 43%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,11 (с, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 3H), 7,17 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,59-5,40 (м, 1H), 4,84-4,74 (м, 2H), 4,63-4,51 (м, 2H), 4,06 (шс, 2H), 3,95-3,59 (м, 5H), 3,32-3,26 (м, 1H), 2,66-2,44 (м, 2H), 2,39-2,17 (м, 3H), 2,16-1,95 (м, 5H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 593,2.

ПРИМЕР 252



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол



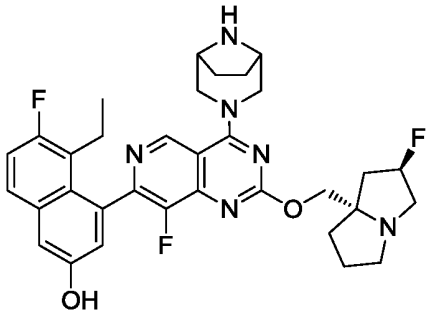
[0914] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Дегазировали смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 181 мкмоль, 1,0 экв.) и Cs_2CO_3 (177 мг, 544 мкмоль, 3,0 экв.) в диоксане (7,5 мл) и H_2O (2,5 мл). Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (13,3 мг, 18,1 мкмоль, 0,1 экв.) и ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан (121 мг, 236 мкмоль, 1,3 экв.) и перемешивали смесь при 100 °C в течение 2,5 часа в атмосфере N_2. После завершения гасили реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой флэш-хроматографией (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, неочищенный). Желтое маслянистое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): 901,4.

[0915] Стадия B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-6-фтор-5-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ол. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-7-(7-

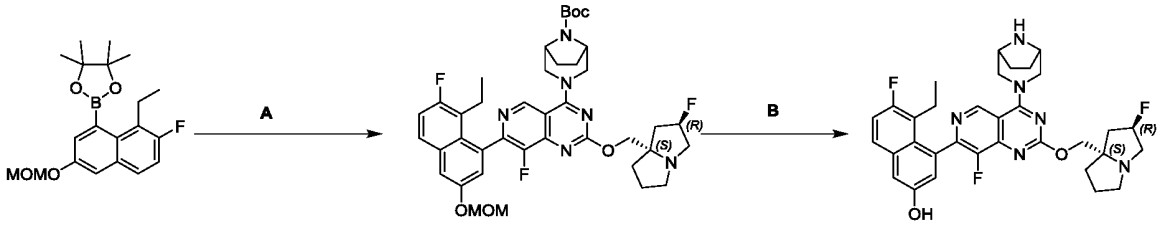
фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (55 мг, 61,0 мкмоль, 1,0 экв.) и MeCN (2,5 мл) одной порцией добавляли HCl/диоксан (4 M, 0,5 мл) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. После завершения концентрировали остаток при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): 757,7.

[0916] Стадия C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол. К смеси (4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-6-фтор-5-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ола (40 мг, неочищенный) в ДМФА (1 мл) одной порцией добавляли CsF (40,13 мг, 264 мкмоль, 5,0 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. После завершения очищали смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (4,88 мг, выход 15%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,03 (с, 1H), 7,88 (дд, *J* = 5,7, 9,1 Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,23 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 5,42-5,23 (м, 1H), 4,70-4,55 (м, 5H), 4,36-4,21 (м, 2H), 3,73 (шдд, *J* = 7,1, 12,4 Гц, 2H), 3,37 (с, 1H), 3,25 (шс, 1H), 3,23-3,19 (м, 1H), 3,03 (дт, *J* = 5,8, 9,5 Гц, 1H), 2,41-2,21 (м, 2H), 2,20-2,11 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 2H), 1,92-1,78 (м, 5H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 601,3.

ПРИМЕР 253



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

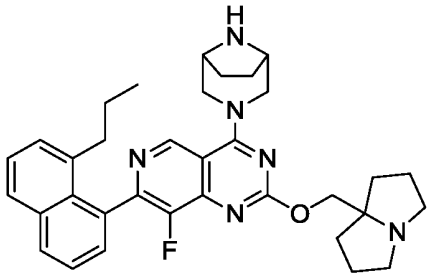


[0917] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40,0 мг, 72,6 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (36,0 мг, 100 мкмоль, 1,4 экв.), K_3PO_4 (1,5 М, 145 мкл, 3,0 экв.) в ТГФ (1,5 мл) добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (5,29 мг, 7,26 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Нагревали смесь до 60 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь этилацетатом (10 мл) и водой (5 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (39,4 мг, выход 71%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 749,2.

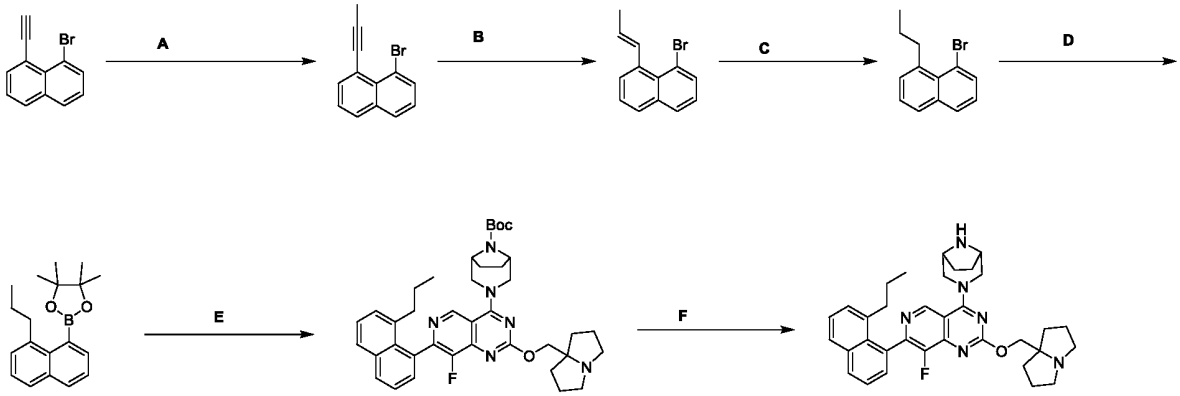
[0918] Стадия B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60,0 мг, 80,1 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 2 мл) при 0 °C и перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь при 20 °C. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 8%-28%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (15,24 мг, выход 26%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Почти белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,13 (с, 1H), 8,40 (шс, 2H), 7,73 - 7,65 (м, 1H), 7,35 - 7,20 (м, 2H), 7,04 (д, *J* =

2,4 Гц, 1H), 5,63 - 5,35 (м, 1H), 4,85 - 4,73 (м, 2H), 4,65 - 4,52 (м, 2H), 4,11 (шд, *J* = 9,2 Гц, 2H), 4,00 - 3,86 (м, 2H), 3,85 - 3,62 (м, 3H), 3,39 - 3,32 (м, 1H), 2,71 - 2,41 (м, 3H), 2,40 - 2,31 (м, 1H), 2,30 - 2,15 (м, 3H), 2,14 - 1,96 (м, 5H), 0,85 - 0,73 (м, 3H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 605,2.

ПРИМЕР 254



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-пропилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0919] Стадия A. 1-Бром-8-проп-1-инилнафталин. К раствору 1-бром-8-этинилнафталина (2,80 г, 12,1 ммоль, 1,0 экв.) и HMPA (3,91 г, 21,8 ммоль, 3,8 мл, 1,8 экв.) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 M, 21,8 мл, 1,8 экв.) при -70 °C. После добавления перемешивали смесь при -70 °C в течение 1 часа и затем по каплям добавляли CH_3I (17,2 г, 121 ммоль, 7,5 мл, 10 экв.) при -70 °C. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, выход 77%). Желтое маслянистое вещество; ^1H

ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,87 - 7,72 (м, 4H), 7,39 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,22 (м, 1H), 2,16 (с, 3H).

[0920] Стадия B. 1-Бром-8-[(E)-проп-1-енил]нафталин. К раствору 1-бром-8-проп-1-инил-нафталина (2,0 г, 8,16 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (20 мл) добавляли PtO_2 (1,85 г, 8,16 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере N_2. Несколько раз дегазировали суспензию под вакуумом и продували H_2. Перемешивали смесь в атмосфере H_2 (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 25 °C в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, выход 64%). Желтое маслянистое вещество.

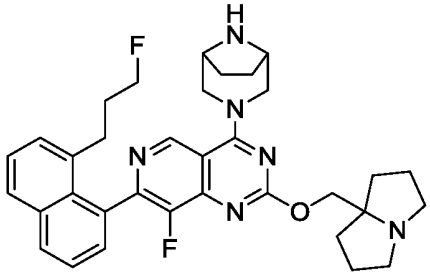
[0921] Стадия C. 1-Бром-8-пропилнафталин. К раствору 1-бром-8-[(E)-проп-1-енил]нафталина (1,0 г, 4,05 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (20 мл) добавляли PtO_2 (459 мг, 2,02 ммоль, 0,5 экв.) в атмосфере N_2. Несколько раз дегазировали суспензию по двакуумом и продували H_2. Перемешивали смесь в атмосфере H_2 (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 25 °C в течение 3 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали раствор. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, выход 34%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,85 (дд, *J* = 1,6, 7,2 Гц, 1H), 7,81 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,76 - 7,70 (м, 1H), 7,43 - 7,36 (м, 2H), 7,25 - 7,19 (м, 1H), 3,52 - 3,45 (м, 2H), 1,82 - 1,71 (м, 2H), 1,04 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[0922] Стадия D. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(8-пропилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 1-бром-8-пропилнафталина, 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (583 мг, 2,30 ммоль, 1,5 экв.), KOAc (450 мг, 4,59 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (3,0 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (114 мг, 156 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Дегазировали смесь и перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (20 мл), фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 48%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,92 - 7,83 (м, 1H), 7,74 - 7,62 (м, 2H), 7,49 - 7,35 (м, 3H), 3,27 - 3,13 (м, 2H), 1,91 - 1,75 (м, 2H), 1,46 (с, 12H), 1,02 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

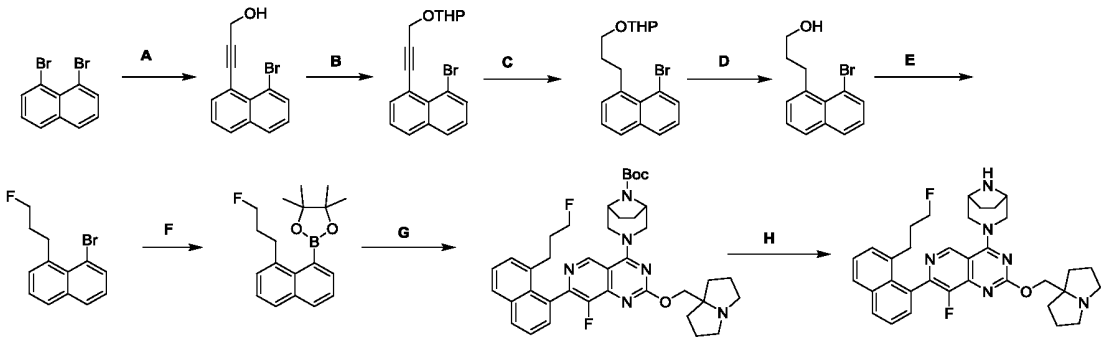
[0923] Стадия E. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-пропилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (240 мг, 450 мкмоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-пропилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (160 мг, 540 мкмоль, 1,2 экв.) в ТГФ (4,0 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 М, 905 мкл, 3,0 экв.) и метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (65,6 мг, 90,1 мкмоль, 0,2 экв.), и дегазировали смесь, и перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь этилацетатом (20 мл), затем промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, выход 41%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 667,4.

[0924] Стадия F. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-пропилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-пропилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70,0 мг, 105 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1,0 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 2,0 мл) при 0 °C и перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. После завершения концентрировали смесь при 25 °C. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 8% - 38%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (28,8 мг, выход 41%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,14 (с, 1H), 8,12 - 8,01 (м, 1H), 7,88 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,60 - 7,54 (м, 1H), 7,51 - 7,45 (м, 1H), 7,45 - 7,42 (м, 1H), 7,38 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,81 - 4,74 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,02 - 3,98 (м, 2H), 3,89 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,75 - 3,64 (м, 2H), 3,34 - 3,32 (м, 1H), 3,29 - 3,26 (м, 1H), 2,27 (шд, *J* = 3,2 Гц, 4H), 2,26 - 2,15 (м, 4H), 2,14 - 2,07 (м, 2H), 2,06 - 1,97 (м, 2H), 1,96 - 1,83 (м, 2H), 1,40 - 1,25 (м, 2H), 0,42 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 567,3.

ПРИМЕР 255



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-(3-фторпропил)нафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0925] Стадия A. 3-(8-Бром-1-нафтил)проп-2-ин-1-ол. Смесь 1,8-дибромнафталина (10 г, 35,0 ммоль, 1,0 экв.), проп-2-ин-1-ола (1,96 г, 35,0 ммоль, 2,07 мл, 1,0 экв.), CuI (2,00 г, 10,5 ммоль, 0,3 экв.), PPh_3 (1,83 г, 6,99 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,45 г, 3,50 ммоль, 0,1 экв.) в ТЭА (100 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь водой (200 мл), этилацетатом (200 мл) и фильтровали. Разделяли смесь. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 3/1, Rf = 0,22) с получением указанного в заголовке соединения (4 г, выход 43%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,87-7,75 (м, 4H), 7,41 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H).

[0926] Стадия B. 2-[3-(8-Бром-1-нафтил)проп-2-инокси]тетрагидропиран. Смесь 3-(8-бром-1-нафтил)проп-2-ин-1-ола (2,5 г, 9,57 ммоль, 1,0 экв.), DHP (1,21 г, 14,4 ммоль, 1,31 мл, 1,5 экв.) и $TsOH•H_2O$ (182 мг, 957 мкмоль, 0,1 экв.) в дихлорметане (25 мл) перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 3/1, Rf=0,53) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 89%). Желтое

маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,87-7,75 (м, 4H), 7,41 (дд, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 5,01 (т, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,63-3,55 (м, 1H), 1,91-1,61 (м, 6H).

[0927] Стадия C. 2-[3-(8-Бром-1-нафтил)пропокси]тетрагидропиран. Смесь 2-[3-(8-бром-1-нафтил)проп-2-инокси]тетрагидропирана (2,4 г, 6,95 ммоль, 1 экв.) и PtO_2 (30 мг) в этилацетате (6 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 при 15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа). После завершения фильтровали смесь и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 5/1, Rf=0,64) с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, выход 21%). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,89-7,70 (м, 3H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 1H), 4,71-4,58 (м, 1H), 3,96-3,82 (м, 2H), 3,66-3,58 (м, 2H), 3,57-3,47 (м, 2H), 2,12-2,02 (м, 2H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,67-1,55 (м, 4H).

[0928] Стадия D. 3-(8-Бром-1-нафтил)пропан-1-ол. Смесь 2-[3-(8-бром-1-нафтил)пропокси]тетрагидропирана (450 мг, 1,29 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/MeOH (4 M, 3 мл, 9,3 экв.) перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Доводили смесь до pH > 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2 × 3,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (3,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Желтое маслянистое вещество. ЖХМС [ИЭР, M-15]: 249,1.

[0929] Стадия E. 1-Бром-8-(3-фторпропил)нафталин. К смеси 3-(8-бром-1-нафтил)пропан-1-ола (400 мг, 1,51 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли DAST (365 мг, 2,26 ммоль, 299 мкл, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход за две стадии 76%). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,78-7,64 (м, 3H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 1H), 4,50 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,38 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3,65-3,51 (м, 2H), 2,14-2,00 (м, 2H).

[0930] Стадия F. 2-[8-(3-Фторпропил)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 1-бром-8-(3-фторпропил)нафталина (0,15 г, 562 мкмоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-

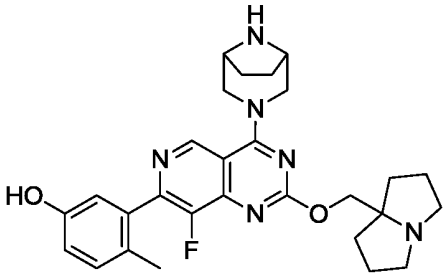
тетраметил-2-(4,4,5,5 -тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (285 мг, 1,12 ммоль, 2,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (41,1 мг, 56,2 мкмоль, 0,1 экв.) и KOAc (165 мг, 1,68 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (3 мл) перемешивали при 110 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь водой (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 5,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (5,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 10/1, Rf=0,66) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 28%). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,82-7,78 (м, 1H), 7,63 (ддд, *J* = 1,6, 7,2, 11,6 Гц, 2H), 7,40-7,29 (м, 3H), 4,47 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,35 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3,33-3,21 (м, 2H), 2,19-2,01 (м, 2H), 1,40-1,35 (м, 12H).

[0931] Стадия G. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-(3-фторпропил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (30 мг, 56,3мкмоль, 1,0 экв.), 2-[8-(3-фторпропил)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (21,2 мг, 67,5 мкмоль, 1,2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (4,12 мг, 5,63 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (55,0 мг, 169мкмоль, 3,0 экв.) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,3 мл) перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1 %)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 44%). Желтое маслянистое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 658,4.

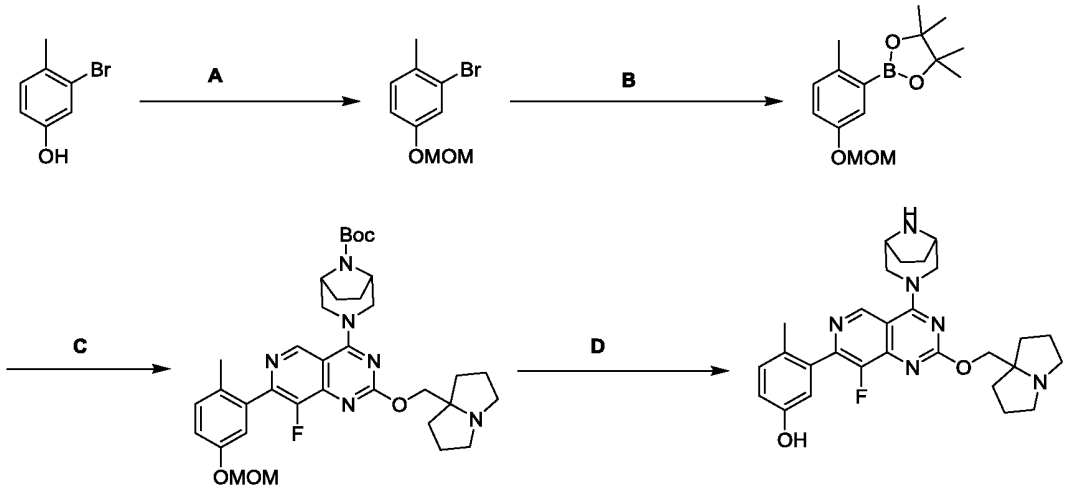
[0932] Стадия H. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-(3-фторпропил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-(3-фторпропил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в растворе HCl/диоксан (4 M, 2 мл) и ацетонитриле (0,1 мл) перемешивали при 15 °C в течение 10 минут. После завершения концентрировали смесь под вакуумом, Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 15%-35%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (4,62 мг, выход 24%, 2 молекулы муравьиной кислоты) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H

ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,11 (с, 1H), 8,48 (шс, 2H), 8,08 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,53-7,40 (м, 3H), 4,72-4,56 (м, 4H), 4,19-4,07 (м, 1H), 4,04-3,91 (м, 4H), 3,79 (шд, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,73-3,65 (м, 2H), 3,30-3,23 (м, 2H), 2,63-2,42 (м, 2H), 2,39-2,29 (м, 2H), 2,28-2,08 (м, 6H), 2,03-1,81 (м, 4H), 1,78 - 1,62 (м, 2H). F ЯМР: -139,603, -221,664. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 585,3.

ПРИМЕР 256



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-метилфенол



[0933] Стадия A. 2-Бром-4-(метоксиметокси)-1-метилбензол. К смеси 3-бром-4-метилфенола (2,0 г, 10,7 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (3,46 г, 26,7 ммоль, 4,66 мл, 2,5 экв.) в ДХМ (20 мл) одной порцией добавляли MOMCl (1,12 г, 13,9 ммоль, 1,3 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной

хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, выход 85%); бесцветное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,27 (с, 1H), 7,14 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, *J* = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).

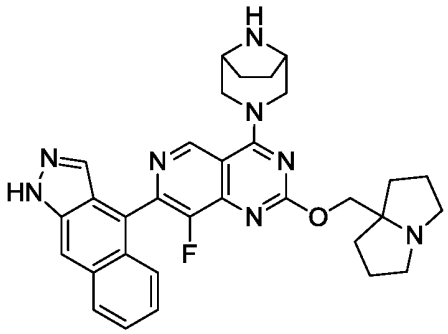
[0934] Стадия B. 2-[5-(Метоксиметокси)-2-метилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 2-бром-4-(метоксиметокси)-1-метилбензола (1,90 г, 8,22 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (5,22 г, 20,6 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане (20 мл) одной порцией добавляли KOAc (2,42 г, 24,7 ммоль, 3,0 экв.) $Pd(dppf)Cl_2$ (602 мг, 822 мкмоль, 0,1 экв.) при 25 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 16 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = от 500/1 до 10/1) и дополнительно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход 73%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,41 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 7,04-6,98 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,34 (с, 12H).

[0935] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(5-(метоксиметокси)-2-метилфенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 563 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-[5-(метоксиметокси)-2-метил-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (313 мг, 1,13 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (8 мл) и H_2O (2 мл) одной порцией добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (41,2 мг, 56,3 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (550 мг, 1,69 ммоль, 3,0 экв.) при 25 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 55%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,00 (с, 1H), 7,23 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,05

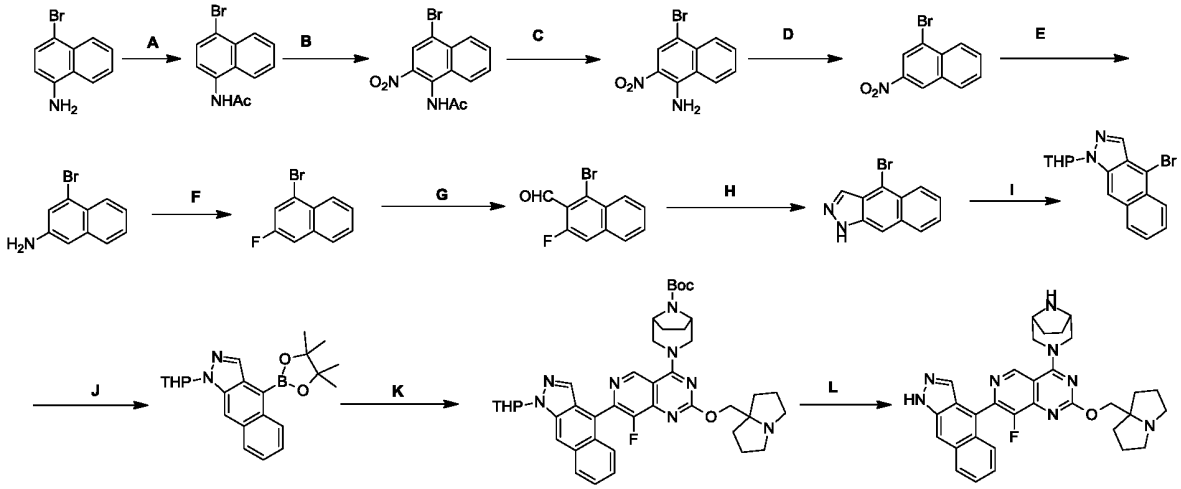
(дд, *J* = 2,8, 8,4 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,57 (шд, *J* = 12,4 Гц, 2H), 4,38 (шс, 2H), 3,79-3,55 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,17-3,05 (м, 2H), 2,70-2,60 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,14-2,05 (м, 2H), 2,00-1,93 (м, 2H), 1,95-1,82 (м, 4H), 1,80-1,74 (м, 2H), 1,72-1,66 (м, 4H), 1,53 (с, 9H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 649,7.

[0936] Стадия D. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-метилфенол. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(5-(метоксиметокси)-2-метилфенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 154 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (2 мл) добавляли одной порцией HCl•диоксан (4 M, 2,00 мл, 52,0 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 0%-18%, 8 мин). Требуемую фракцию собирали и концентрировали под вакуумом для удаления ацетонитрила. Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (26,7 мг, выход 28%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,14 (с, 1H), 7,20 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,91-6,81 (м, 2H), 4,85-4,80 (м, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,05 (шс, 2H), 3,90 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,78-3,66 (м, 2H), 3,32-3,26 (м, 2H), 2,40-2,29 (м, 2H), 2,23-2,17 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 2,15-2,09 (м, 2H), 2,08-2,02 (м, 2H), 2,01-1,92 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 505,5.

ПРИМЕР 257



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-1H-бензо[f]индазол



[0937] Стадия A. N-(4-Бромнафталин-1-ил)ацетамид. К раствору 4-бромнафталин-1-амина (50,0 г, 225 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (400 мл) добавляли уксусный ангидрид (27,6 г, 270 ммоль, 25,3 мл, 1,2 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 60 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь под вакуумом. Растирали смесь с МТБЭ (200 мл). Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре МТБЭ (100 мл), сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (57,0 г, выход 94%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 10,02 (шс, 1H), 8,20 - 8,13 (м, 2H), 7,87 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,76 - 7,64 (м, 3H), 2,21 (с, 3H). [ИЭР, M+1]: 265,9.

[0938] Стадия B. N-(4-Бром-2-нитронафталин-1-ил)ацетамид. К раствору N-(4-бромнафталин-1-ил)ацетамида (50,0 г, 189 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (400 мл) по каплям добавляли дымящую азотную кислоту (13,1 г, 208 ммоль, 8,57 мл, 1,1 экв.) при 45 °C. Перемешивали смесь при 75 °C в течение 0,5 часа. После завершения фильтровали суспензию и промывали холодным MeOH (120 мл) и МТБЭ (360 мл), сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (45,0 г, выход 77%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 10,62 (с, 1H), 8,35 (т, *J* = 4,0 Гц, 2H), 8,26 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,90-7,83 (м, 1H), 2,19 (с, 3H). [ИЭР, M+1]: 310,9. Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0939] Стадия C. 4-Бром-2-нитронафталин-1-амин. Раствор N-(4-бром-2-нитронафталин-1-ил)ацетамида (45,0 г, 145 ммоль, 1,0 экв.) в HCl (4 M, 270 мл, 7,4 экв.) и EtOH (250 мл) и ТГФ (500 мл) нагревали до 80 °C в течение 50 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь под вакуумом. Фильтровали смесь и промывали EA (300 мл), и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (36,5 г, выход 88%).

Красное твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,99-8,71 (м, 1H), 8,67 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,87 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H). [ИЭР, M+1]: 268,9. Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0940] Стадия D. 1-Бром-3-нитронафталин. К раствору 4-бром-2-нитронафталин-1-амина (10,0 г, 37,4 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (100 мл) и H_2SO_4 (184 г, 1,84 моль, 100 мл, чистота 98%, 49,1 экв.) добавляли $NaNO_2$ (4,65 г, 67,4 ммоль, 1,8 экв.) при 5 °C. Перемешивали реакционную смесь при 5-20 °C в течение 2 часов. К полученной смеси добавляли EtOH (100 мл). Полученный раствор добавляли к смеси CuSO4 (7,17 г, 44,9 ммоль, 6,9 мл, 1,2 экв.) и H_3PO_2 (30,0 г, 148 ммоль, 100 мл, чистота 32%, 3,9 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 65 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь под вакуумом. Остаток разбавляли H_2O (150 мл) и экстрагировали EA (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (SiO_2, PE:EA = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (7,8 г, выход 88%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,81 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,60 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,36 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,08 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,85 (ддд, *J* = 1,2, 7,1, 8,4 Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 1H).

[0941] Стадия E. 4-Бромнафталин-2-амин. К раствору 1-бром-3-нитронафталина (7,80 г, 30,9 ммоль, 1,0 экв.), HCl (3,05 г, 30,9 ммоль, 3,0 мл, чистота 37%, 1,0 экв.) в EtOH (80 мл) и H_2O (40 мл) добавляли Fe (8,64 г, 155 ммоль, 5,0 экв.) при 80 °C. Перемешивали реакционную смесь при 80 °C в течение 0,5 часа. После завершения фильтровали смесь и концентрировали фильтрат под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (SiO_2, PE:EA = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (6,3 г, выход 83%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,84 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,22 (ддд, *J* = 1,3, 6,9, 8,3 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H). [ИЭР, M+1]: 221,9.

[0942] Стадия F. 1-Бром-3-фторнафталин. К смеси 4-бромнафталин-2-амина (5,00 г, 22,5 ммоль, 1,0 экв.) и гидрофторида пиридина (55,0 г, 555 ммоль, 50 мл, 24,6 экв.) одной порцией добавляли $NaNO_2$ (2,02 г, 29,3 ммоль, 1,3 экв.) при 0 °C в атмосфере N2. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 8 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь под вакуумом. Остаток разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EA

(2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (SiO_2, PE:EA = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, выход 49%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,09-8,04 (м, 1H), 7,96-7,92 (м, 1H), 7,88 (дд, *J* = 2,6, 8,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J* = 2,4, 9,7 Гц, 1H), 7,63-7,57 (м, 2H).

[0943] Стадия G. 1-Бром-3-фтор-2-нафтальдегид. К раствору диизопропиламина (1,08 г, 10,7 ммоль, 1,51 мл, 1,2 экв.) в безводном ТГФ (20 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М, 3,55 мл, 1,0 экв.) в течение 5 минут в атмосфере N_2 при 0 °C. Через 10 минут охлаждали реакционную смесь до -78 °C и по каплям добавляли 1-бром-3-фторнафталин (2,0 г, 8,89 ммоль, 1,0 экв.) в течение 5 минут. Через 1 час при –78 °C по каплям добавляли ДМФА (779 мг, 10,7 ммоль, 820 мкл, 1,2 экв.) в течение 10 минут. После завершения гасили реакционную смесь водой (50 мл) при 20 °C, и затем разбавляли водой (50 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, выход 83%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 10,49 (с, 1H), 8,44 (дд, *J* = 1,0, 8,0 Гц, 1H), 8,12-8,07 (м, 1H), 8,02 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H), 7,89-7,78 (м, 2H). Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0944] Стадия H. 4-Бром-1H-бензо[f]индазол. К смеси 1-бром-3-фтор-2-нафтальдегида (2,0 г, 7,90 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (20 мл) одной порцией добавляли гидразингидрат (2,02 г, 39,5 ммоль, 1,96 мл, чистота 98%, 5,0 экв.) и DIEA (8,17 г, 63,2 ммоль, 11,0 мл, 8,0 экв.) в атмосфере N2. Перемешивали смесь при 130 °C в течение 8 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-100% MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (410 мг, выход 18%). Почти белое твердое вещество; [ИЭР, M+1]: 246,9.

[0945] Стадия I. 4-Бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол. К смеси 4-бром-1H-бензо[f]индазола (150 мг, 607 мкмоль, 1,0 экв.) и DHP (153 мг, 1,82 ммоль, 166 мкл, 3,0 экв.) в ДХМ (2 мл) одной порцией добавляли TsOH (5,23 мг, 30,3 мкмоль, 0,05 экв.) при 20 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 12 часов. После

завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE:EA = от 20/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 54%). Желтое твердое вещество; [ИЭР, M+1]: 331,0.

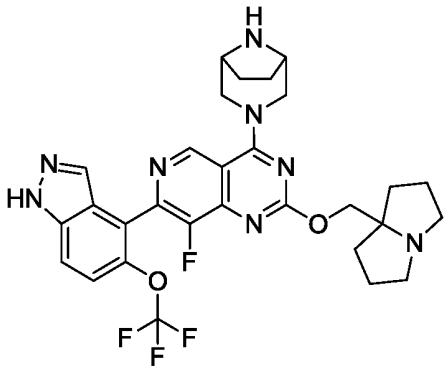
[0946] Стадия J. 1-(Тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[f]индазол. К смеси 4-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазола (110 мг, 332 мкмоль, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (101 мг, 398 мкмоль, 1,2 экв.) в диоксане (2 мл) одной порцией добавляли KOAc (97,8 мг, 996 мкмоль, 3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (24,3 мг, 33,2 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE:EA = от 20/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 55%). Желтое твердое вещество; [ИЭР, M+1]: 379,2.

[0947] Стадия K. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[f]индазола (90 мг, 238 мкмоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (127 мг, 238 мкмоль, 1,0 экв.) в толуоле (2 мл) одной порцией добавляли Ad_2nBup-Pd-G3 (26 мг, 35,7 мкмоль, 0,15 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M, 476 мкл, 3,0 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 2 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-100% MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, выход 23%). Желтое твердое вещество; [ИЭР, M+1]: 749,4

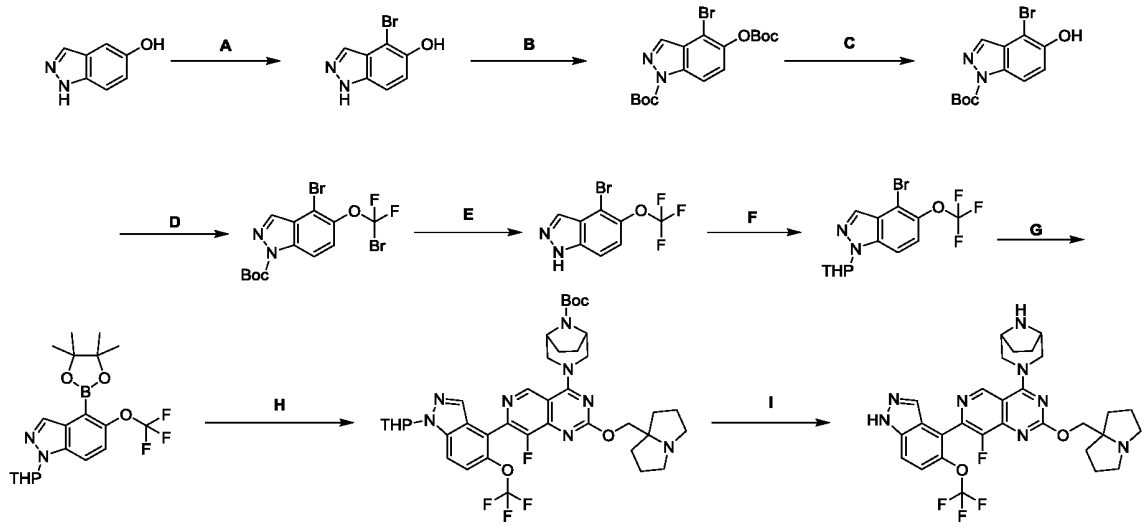
[0948] Стадия L. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-1H-бензо[f]индазол. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, 53,4 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл)

одной порцией добавляли ТФК (3,08 г, 27,0 ммоль, 2,0 мл, 506 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 10 минут. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 5%-35%, 8,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (5,39 мг, выход 16%, 1,1 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,31 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,55 - 7,48 (м, 1H), 7,38 (ддд, *J* = 1,2, 6,6, 8,7 Гц, 1H), 4,94-4,91 (м, 1H), 4,84 (шс, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,08 (шс, 2H), 3,95 (шт, *J* = 13,5 Гц, 2H), 3,78-3,66 (м, 2H), 3,32-3,26 (м, 2H), 2,45-2,32 (м, 1H), 2,30-2,01 (м, 10H). [ИЭР, M+1]: 565,3.

ПРИМЕР 258



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(5-(трифторметокси)-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0949] Стадия A. 4-Бром-1H-индазол-5-ол. К раствору 1H-индазол-5-ола (14 г, 104 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (300 мл) добавляли NBS (18,6 г, 104 ммоль, 1,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. После завершения концентрировали смесь. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (20 г, выход 90%). Оранжевое твердое вещество; Rf= 0,5 (1:1, петролейный эфир/этилацетат).

[0950] Стадия B. трет-Бутил-4-бром-5-трет-бутоксикарбонилоксииндазол-1-карбоксилат. К раствору 4-бром-1H-индазол-5-ола (20 г, 93,9 ммоль, 1 экв.) и DMAP (2,3 г, 18,8 ммоль, 0,2 экв.) в ТГФ (150 мл) по каплям добавляли Boc2O (22,8 г, 104 ммоль, 1,1 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 3 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 25/1) с получением указанного в заголовке соединения (13 г, выход 31%). Светло-желтое твердое вещество; Rf = 0,65 (3:1, петролейный эфир/этилацетат); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,44 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,10 (дд, *J* = 0,8, 9,2 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 1,66 (с, 9H), 1,52 (с, 9H). [ИЭР, M-55]: 357,0.

[0951] Стадия C. трет-Бутил-4-бром-5-гидроксииндазол-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-4-бром-5-трет-бутоксикарбонилоксииндазол-1-карбоксилата (13 г, 29,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) и H_2O (100 мл) по частям добавляли NaOH (3,15 г, 78,8 ммоль, 2,7 экв.) при температуре ниже 5 °C. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 40 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь этилацетатом (150 мл). Доводили pH смеси до 7~8 2 н. раствором HCl при температуре ниже 10 °C. Отделяли органический слой. Водную фазу экстрагировали EA (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,2 г, выход 37%). Светло-желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 10,41 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,90 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 1,63 (с, 9H). [ИЭР, M-55+2]: 259,0.

[0952] Стадия D. трет-Бутил-4-бром-5-[бром(дифтор)метокси]индазол-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-4-бром-5-гидроксииндазол-1-карбоксилата (1,1 г, 3,51 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) по частям добавляли NaH (310 мг, 7,75 ммоль, чистота 60%, 2,2 экв.) при

0 °C. После перемешивания при 0 °C в течение 5 минут добавляли дибром(дифтор)метан (2,27 г, 10,8 ммоль, 1 мл, 3 экв.) при 0 °C и перемешивали смесь при 0~25 °C в течение 17 часов 55 минут. После завершения выливали реакционную смесь в H_2O (400 мл) и разбавляли EA (60 мл). Экстрагировали смесь EA (50 мл × 5). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 3/17] с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, выход 38%). Коричневое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,52 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,19 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 1,66 (с, 9H). [ИЭР, M-55+2]: 386,8.

[0953] Стадия E. 4-Бром-5-(трифторметокси)-1H-индазол. К раствору трет-бутил-4-бром-5-[бром(дифтор)метокси]индазол-1-карбоксилата (2,4 г, 5,37 ммоль, 1 экв.) в ДХЭ (50 мл) добавляли AgBF4 (7,40 г, 38,0 ммоль, 7 экв.) при температуре ниже 15 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 65 °C в течение 3 часов. После завершения выливали реакционную смесь в ледяную воду (300 мл) и разбавляли EA (300 мл). Фильтровали смесь через слой целита. Отделяли органический слой. Экстрагировали водный слой EA (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 1/9] с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 77%). Коричневое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 13,69 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J* = 0,8, 8,8 Гц, 1H); [ИЭР, M+H]: 281,0.

[0954] Стадия F. 4-Бром-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметокси)индазол. К раствору 4-бром-5-(трифторметокси)-1H-индазола (0,6 г, 2,09 ммоль, 1 экв.) и TsOH•H_2O (41 мг, 216 мкмоль, 0,1 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли DHP (540 мг, 6,42 ммоль, 3 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 4 часов. После завершения гасили реакционную смесь H_2O (30 мл) и EA (10 мл). Доводили pH смеси до 8~9 твердым $NaHCO_3$ при температуре ниже 10 °C. Экстрагировали смесь EA (15 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 3/17] с получением указанного в заголовке соединения (0,64 г, выход 80%). Коричневое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,51 (с, 1H), 7,71 (дд, *J* = 0,8, 9,2Гц, 1H), 7,33

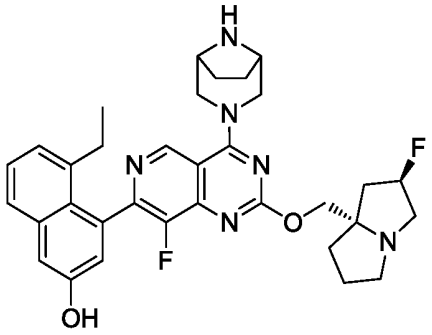
(дд, *J* = 1,2, 9,2 Гц, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H), 4,15-4,10 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 2,24-2,15 (м, 2H), 2,08-2,03 (м, 1H), 1,87-1,64 (м, 3H);

[0955] Стадия G. 1-Тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметокси)индазол. Смесь 4-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметокси)индазола (640 мг, 1,69 ммоль, 1 экв.) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (890 мг, 3,50 ммоль, 2 экв.), KOAc (517 мг, 5,27 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (130 мг, 178 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (15 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 1,5 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (30 мл) и экстрагировали EA (15 мл × 4). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 1/9] с получением указанного в заголовке соединения (0,19 г, выход 21%). Серое твердое вещество; [ИЭР, M+1]: 413,1.

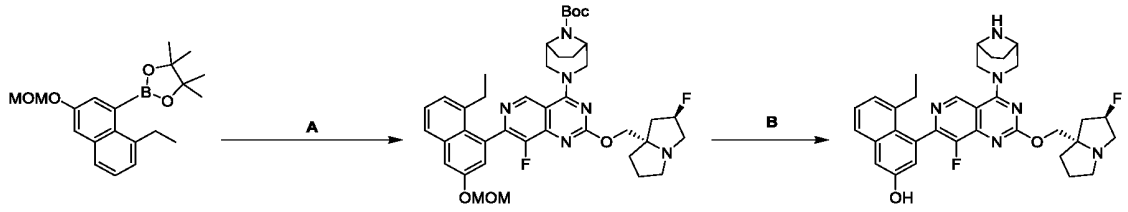
[0956] Стадия H. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(трифторметокси)-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 188 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (2,5 мл) и K_3PO_4 (1,5 М в H_2O, 0,5 мл, 4,00 экв.) 3 раза дегазировали и продували N_2. Добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)-бутил-фосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+); (21 мг, 28,8 мкмоль, 0,15 экв.), затем 1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметокси)индазол (170 мг, 326 мкмоль, 1,7 экв.). Перемешивали смесь при 60 °C в течение 3 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (5 мл) и экстрагировали EA (10 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 3/2] с получением указанного в заголовке соединения (62,5 мг, выход 37%). Светло-желтое смолистое вещество; [ИЭР, M+1]: 783,3.

[0957] Стадия I. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(5-(трифторметокси)-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(трифторметокси)-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70 мг, 79,6 мкмоль, 1 экв.) в ACN (2 мл) по каплям добавляли HCl•диоксан (4 M, 6 мл) при температуре ниже 15 °C. Перемешивали смесь при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при 15 °C (без нагревания). Растворяли остаток в ДХМ (5 мл) и H_2O (5 мл). Доводили pH смеси до 8~9 твердым $NaHCO_3$ при температуре ниже 5 °C. Экстрагировали смесь ДХМ (5 мл × 5). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 9%-29%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (5,37 мг, выход 10%, 1,8 молекулы муравьиной кислоты). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,26 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,82 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,54 (дд, *J* = 1,2, 9,2 Гц, 1H), 4,77 (д, *J* = 12,4 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,84 (шд, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,73-3,67 (м, 2H), 3,29-3,26 (м, 2H), 2,38 -2,32 (м, 2H), 2,26-2,08 (м, 6H), 2,00-1,91 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ = -59,1, -138. [ИЭР, M+1]: 599,2.

ПРИМЕР 259



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол

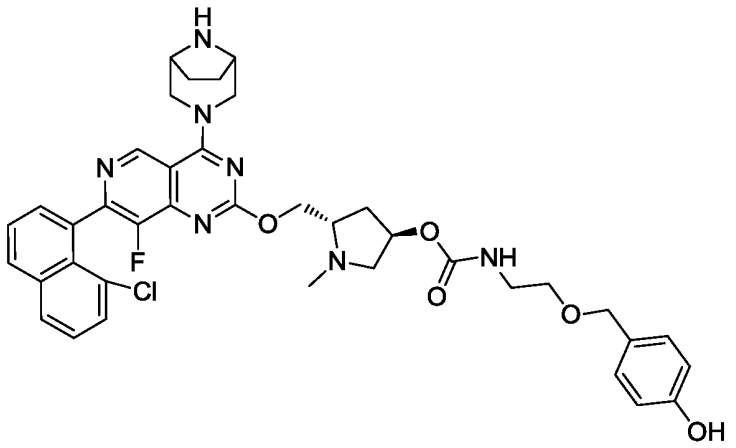


[0958] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь 2-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (547 мг, 1,60 ммоль, 1,1 экв.), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (800 мг, 1,45 ммоль, 1 экв.), K_3PO_4 (1,5 M в H_2O, 2,90 мл, 3 экв.) и метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (106 мг, 145 мкмоль, 0,1 экв.) в ТГФ (18 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1 %)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, выход 60%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 731,4.

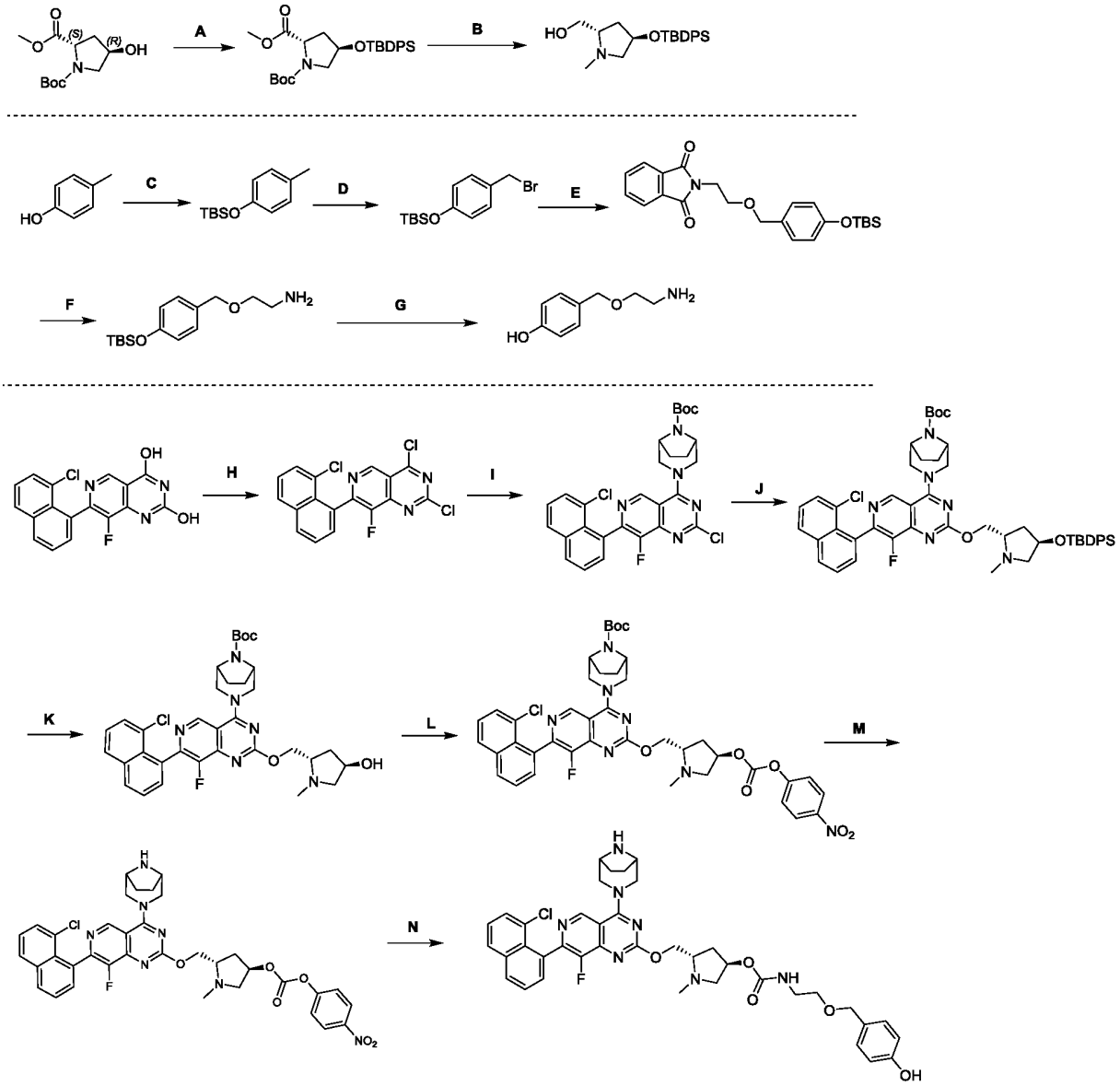
[0959] Стадия B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (900 мг, 1,23 ммоль, 1 экв.) в растворе HCl/диоксан (4 M, 3,79 мл, 12,3 экв.) и ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*40 мм* 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 3% - 33%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения

(450 мг соли с муравьиной кислотой, выход 57%). Почти белое твердое вещество. СЖХ: колонка: Chiralpak IC-3 50×4,6 мм внутр.диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза A для CO2, и фаза B для MeOH+CAN (0,05% ДЭА); градиентное элюирование: 60% MeOH + ACN (0,05% ДЭА) в CO2. Скорость потока: 3 мл/мин; детектор: фотодиодная матрица; температура колонки: 35 °C; обратное давление: 100 бар. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,11 (с, 1H), 7,64 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,17 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,00 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,54 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,80-4,68 (м, 2H), 4,61-4,49 (м, 2H), 4,13-4,01 (м, 2H), 3,98-3,61 (м, 5H), 3,37-3,33 (м, 1H), 2,68-2,17 (м, 7H), 2,04 (шд, *J* = 13,2 Гц, 5H), 0,89 (дт, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 3H). [ИЭР, M+1]: 587,2.

ПРИМЕР 260



(3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил-(2-((4-гидроксибензил)окси)этил)карбамат



[0960] Стадия A. (2S,4R)-1-трет-Бутил2-метил-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат. К смеси (2S,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (10,0 г, 40,8 ммоль, 1 экв.) и имидазола (8,33 г, 122,3 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (100 мл) одной порцией добавляли TBDPS-Cl (16,8 г, 61,2 ммоль, 15,7 мл, 1,5 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-100% MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (13,5 г, выход 62%). Белое твердое

вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,58 (шс, 4H), 7,52-7,41 (м, 6H), 4,45-4,36 (м, 1H), 4,35-4,26 (м, 1H), 4,03 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,60 (с, 1H), 3,33 (с, 4H), 1,99 (с, 2H), 1,41-1,29 (м, 9H), 1,00 (с, 9H). [ИЭР, M-99]: 384,1.

[0961] Стадия B. ((2S,4R)-4-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метанол. К смеси (2S,4R)-1-трет-бутил-2-метил4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (3,00 г, 6,20 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) одной порцией добавляли LiAlH4 (1,41 г, 37,2 ммоль, 6,0 экв.) при -40 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при -40 °C в течение 1 часа, затем нагревали до 40 °C и перемешивали в течение 1 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (1,4 мл), 15% раствором гидроксида натрия (1,4 мл), водой (5,2 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-100% MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, выход 28%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,61 (ддд, *J* = 1,6, 5,0, 7,7 Гц, 4H), 7,54-7,42 (м, 6H), 4,49-4,41 (м, 1H), 3,71 (шд, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,07 (шс, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,30 (с, 2H), 2,04-1,83 (м, 2H), 1,04 (с, 9H). [ИЭР, M+1]: 370,1.

[0962] Стадия C. трет-Бутилдиметил-(п-толилокси)силан. К смеси п-крезола (10,0 г, 92,5 ммоль, 9,71 мл, 1,0 экв.) и имидазола (18,9 г, 277,4 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (100 мл) одной порцией добавляли TBDMSCl (20,9 г, 138,7 ммоль, 17,0 мл, 1,5 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 2 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (17,6 г, выход 86%). Бесцветное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 6,88 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,57 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 2,07 (с, 3H), 0,82-0,74 (м, 9H), 0,00 (с, 6H).

[0963] Стадия D. (4-(Бромметил)фенокси)(трет-бутил)диметилсилан. К смеси трет-бутилдиметил-(п-толилокси)силана (5,00 г, 22,5 ммоль, 1,0 экв.) в CCl4 (50,0 мл) одной порцией добавляли NBS (4,40 г, 24,7 ммоль, 1,1 экв.) и бензоилпероксид (54,46 мг, 224,82 мкмоль, 0,01 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов. После завершения фильтровали реакционную смесь и концентрировали раствор под

вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (8,5 г, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Красное маслянистое вещество.

[0964] Стадия E. 2-(2-((4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бензил)окси)этил)изоиндолин-1,3-дион. К раствору 2-(2-гидроксиэтил)изоиндолин-1,3-диона (2,64 г, 13,8 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли NaH (1,11 г, 27,7 ммоль, чистота 60%, 2,0 экв.) при 0 °C в течение 30 минут в атмосфере N_2. Затем к полученной смеси добавляли (4-(бромметил)фенокси)(трет-бутил)диметилсилан (5,00 г, 16,6 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °C в течение следующих 30 минут в атмосфере N_2. Нагревали реакционную смесь до 20 °C в течение 1 часа. После завершения гасили реакционную смесь водой (120 мл) и экстрагировали EtOAc (120 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (120 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, выход за две стадии 11%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,75-7,66 (м, 4H), 6,96 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,56 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,68-3,59 (м, 2H), 3,52-3,41 (м, 2H), 0,78 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

[0965] Стадия F: 2-((4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бензил)окси)этанамин. К смеси 2-(2-((4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензил)окси)этил)изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 243,0 мкмоль, 1,0 экв.) в EtOH (2 мл) одной порцией добавляли гидразингидрат (57,2 мг, 971,9 мкмоль, 55,8 мкл, чистота 85%, 4,0 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов. После завершения фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,03 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6,66-6,61 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,21-3,18 (м, 2H), 2,52-2,48 (м, 2H), 0,77 (с, 9H), 0,00 (с, 6H); [ИЭР, M+1]: 282,2.

[0966] Стадия G. 4-((2-Аминоэтокси)метил)фенол. К смеси 2-((4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензил)окси)этанамина (60 мг, 213,2 мкмоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1,0 мл) одной порцией добавляли TBAF (1 М в ТГФ, 213,17 мкл, 1,0 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали

обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-100% MeCN] с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, неочищенное). Белое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,44 (шс, 1H), 7,14 (шд, *J* = 7,2 Гц, 2H), 6,73 (шд, *J* = 7,6 Гц, 2H), 4,35 (шс, 2H), 3,45 (шс, 2H), 3,15 (шс, 2H). [ИЭР, M+1]: 168,1.

[0967] Стадия H. 2,4-Дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси 7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (1,50 г, 4,39 ммоль, 1,0 экв.) в $POCl_3$ (23,6 г, 154 ммоль, 14,3 мл, 35 экв.) одной порцией добавляли DIEA (2,84 г, 21,9 ммоль, 3,82 мл, 5,0 экв.) при 20 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 110 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г, неочищенное). Коричневое маслянистое вещество. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0968] Стадия I. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 2,4-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (1,6 г, 4,23 ммоль, 1 экв.) и DIEA (819,26 мг, 6,34 ммоль, 1,10 мл, 1,5 экв.) в ДХМ (15 мл) по каплям добавляли раствор трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (807,4 мг, 3,80 ммоль, 0,9 экв.) в ДХМ (15 мл) при -40 °C в течение 5 минут в атмосфере N_2 и перемешивали смесь при -40 °C в течение 25 минут. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-100% MeCN] с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, выход за две стадии 30%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,30 (с, 1H), 8,25 (дд, *J* = 1,0, 8,3 Гц, 1H), 8,14 (дд, *J* = 1,0, 8,2 Гц, 1H), 7,80-7,73 (м, 1H), 7,71-7,58 (м, 3H), 4,56 (шд, *J* = 9,7 Гц, 2H), 4,39-4,27 (м, 2H), 3,85-3,67 (м, 2H), 1,85 (шд, *J* = 3,4 Гц, 2H), 1,77-1,67 (м, 2H), 1,49 (с, 9H). [ИЭР, M+1]: 554,1.

[0969] Стадия J. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (500 мг, 902 мкмоль, 1,0 экв.) и ((2S,4R)-4-((трет-

бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метанола (500 мг, 1,35 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (8,0 мл) одной порцией добавляли tBuONa (260 мг, 2,71 ммоль, 3,0 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-100% MeCN] с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 60%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,14 (с, 1H), 8,21 (дд, *J* = 1,0, 8,3 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,73 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,63-7,54 (м, 6H), 7,49-7,38 (м, 6H), 4,55-4,45 (м, 2H), 4,44-4,23 (м, 5H), 3,64 (шт, *J* = 14,2 Гц, 2H), 1,99 (с, 4H), 1,90-1,78 (м, 3H), 1,67 (шд, *J* = 7,7 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,18 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,01 (с, 9H). [ИЭР, M+1]: 887,3.

[0970] Стадия K. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (450 мг, 507 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (2,0 мл) одной порцией добавляли TBAF (1 М вТГФ, 507 мкл, 1,0 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (Al_2O_3, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, неочищенный). Желтое маслянистое вещество; [ИЭР, M+1]: 649,2.

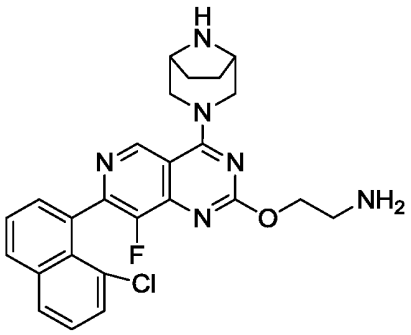
[0971] Стадия L. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-1-метил-4-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 77,0 мкмоль, 1,0 экв.) и (4-нитрофенил)карбонохлоридата (46,6 мг, 231 мкмоль, 3,0 экв.) в ТГФ (1 мл) одной порцией добавляли tBuOK (1 М, 154 мкл, 2,0 экв.) при 20 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. После завершения гасили реакционную смесь водой (5,0 мл) при 20 °C, разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOA (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-100% MeCN] с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 78%). Желтое твердое вещество; [ИЭР, M+1]: 814,2.

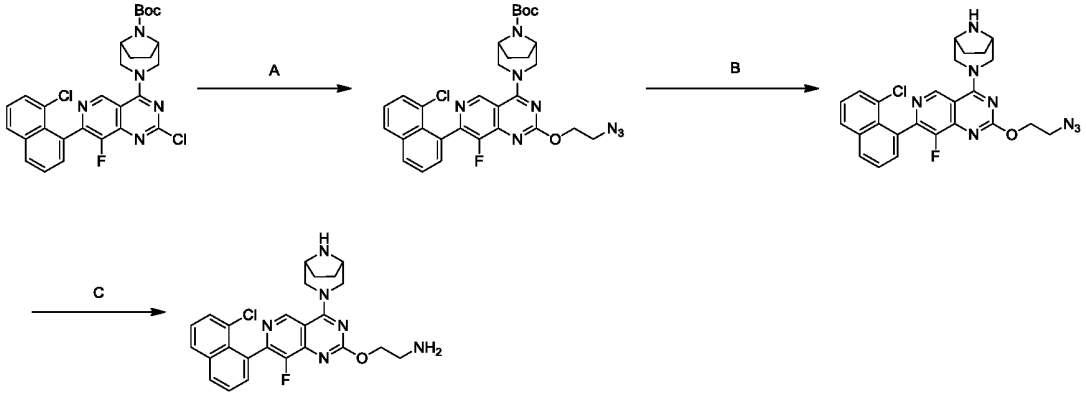
[0972] Стадия M. (3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил-(4-нитрофенил)карбонат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-1-метил-4-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 61,4 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,5 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 0,25 мл, 16,3 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, неочищенное). Коричневое маслянистое вещество. [ИЭР, M+1]: 714,2. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0973] Стадия N. (3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил (2-((4-гидроксибензил)окси)этил)карбамат. К смеси (3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил-(4-нитрофенил)карбоната (30 мг, 42,0 мкмоль, 1,0 экв.) и 4-((2-аминоэтокси)метил)фенола (17,6 мг, 105 мкмоль, 2,5 экв.) в ДМФА (1 мл) одной порцией добавляли DIEA (27,1 мг, 210 мкмоль, 36,6 мкл, 5,0 экв.) в атмосфере N2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 12 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 13%-43%, 8,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,27 мг, выход за две стадии 6,5%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО+D2O) δ = 9,07 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,20-8,15 (м, 1H), 8,09 - 8,04 (м, 1H), 7,71 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,10 (шд, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6,73-6,67 (м, 2H), 4,94-4,85 (м, 1H), 4,57 (шд, *J* = 13,1 Гц, 2H), 4,47-4,39 (м, 1H), 4,38-4,26 (м, 3H), 3,99 (шс, 2H), 3,78 (шт, *J* = 11,8 Гц, 2H), 3,41-3,31 (м, 3H), 3,16-3,06 (м, 2H), 2,88 (шд, *J* = 2,0 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,28 (шдд, *J* = 5,0, 10,4 Гц, 1H), 2,04-1,76 (м, 6H). [ИЭР, M+1]: 742,3.

ПРИМЕР 261



2-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)этанамин



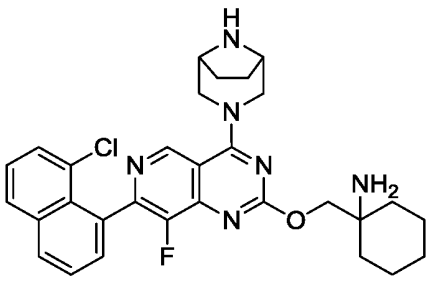
[0974] Стадия A. трет-Бутил-3-[2-(2-азидоэтокси)-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 216 мкмоль, 1,0 экв.), 2-азидоэтанола (37,7 мг, 433 мкмоль, 2,0 экв.), Cs_2CO_3 (211 мг, 649 мкмоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (2,0 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 60 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (3,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 2,0 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 91%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,04 (с, 1H), 8,01 (дд, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,66 - 7,52 (м, 3H), 7,47 - 7,39 (м, 1H),

4,67 (т, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,62 (шд, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,57 - 4,48 (м, 1H), 4,47 - 4,32 (м, 2H), 3,78 - 3,63 (м, 4H), 2,02 - 1,95 (м, 2H), 1,89 - 1,76 (м, 2H), 1,51 (с, 9H). [ИЭР, M+1]: 605,2.

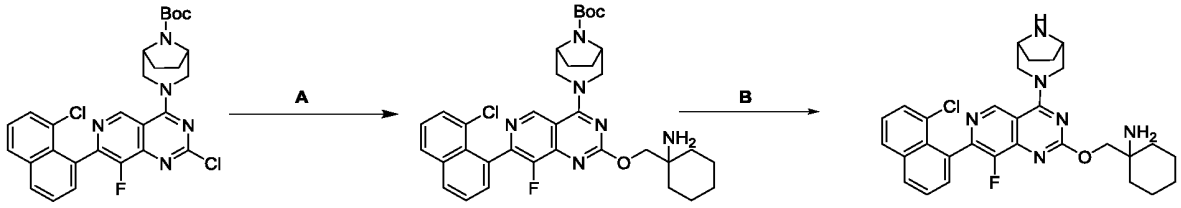
[0975] Стадия B. 2-(2-Азидоэтокси)-7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-3-[2-(2-азидоэтокси)-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (90 мг, 149 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1,0 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 0,5 мл). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. Концентрировали смесь и затем разбавляли реакционную смесь водой (1,0 мл). Затем доводили смесь до pH ~ 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали дихлорметаном (3 × 2,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, неочищенное). Желтое твердое вещество.

[0976] Стадия C. 2-[7-(8-Хлор-1-нафтил)-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиэтанамин. К раствору 2-(2-азидоэтокси)-7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (60 мг, 119 мкмоль, 1,0 экв.) в H_2O (1,0 мл) и ТГФ (3,0 мл) добавляли PPh_3 (156 мг, 594 мкмоль, 5,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X Bridge C18 150 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 18% - 48%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (6,83 мг, выход 11%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО+D2O) δ = 8,93 - 8,78 (м, 1H), 8,22 - 8,13 (м, 1H), 8,06 (шд, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,64 - 7,60 (м, 1H), 7,59 - 7,51 (м, 2H), 4,69 - 4,55 (м, 1H), 4,42 (шд, *J* = 14,0 Гц, 1H), 4,15 - 4,09 (м, 2H), 3,81 - 3,62 (м, 2H), 3,59 - 3,52 (м, 2H), 3,51 - 3,40 (м, 2H), 2,09 - 1,82 (м, 4H). [ИЭР, M+1]: 479,2.

ПРИМЕР 262



1-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)циклогексанамин

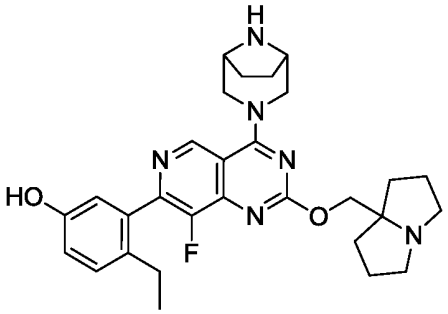


[0977] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(2-((1-аминоциклогексил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1-аминоциклогексил)метанола (51,3 мг, 397 мкмоль, 1,1 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли NaH (43,3 мг, 1,08 ммоль, чистота 60%, 3,0 экв.) при -10 °C в течение 5 минут в атмосфере N_2. Затем к полученной смеси добавляли (1R,5S)-трет-бутил-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (200 мг, 361 мкмоль, 1,0 экв.) при -10 °C в атмосфере N_2. Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 1 часа 55 минут. После завершения гасили реакционную смесь водой (10 мл), разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOA (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-80% MeCN] с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 29%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,87 (с, 1H), 8,24-8,15 (м, 1H), 8,13-8,06 (м, 1H), 7,75-7,63 (м, 2H), 7,63-7,53 (м, 2H), 4,52-4,20 (м, 4H), 3,71-3,49 (м, 4H), 1,90-1,69 (м, 5H), 1,46 (с, 14H), 1,32-1,22 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 647,3.

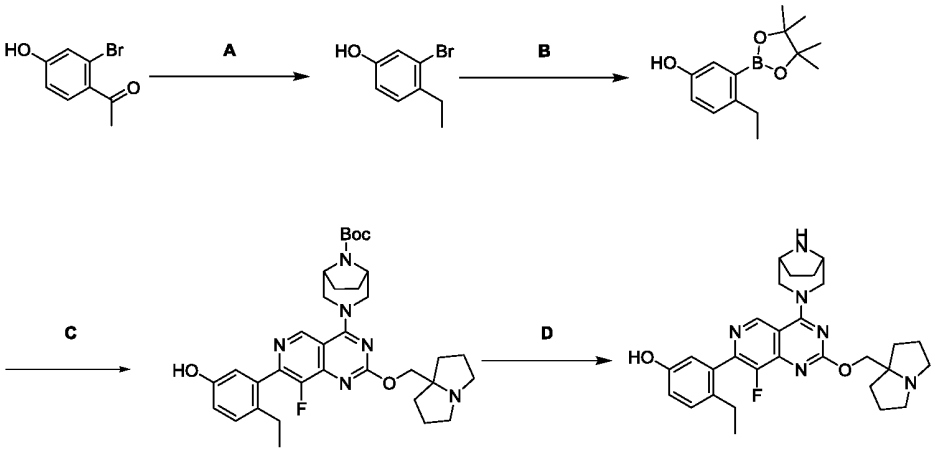
[0978] Стадия B. 1-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)циклогексанамин. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(2-((1-аминоциклогексил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (52,0 мг, 80,3 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) одной порцией добавляли 2,6-диметилпиридин (103 мг, 963 мкмоль, 112,2 мкл, 12 экв.), триметилсилилтрифторметансульфонат (107 мг, 482 мкмоль, 87,1 мкл, 6,0 экв.) при -40 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали остаток при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной

кислоты в воде, 0-100% MeCN] с получением указанного в заголовке соединения (6,08 мг, выход 13%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,84 (шс, 1H), 8,20-8,15 (м, 1H), 8,11-8,05 (м, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,65 (дд, *J* = 0,9, 7,3 Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 6,77-6,57 (м, 1H), 5,54-5,39 (м, 1H), 4,70-4,40 (м, 1H), 4,29 (шд, *J* = 13,0 Гц, 1H), 3,77 (шс, 2H), 3,65 (шс, 2H), 3,58 (шд, *J* = 12,4 Гц, 2H), 2,25 (шс, 2H), 1,78 (шс, 4H), 1,46 (шс, 7H), 1,35-1,19 (м, 1H) ; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 547,2.

ПРИМЕР 263



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-этилфенол



[0979] Стадия A. 3-Бром-4-этилфенол. К раствору 1-(2-бром-4-гидрокси-фенил)этанона (2 г, 9,30 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли BF_3•Et_2O (2,64 г, 18,6 ммоль, 2,30 мл, 2,0 экв.) и триэтилсилан (3,24 г, 27,9 ммоль, 4,46 мл, 3,0 экв.) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 30 °C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

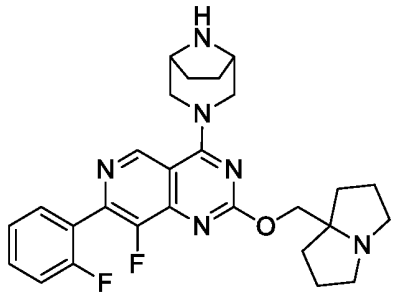
концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 96%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,13 - 7,04 (м, 2H), 6,75 (дд, *J* = 2,8, 8,4 Гц, 1H), 2,69 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,20 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

[0980] Стадия B. 4-Этил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол. Смесь 3-бром-4-этилфенола (100 мг, 497 мкмоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (315 мг, 1,24 ммоль, 2,5 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (36,4 мг, 49,7 мкмоль, 0,1 экв.), KOAc (146 мг, 1,49 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (2 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 8 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (20 мл) и промывали водой (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 49%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,22 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (дд, *J* = 2,8, 8,4 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 2,84 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,35 (с, 12H), 1,17 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

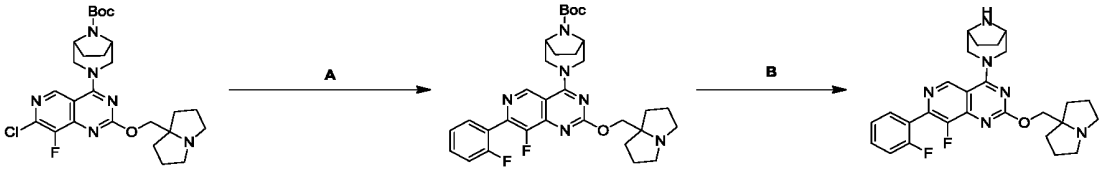
[0981] Стадия C. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-этил-5-(метоксиметокси)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (200 мг, 375 мкмоль, 1,0 экв.), 4-этил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (186 мг, 750 мкмоль, 2,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (27,4 мг, 37,5 мкмоль, 0,1 экв.), Cs_2CO_3 (366 мг, 1,13 ммоль, 3,0 экв.) в H_2O (1 мл) и диоксане (4 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2 и затем перемешивали смесь при 90 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 53%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 619,4.

[0982] Стадия D. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро -1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-этилфенол. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-этил-5-(метоксиметокси)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70 мг, 113 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1 мл). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 22%-52%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (11,5 мг, выход 19%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,03 (с, 1H), 7,21 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,87 (дд, *J* = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,61 (шд, J=12,4 Гц, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,74 - 3,60 (м, 4H), 3,17 - 3,06 (м, 2H), 2,79 - 2,68 (м, 2H), 2,47 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,14 - 2,02 (м, 2H), 2,01 - 1,72 (м, 10H), 1,02 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 519,3.

ПРИМЕР 264



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-фторфенил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

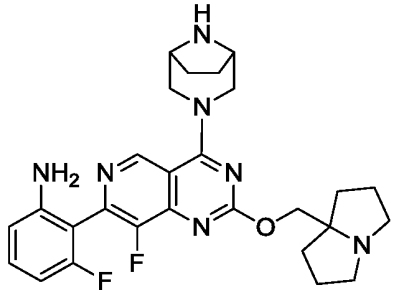


[0983] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-7-(2-фторфенил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a -ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1] октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 188 мкмоль, 1,0 экв.), (2-фторфенил)бороновой кислоты (78,7 мг, 563 мкмоль, 3,0

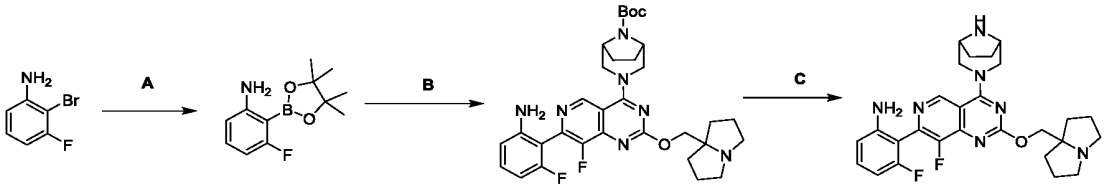
экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (27,4 мг, 37,5 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (183 мг, 563 мкмоль, 3,0 экв.) в диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-60% MeCN] с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 40%). Желтое маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 593,4.

[0984] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-фторфенил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-7-(2-фторфенил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (45 мг, 75,9 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 12%-42%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (7,36 мг, выход 19%). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ 9,02 (с, 1H), 7,67 (тд, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,21 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,56 (шд, *J* = 11,6 Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,68-3,58 (м, 4H), 3,15-3,08 (м, 2H), 2,68-2,61 (м, 2H), 2,14-2,05 (м, 2H), 1,91-1,84 (м, 4H), 1,81-1,75 (м, 4H), 1,71-1,63 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 493,3.

ПРИМЕР 265



2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-3-фторанилин



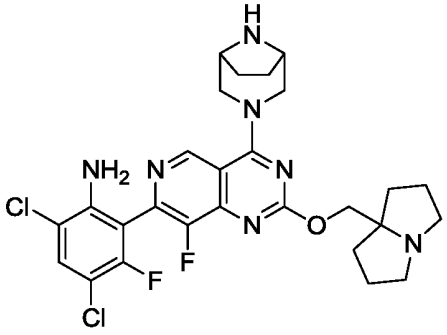
[0985] Стадия A. 3-Фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин. Смесь 2-бром-3-фторанилина (1,20 г, 6,32 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,21 г, 12,6 ммоль, 2,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (924 мг, 1,26 ммоль, 0,2 экв.) и KOAc (3,10 г, 31,6 ммоль, 5,0 экв.) в ДМФА (15 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 80%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,15-7,08 (м, 1H), 6,37-6,27 (м, 2H), 4,96 (шс, 2H), 1,36 (с, 12H).

[0986] Стадия B. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-амино-6-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 563 мкмоль, 1,0 экв.), 3-фтор-2-(4,4,5,5-

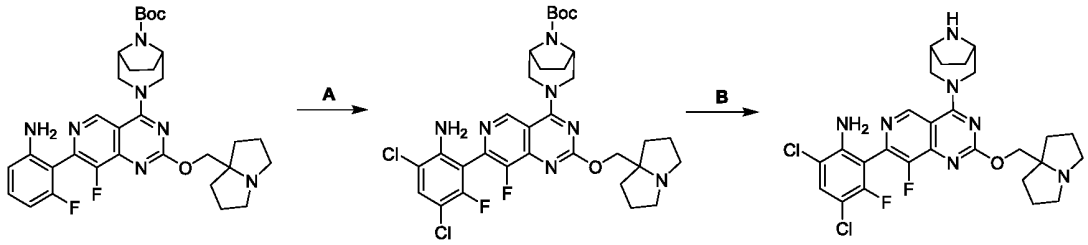
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (400 мг, 1,69 ммоль, 3,0 экв.), K_3PO_4 (1,5 М, 1,13 мл, 3,0 экв.), метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (61,5 мг, 84,4 мкмоль, 0,15 экв.) в ТГФ (4 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-70% MeCN] с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, выход 84%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 608,4.

[0987] Стадия С. 2-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-3-фторанилин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-амино-6-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 165 мкмоль, 1,00 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 2 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 0,5 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*40 мм* 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 1% - 30%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (29,2 мг, выход 33%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,17 (с, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 6,69 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,53-6,46 (м, 1H), 4,83-4,76 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,09 (шс, 2H), 3,92 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,76-3,67 (м, 2H), 3,31-3,26 (м, 2H), 2,41-2,29 (м, 2H), 2,28-2,16 (м, 4H), 2,15-2,04 (м, 4H), 2,01-1,93 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 508,3.

ПРИМЕР 266



2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,6-дихлор-3-фторанилин

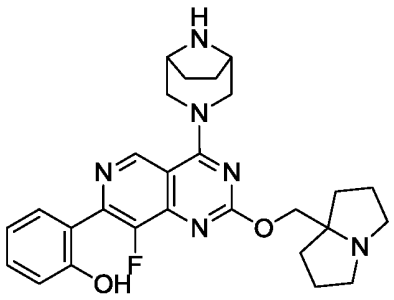


[0988] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-амино-3,5-дихлор-6-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-амино-6-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (90 мг, 148 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (2 мл) добавляли NCS (59,3 мг, 444 мкмоль, 3,0 экв.). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-40% ACN) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 9,0%). Коричневое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 676,2.

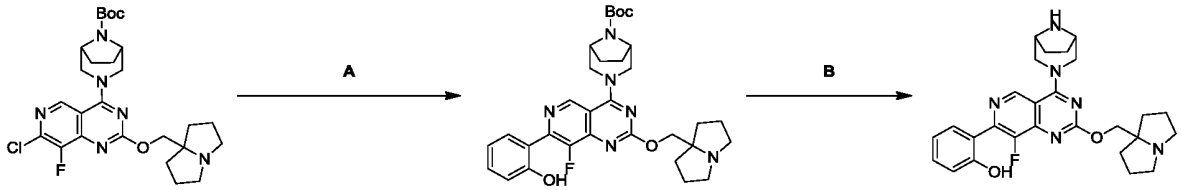
[0989] Стадия B. 2-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,6-дихлор-3-фторанилин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-амино-3,5-дихлор-6-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 29,6 мкмоль, 1,00 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 0,5 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение

0,5 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 10%-50%, 8 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (11,2 мг, выход 56%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,18 (с, 1H), 7,51 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,76 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,04-3,93 (м, 2H), 3,88 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,75-3,64 (м, 2H), 3,30-3,23 (м, 2H), 2,39-2,29 (м, 2H), 2,26-2,07 (м, 6H), 2,04-1,86 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 576,2.

ПРИМЕР 267



2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенол

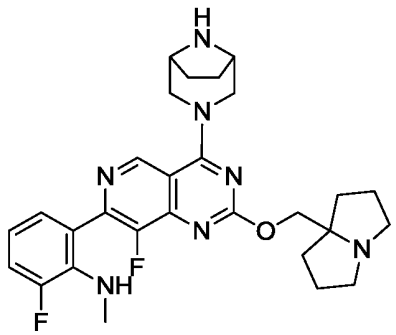


[0990] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-гидроксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 281 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (186 мг, 844 мкмоль, 3,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (30,9 мг, 42,2 мкмоль, 0,15 экв.) и Cs_2CO_3 (275 мг, 844 мкмоль, 3,0 экв.). Перемешивали смесь при 90 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом

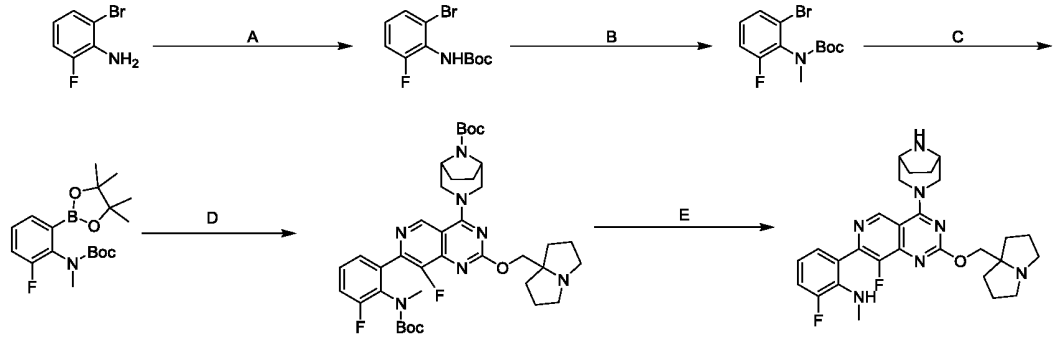
(3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-40% ACN) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 27%). Почти белое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 591,2.

[0991] Стадия B. 2-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенол. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-гидроксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 64,3 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1,5 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Разбавляли остаток MeOH (10 мл) и доводили до pH 7 твердым $NaHCO_3$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (17,6 мг, выход 55%). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13,34 (шс, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,18 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,43-7,32 (м, 1H), 7,06 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,03-6,93 (м, 1H), 4,56 (шд, *J* = 11,6 Гц, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,74-3,58 (м, 4H), 3,22-3,08 (м, 2H), 2,73-2,61 (м, 2H), 2,16-2,08 (м, 2H), 1,98-1,82 (м, 6H), 1,76-1,64 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 491,2.

ПРИМЕР 268



2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-6-фтор-N-метиланилин



[0992] Стадия A. трет-Бутил-(2-бром-6-фторфенил)карбамат. К раствору 2-бром-6-фторанилина (5 г, 26,3 ммоль, 2,99 мл, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 M, 27,1 мл, 1,03 экв.) при -40 °C. После добавления перемешивали смесь при указанной температуре в течение 20 минут и затем по каплям добавляли $(Boc)_2O$ (5,17 г, 23,7 ммоль, 5,44 мл, 0,9 экв.) при -40 °C. Полученную смесь перемешивали при -40 °C в течение 30 минут. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-100% MeCN] и дополнительно очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, выход 21%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,40-7,37 (м, 1H), 7,12-7,06 (м, 2H), 6,06 (шс, 1H), 1,51 (с, 9H).

[0993] Стадия B. трет-Бутил-(2-бром-6-фторфенил)(метил)карбамат. К раствору трет-бутил-(2-бром-6-фторфенил)карбамата (1,60 г, 5,51 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 M, 8,27 мл, 1,5 экв.) при 0 °C. После добавления перемешивали смесь при указанной температуре в течение 0,5 часа, и затем по каплям добавляли CH_3I (3,91 г, 27,6 ммоль, 1,72 мл, 5,0 экв.) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1,5 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, выход 94%). Бесцветное маслянистое вещество; [ИЭР, M-55]: 250,1.

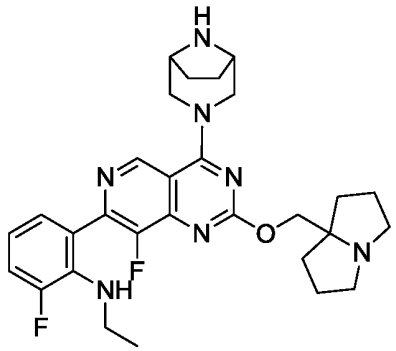
[0994] Стадия C. трет-Бутил-(2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(метил)карбамат. Смесь трет-бутил-(2-бром-6-фторфенил)(метил)карбамата (800 мг, 2,63 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,00 г, 3,95 ммоль, 1,5 экв.), KOAc (1,29 г, 13,1 ммоль, 5,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (289 мг, 394 мкмоль, 0,15 экв.) в ДМФА (10 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, выход 81%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,53-7,50 (м, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 1,32 (с, 12H), 1,29 (с, 9H).

[0995] Стадия D. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (350 мг, 657 мкмоль, 1,0 экв.), трет-бутил-(2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(метил)карбамата (692 мг, 1,97 ммоль, 3,0 экв.), метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+); (71,7 мг, 98,5 мкмоль, 0,15 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 1,5 мл, 3,43 экв.) в ТГФ (6 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 60 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-50% MeCN] с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 54%). Желтое твердое вещество; [ИЭР, M+1]: 722,4.

[0996] Стадия E. 2-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-6-фтор-N-метиланилин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-фторфенил)-

8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (240 мг, 332 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (2 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 2 мл). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 20 минут. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 1%-30%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (99,9 мг, выход 48%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,13 (с, 1H), 7,17-7,10 (м, 2H), 6,87-6,80 (м, 1H), 4,79 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,13-4,06 (м, 2H), 3,92 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,31-3,25 (м, 2H), 2,74 (д, *J* = 3,2 Гц, 3H), 2,39-2,29 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 4H), 2,15-2,04 (м, 4H), 2,01-1,94 (м, 2H). [ИЭР, M+1]: 522,4.

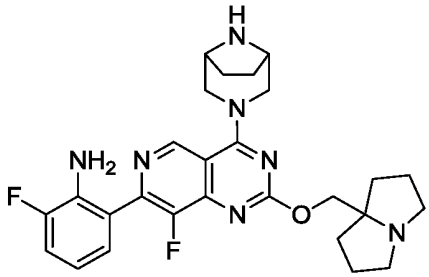
ПРИМЕР 269



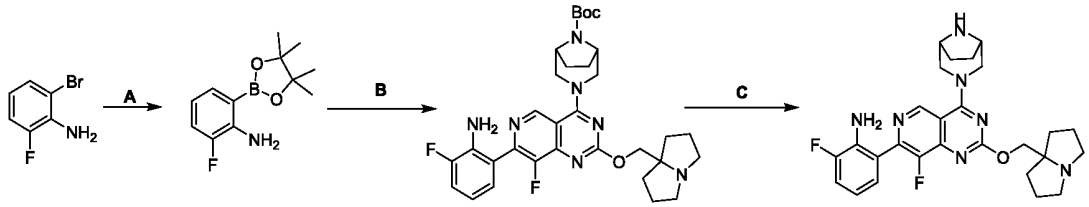
2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N-этил-6-фторанилин

[0997] Синтезировали в соответствии с примером 268, используя иодэтан вместо иодметана и повышая температуру реакции до 20 °C на стадии B. Желтое твердое вещество (12,5 мг 1,7 экв. HCOOH); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 7,19 (шд, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,12-7,03 (м, 1H), 6,84-6,76 (м, 1H), 4,72-4,54 (м, 4H), 4,10-3,69 (м, 6H), 3,24-3,09 (м, 2H), 3,04-2,84 (м, 2H), 2,44-2,30 (м, 2H), 2,27-2,15 (м, 2H), 2,12-1,85 (м, 8H), 1,09 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). [ИЭР, M+1]: 536,3.

ПРИМЕР 270



2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-6-фторанилин



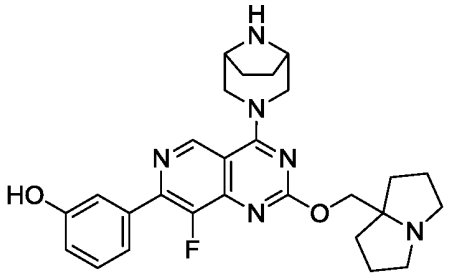
[0998] Стадия A. 2-Фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин. К раствору 2-бром-6-фторанилина (1,0 г, 5,26 ммоль, 599 мкл, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,67 г, 10,5 ммоль, 2,0 экв.) и KOAc (2,58 г, 26,3 ммоль, 5,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (385 мг, 526 мкмоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 12 часов. После завершения в реакционную смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Сушили органический слой над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = 100:1 - 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (610 мг, выход 49%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,39 (дд, *J* = 0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,08-7,00 (м, 1H), 6,65-6,55 (м, 1H), 4,83 (шс, 2H), 1,36 (с, 12H).

[0999] Стадия B. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-амино-3-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (200 мг, 375 мкмоль, 1,0 экв.) и Cs_2CO_3 (367 мг, 1,13 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (54,9 мг, 75,0 мкмоль, 0,2 экв.). Затем в смесь добавляли 2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (178 мг, 750 мкмоль, 2,0 экв.). Несколько раз дегазировали

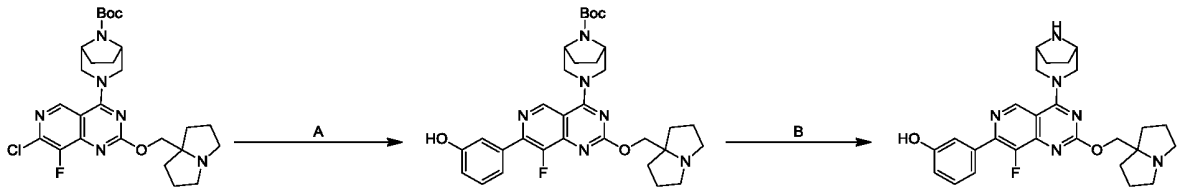
суспензию под вакуумом и продували N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 3 часов. После завершения разбавляли смесь водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 49%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,96 (с, 1H), 7,38 (дд, *J* = 2,8, 7,6 Гц, 1H), 7,12-7,03 (м, 1H), 6,81-6,72 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,55 (шд, *J* = 12,4 Гц, 2H), 4,46-4,26 (м, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,81-3,54 (м, 2H), 3,17-3,06 (м, 2H), 2,71-2,59 (м, 2H), 2,14-2,06 (м, 2H), 2,00-1,93 (м, 2H), 1,92-1,82 (м, 4H), 1,79-1,60 (м, 8H), 1,53 (с, 9H). [ИЭР, M+1]: 608,3.

[01000] Стадия C. 2-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-6-фторанилин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-амино-3-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (90 мг, 148 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 13,5 мл, 365 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 1%-30%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (14,8 мг, выход 19%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,18 (шс, 1H), 7,27 (шд, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,20-7,06 (м, 1H), 6,71 (шс, 1H), 4,76 (шд, *J* = 12,4 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,00 (шс, 2H), 3,87 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,75-3,66 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,40-2,28 (м, 2H), 2,27-2,14 (м, 4H), 2,13-2,06 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,95-1,87 (м, 2H). [ИЭР, M+1]: 508,3.

ПРИМЕР 271



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенол

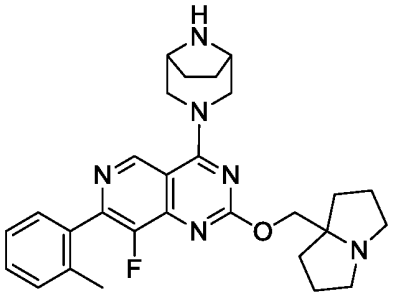


[01001] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(3-гидроксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 282 мкмоль, 1,0 экв.) и (3-гидроксифенил)бороновой кислоты (77,7 мг, 563 мкмоль, 2,0 экв.) в диоксане (3 мл), H_2O (1 мл) одной порцией добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (20,6 мг, 28,2 мкмоль, 0,1 экв.), Cs_2CO_3 (275 мг, 845 мкмоль, 3,0 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 2 часов. После завершения экстрагировали реакционную смесь EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (90,0 мг, выход 53%). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,68 (шс, 1H), 9,13 (с, 1H), 7,51 - 7,42 (м, 2H), 7,35 (т, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,96 - 6,84 (м, 1H), 4,51 (шд, *J* = 12,3 Гц, 2H), 4,27 (шс, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,62 (шд, *J* = 12,2 Гц, 2H), 3,02 - 2,90 (м, 2H), 2,61 - 2,57 (м, 1H), 1,94 - 1,87 (м, 2H), 1,86-1,72 (м, 6H), 1,70 - 1,55 (м, 4H), 1,47 (с, 9H). (ИЭР, M+1): 591,2.

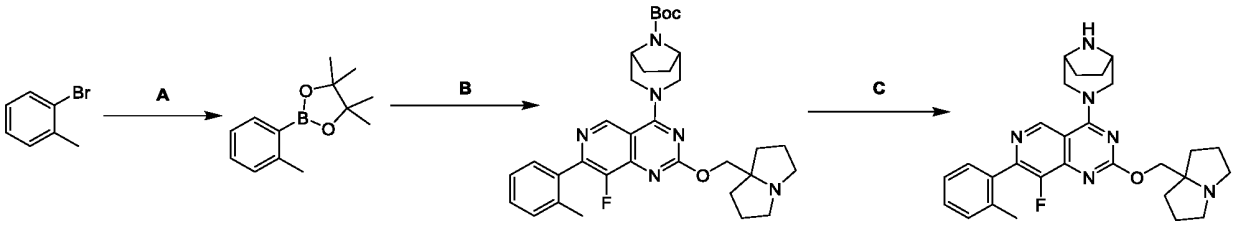
[01002] Стадия B. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенол. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(3-гидроксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, 67,7 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (2 мл) одной порцией добавляли HCl•диоксан (4 M, 320 мкл, 18,9 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. После завершения концентрировали остаток при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50

мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (13,35 мг, выход 39%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,66 (шс, 1H), 9,09 (с, 1H), 7,49 - 7,42 (м, 2H), 7,34 (т, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,93 - 6,86 (м, 1H), 4,40 (шд, *J* = 12,0 Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,62 - 3,48 (м, 4H), 2,99 - 2,90 (м, 2H), 2,59 - 2,53 (м, 3H), 1,93 - 1,85 (м, 2H), 1,85 - 1,71 (м, 4H), 1,66 - 1,53 (м, 6H). [ИЭР, M+1]: 491,2.

ПРИМЕР 272



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(о-толил)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01003] Стадия A. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(о-толил)-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 1-бром-2-метилбензола (2,0 г, 11,7 ммоль, 1,41 мл, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (5,94 г, 23,4 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (25 мл) добавляли KOAc (3,44 г, 35,1 ммоль, 3,0 экв.). Дегазировали смесь, затем в полученную выше смесь добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (855 мг, 1,17 ммоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (15 мл) и водой (15 мл). Отделяли органический слой. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (15 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Дважды очищали остаток

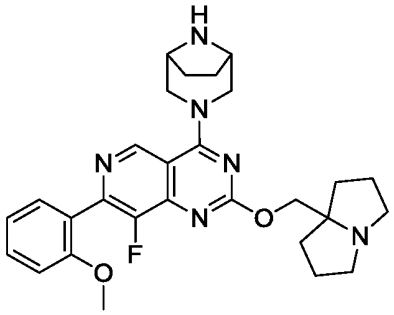
колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 50/1-30/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход 67%). Бесцветное маслянистое вещество; Rf = 0,25 (петролейный эфир:этилацетат = 10:1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,80-7,76 (м, 1H), 7,31 (тд, *J* = 1,2, 12,6 Гц, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,36 (с, 12H).

[01004] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(о-толил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 225 мкмоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(о-толил)-1,3,2-диоксаборолана (147 мг, 675 мкмоль, 3,0 экв.) и Cs_2CO_3 (220 мг, 675 мкмоль, 3,0 экв.) в диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (16,5 мг, 22,5 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (8 мл) и водой (8 мл). Отделяли органический слой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (8 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (8 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (91 мг, выход 67%). Желтое маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 589,3.

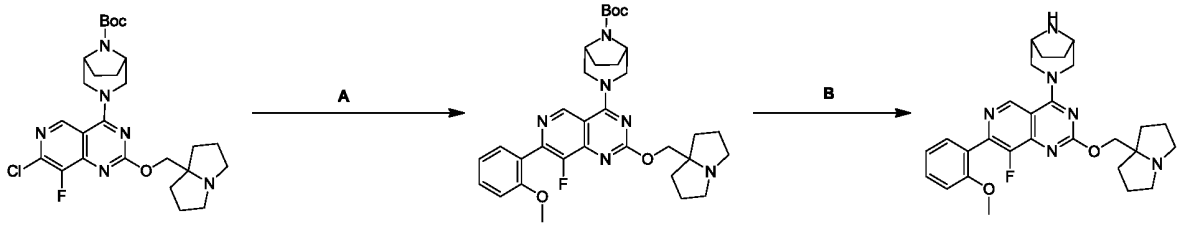
[01005] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(о-толил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(о-толил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (109 мг, 185 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 2 мл, 43 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 3% - 23%, 7 мин) с получением указанного в заголовке соединения (6,95 мг, выход 7,6%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,14 (с, 1H), 7,44-7,31 (м, 4H), 4,78 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,03 (шс, 2H), 3,89 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,75-3,66 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 2H),

2,38-2,30 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,20 (м, 4H), 2,14-2,08 (м, 2H), 2,07-2,00 (м, 2H), 1,99-1,92 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 489,3.

ПРИМЕР 273



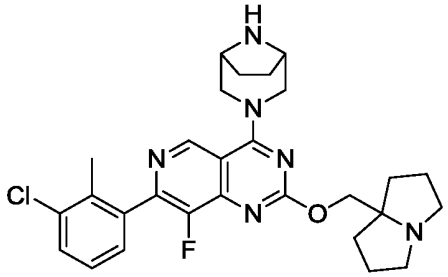
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-метоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин



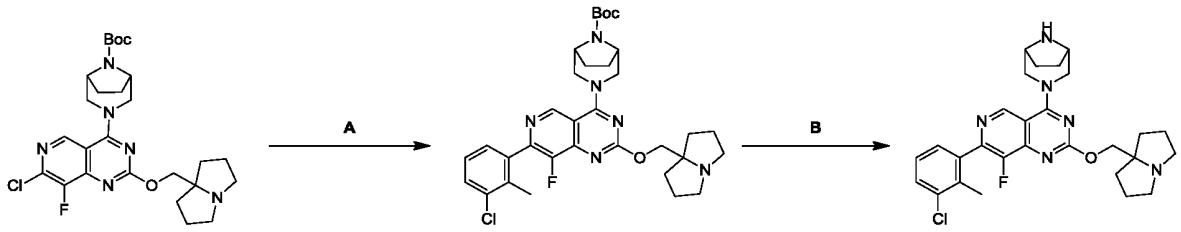
[01006] Стадия A. (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-метоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 225 мкмоль, 1 экв.), (2-метоксифенил)бороновой кислоты (103 мг, 675 мкмоль, 3 экв.), Cs_2CO_3 (293 мг, 900 мкмоль, 4 экв.) в диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (16,5 мг, 22,5 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Дегазировали смесь и перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (44,6 мг, выход 33%). Бесцветное маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 605,4.

[01007] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-метоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-метоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 82,7 мкмоль, 1 экв.) в ACN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1 мл, 48,4 экв.) при 0 °C, перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь. Затем доводили остаток до pH~8 насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали растворителем (ДХМ:MeOH = 10:1) (2 × 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 18%-48%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (16,3 мг, выход 38%). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,02 (с, 1H), 7,51 (дд, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,10 (тд, *J* = 0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,57 (шд, *J* = 11,6 Гц, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,69-3,55 (м, 4H), 3,17-3,02 (м, 2H), 2,68-2,61 (м, 2H), 2,16-2,04 (м, 2H), 1,91-1,83 (м, 4H), 1,70-1,64 (м, 6H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 505,4.

ПРИМЕР 274



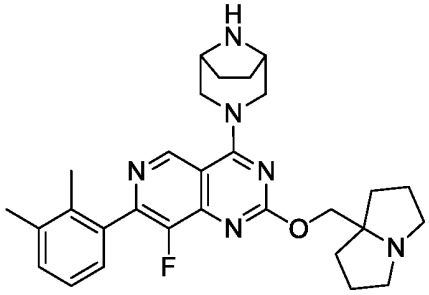
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



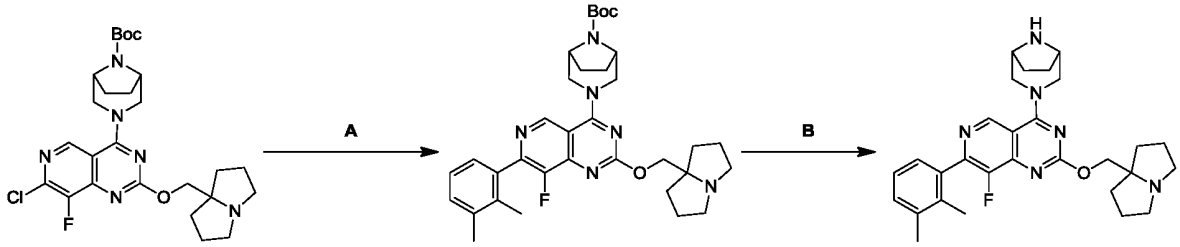
[01008] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 188 мкмоль, 1,0 экв.), (3-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты (160 мг, 938 мкмоль, 5,0 экв.), Cs_2CO_3 (306 мг, 938 мкмоль, 5,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,6 мл) добавляли ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан-(дихлорпалладий)железо (12,2 мг, 18,8 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2, перемешивали смесь при 65°C в течение 2 часов. После завершения гасили смесь водой (10 мл), фильтровали и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором 30 мл, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 60%). Желтое маслянистое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 623,3.

[01009] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70,0 мг, 112 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1 мл, 36 экв.) при 0 °C и затем перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь при 25 °C. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 6%-26%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 мг, выход 14%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,15 (с, 1H), 7,56 (т, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,35 (д, *J* = 4,4 Гц, 2H), 4,78 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,02 (шс, 2H), 3,88 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,75 - 3,65 (м, 2H), 3,30 - 3,26 (м, 2H), 2,33 (дд, *J* = 6,8, 12,4 Гц, 2H), 2,29 - 2,25 (м, 3H), 2,25 - 1,87 (м, 10H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 523,3.

ПРИМЕР 275



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

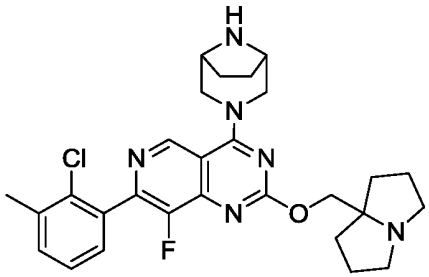


[01010] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2,3-диметилфенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 225 мкмоль, 1,0 экв.), (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты (101 мг, 675 мкмоль, 3,0 экв.) и Cs_2CO_3 (220 мг, 675 мкмоль, 3,0 экв.) в диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (16,5 мг, 22,5 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (6 мл) и водой (6 мл). Отделяли органический слой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (8 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 60%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1, M/2+1]: 603,4, 302,4.

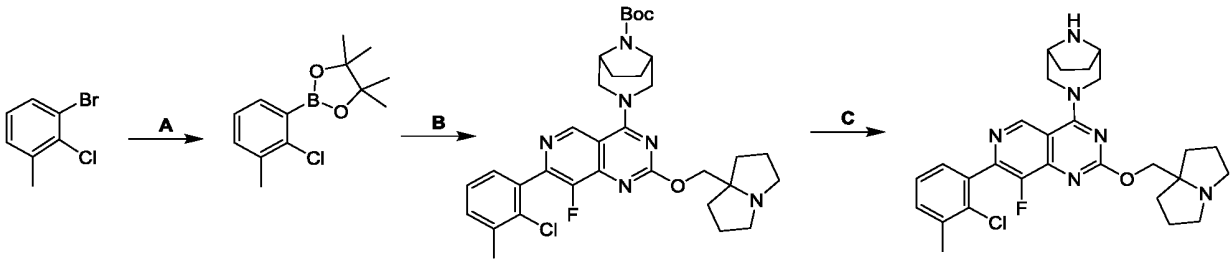
[01011] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2,3-диметилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-

1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (140 мг, 158 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 2 мл, 51 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 6% - 26%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (21,3 мг, выход 22%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,13 (с, 1H), 7,32 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 4,80 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,08 (шс, 2H), 3,91 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,74-3,67 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,37-2,30 (м, 2H), 2,27-2,18 (м, 4H), 2,14 (с, 3H), 2,12-1,97 (м, 6H). ЖХМС [ИЭР, M+1, M/2+1]: 252,4, 503,3.

ПРИМЕР 276



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-хлор-3-метилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01012] Стадия A. 2-(2-Хлор-3-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 1-бром-2-хлор-3-метилбензола (1 г, 4,87 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,85 г, 7,30 ммоль, 1,5 экв.), AcOK (1 г, 10,2 ммоль, 2,1 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (356 мг, 486 мкмоль, 0,1

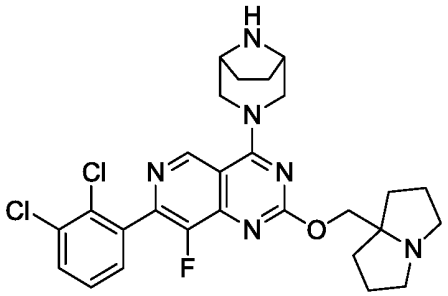
экв.) в диоксане (20 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь H_2O (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл × 4). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 0/1] с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, выход 73%). Красно-коричневое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 7,44-7,43 (м, 1H), 7,35-7,34 (м, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 2,36 (с, 3 H), 1,36 (с, 12H).

[01013] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 281 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(2-хлор-3-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (360 мг, 1,43 ммоль, 5,1 экв.) и Cs_2CO_3 (459 мг, 1,41 ммоль, 5,0 экв.) и Pd(dtbpf)Cl_2 (19 мг, 29,15 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (4 мл) и H_2O (0,8 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 65 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь H_2O (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 7/13] с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 78%). Светло-желтое пенистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 623.

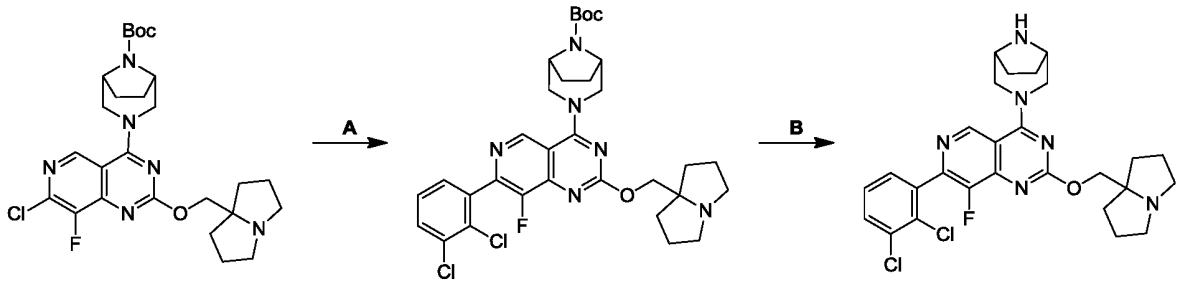
[01014] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-хлор-3-метилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (75 мг, 118 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (3 мл) по каплям добавляли HCl•диоксан (4 M, 0,7 мл, 24 экв.) при температуре ниже 5 °C. Перемешивали смесь при 5 – 15 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь без нагревания при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%

муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 9%-29%, 8 мин). Собирали требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (29,4 мг, выход 39%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,04 (с, 1H), 8,36 (с, 2H), 7,39 (дд, J=7,6, 1,22 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 4,68 (д, J=13,2 Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,78 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,64-3,57 (м, 2H), 3,20-3,17 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,26-1,98 (м, 8H), 1,94-1,84 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 523.

ПРИМЕР 277



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

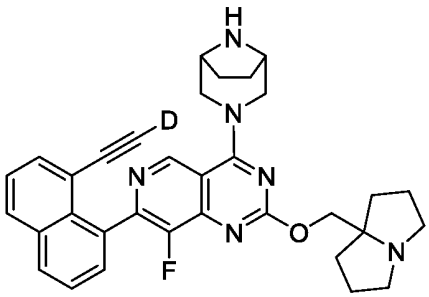


[01015] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2,3-дихлорфенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (200 мг, 375 мкмоль, 1,0 экв.), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (358 мг, 1,88 ммоль, 5,0 экв.) и Cs_2CO_3 (612 мг, 1,88 ммоль, 5,0 экв.) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) 4 раза дегазировали и продували N_2. Добавляли $Pd(dtbpf)Cl_2$ (26,0 мг, 39,9 мкмоль, 0,11 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 4 раза. Перемешивали реакционную смесь при 65 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Затем разбавляли реакционную смесь H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20

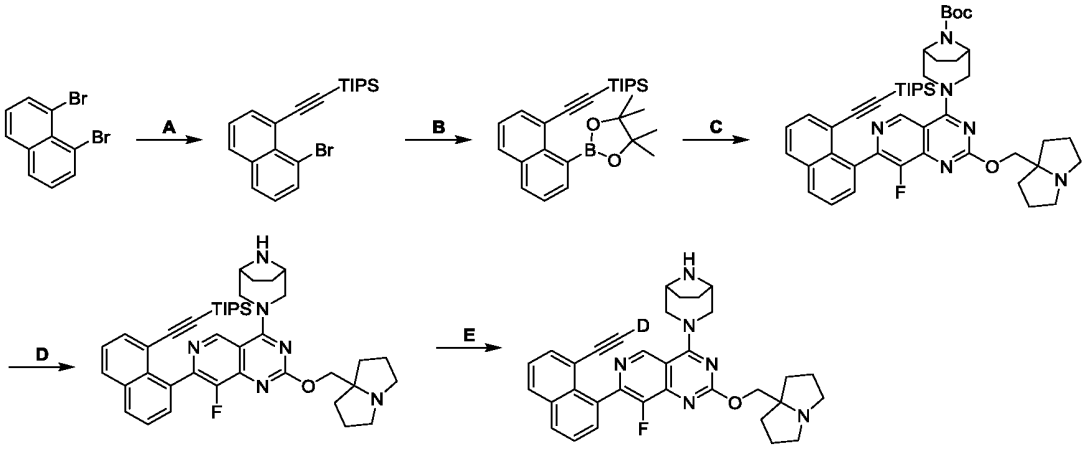
мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 7/13] с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 32%). Светло-желтое пенистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 643.

[01016] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2,3-дихлорфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (72 мг, 110 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (3,6 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 0,9 мл) при температуре ниже 10 °C. Перемешивали смесь при 5 – 15 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь без нагревания при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 8%-28%, 8 мин). Собирали требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (12,91 мг, выход 18%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,15 (с, 1H), 8,46 (с, 2H), 7,79-7,67 (м, 1H), 7,49 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,73 (шд, J=12,96 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,91 (шс, 2H), 3,83 (шд, J=13,20 Гц, 2H), 3,75-3,64 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,35-2,07 (м, 8H), 1,98-1,89 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 543.

ПРИМЕР 278



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-(этинил-d)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01017] Стадия A. ((8-Бромнафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан. К смеси 1,8-дибромнафталина (5,00 г, 17,5 ммоль, 1,00 экв.) и этинил(триизопропил)силана (3,19 г, 17,5 ммоль, 3,92 мл, 1,00 экв.) в ТЭА (60,0 мл) добавляли CuI (333 мг, 1,75 ммоль, 0,10 экв.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (614 мг, 874 мкмоль, 0,05 экв.) и PPh3 (459 мг, 1,75 ммоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2 и затем перемешивали смесь при 80 °C в течение 3 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь этилацетатом (200 мл) и промывали водой (3 × 100 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE/EA = 1/0) с получением указанного в заголовке соединения (5,50 г, 14,2 ммоль, выход 81%). Светло-желтое маслянистое вещество.

[01018] Стадия B. Триизопропил((8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)силан. К смеси ((8-бромнафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (2,00 г, 5,16 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,62 г, 10,3 ммоль, 2,00 экв.) и KOAc (2,53 г, 25,8 ммоль, 5,00 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (378 мг, 516 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2 и затем перемешивали смесь при 80 °C в течение 12 часов. После завершения фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE/EA = от 1/0 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,60 г, 3,31 ммоль, выход 64%). Светло-желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85-7,77 (м, 4H), 7,47-7,38 (м, 2H), 1,44 (с, 12H), 1,23-1,12 (м, 21H).

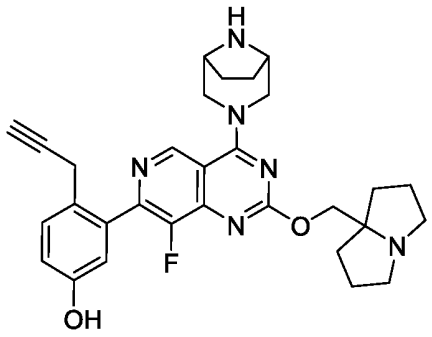
[01019] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору триизопропил((8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)силана (543 мг, 1,13 ммоль, 2,00 экв.) и (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 563 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (61,5 мг, 84,4 мкмоль, 0,15 экв.), K_3PO_4 (1,50 М, 1,13 мл, 3,00 экв.) и затем перемешивали смесь при 60 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения гасили смесь H_2O (40 мл) и затем экстрагировали EA (60 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной CX (SiO_2, ДХМ:MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 354 мкмоль, выход 63%). Светло-желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (с, 1H), 7,98-7,90 (м, 2H), 7,80 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,45 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,87-4,82 (м, 1H), 4,43-4,18 (м, 5H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,45-3,41 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 1H), 2,74-2,68 (м, 1H), 2,16-1,68 (м, 14H), 1,53 (с, 9H), 0,91-0,83 (м, 18H), 0,58-0,49 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 805,8.

[01020] Стадия D. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50,0 мг, 59,0 мкмоль, 1,00 экв.) в EtOAc (0,2 мл) добавляли HCl•EtOAc (1 мл), перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. Гасили смесь насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), затем экстрагировали EA (60 мл), промывали органический слой насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, 56,2 мкмоль, выход 95%). Светло-желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 705,6.

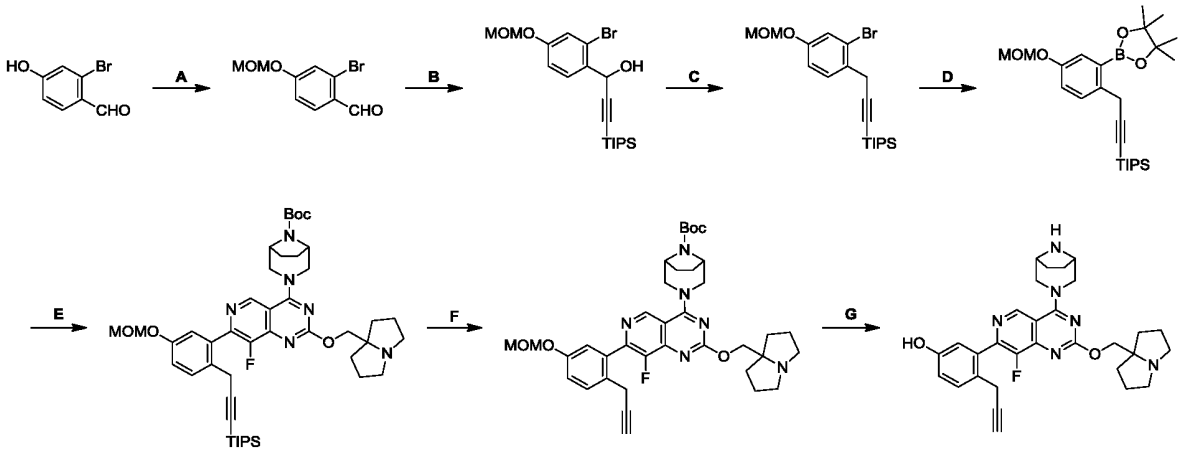
[01021] Стадия E. 74-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-(этинил-d)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-

d]пиримидин. К раствору 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (40,0 мг, 56,2 мкмоль, 1,00 экв.) в DMAc (1 мл) добавляли CH_3OD (1 мл) и CsF (76,8 мг, 505 мкмоль, 18,6 мкл, 9 экв.) и перемешивали смесь при 40 °C в течение 12 часов. После завершения концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-70%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (5,14 мг, 8,90 мкмоль, выход 16%, чистота 95,2%). Светло-желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,02 (с, 1H), 8,11-8,05 (м, 2H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,66 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (дд, *J* = 0,8, 6,8 Гц, 1H), 7,52 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,65-4,58 (м, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,72 (шдд, *J* = 4,4, 12,4 Гц, 2H), 3,68-3,63 (м, 2H), 3,17-3,11 (м, 2H), 2,79-2,73 (м, 2H), 2,12-2,06 (м, 2H), 1,99-1,75 (м, 10H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 550,3.

ПРИМЕР 279



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(проп-2-ин-1-ил)фенол



[01022] Стадия A. 2-Бром-4-(метоксиметокси)бензальдегид. Раствор 2-бром-4-гидроксибензальдегида (5 г, 24,9 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (60 мл) охлаждали до 0 °C и добавляли NaH (2,49 г, 62,2 ммоль, чистота 60%, 2,5 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа и затем добавляли хлор(метокси)метан (5,01 г, 62,2 ммоль, 4,72 мл, 2,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1,5 часа. После завершения гасили реакционную смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) при 0 °C. Экстрагировали смесь EA (3 × 50 мл). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE/EA = от 1/0 до 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,80 г, выход 62%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,83 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,39-7,43 (м, 1H), 7,17-7,21 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,40 (с, 3H).

[01023] Стадия B. 1-(2-Бром-4-(метоксиметокси)фенил)-3-(триизопропилсилил)проп-2-ин-1-ол. Раствор этинил(триизопропил)силана (2,95 г, 16,2 ммоль, 3,63 мл, 1,1 экв.) в ТГФ (35 мл) охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли n-Buli (2,5 M, 6,46 мл, 1,1 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа и затем по каплям добавляли 2-бром-4-(метоксиметокси)бензальдегид (3,60 г, 14,7 ммоль, 1 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 4 часов в атмосфере N_2. После завершения гасили реакционную смесь водным раствором NH_4Cl (100 мл) при 0 °C. Экстрагировали смесь EtOAc (3 × 50 мл). Промывали органические слои насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE/EA = от 1/0 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,50 г, выход 72%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,62 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,25 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,07-7,10 (м,

1H), 6,12 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,49 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 1,00-1,02 (м, 21H).

[01024] Стадия C. (3-(2-Бром-4-(метоксиметокси)фенил)проп-1-ин-1-ил)триизопропилсилан. К раствору 1-(2-бром-4-(метоксиметокси)фенил)-3-(триизопропилсилил)проп-2-ин-1-ола в ДХМ (50 мл) добавляли триэтилсилан (2,47 г, 21,3 ммоль, 3,39 мл, 2,02 экв.) и затем по каплям добавляли ТФК (4,82 г, 42,3 ммоль, 3,13 мл, 4,02 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 20 минут. После завершения гасили реакционную смесь водным раствором NH_4Cl (120 мл) при 0 °C. Экстрагировали смесь ДХМ (3 × 60 мл). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором (70 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE/EA = от 1/0 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,50 г, выход 81%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,49 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,03-7,08 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 1,01-1,07 (м, 21H).

[01025] Стадия D. Триизопропил(3-(4-(метоксиметокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)проп-1-ин-1-ил)силан. Раствор (3-(2-бром-4-(метоксиметокси)фенил)проп-1-ин-1-ил)триизопропилсилана (1,5 г, 3,65 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,85 г, 7,29 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (15 мл), KOAc (1,79 г, 18,2 ммоль, 5 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (267 мг, 365 мкмоль, 0,1 экв.) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (100 мл). Экстрагировали смесь EA (4 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE/EA = от 1/0 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,32 г, выход 79%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,64 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,09-7,14 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 1,33 (с, 12H), 1,07-1,12 (м, 21H).

[01026] Стадия E. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(5-(метоксиметокси)-2-(3-(триизопропилсилил)проп-2-ин-1-ил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-

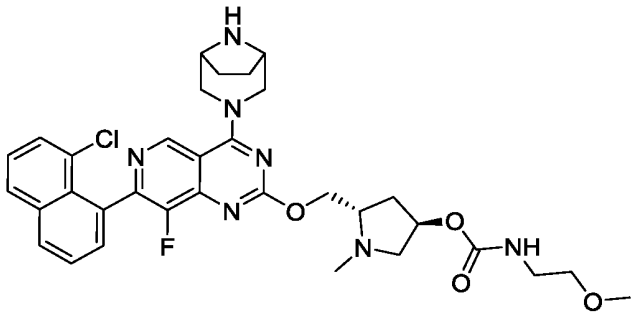
ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг, 150 мкмоль, 1 экв.) и триизопропил(3-(4-(метоксиметокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)проп-1-ин-1-ил)силана (138 мг, 300 мкмоль, 2 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (21,8 мг, 30,0 мкмоль, 0,2 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 400 мкл, 4 экв.). Смесь 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 60 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (30 мл) и экстрагировали EA (3 × 20 мл). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ТСХ (EA:NH4OH = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (55,0 мг, выход 44%). Желтое маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 829,5.

[01027] Стадия F. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(5-(метоксиметокси)-2-(проп-2-ин-1-ил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(5-(метоксиметокси)-2-(3-(триизопропилсилил)проп-2-ин-1-ил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 60,3 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли CsF (82,4 мг, 543 мкмоль, 20,0 мкл, 9 экв.). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 5 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (20 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ТСХ (EA:NH4OH = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, выход 49%). Желтое маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 673,3.

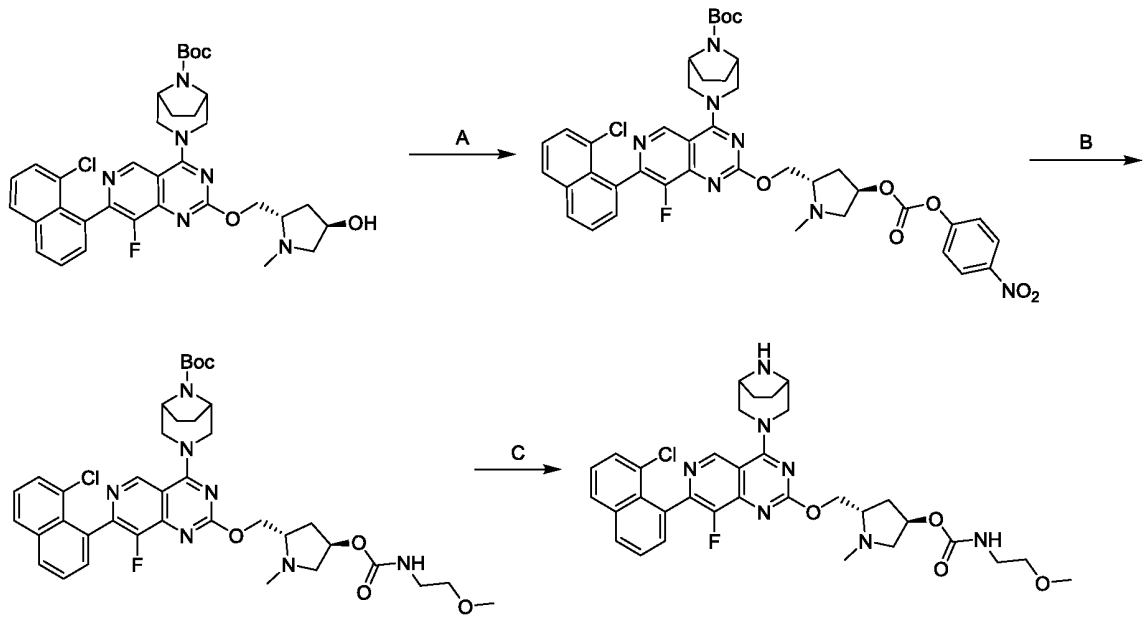
[01028] Стадия G. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(проп-2-ин-1-ил)фенол. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(5-(метоксиметокси)-2-(проп-2-ин-1-ил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 29,7 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (1 мл) по каплям добавляли HCl•EtOAc (4 М, 1 мл, 134 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 10 минут. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Затем растворяли остаток в MeCN (1 мл) и

по каплям добавляли $NH_3•H_2O$ (7 М) до pH ~ 9. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 15%-55%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (6,34 мг, выход 37%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ 9,04 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,90 (дд, *J* = 2,8, 8,4 Гц, 1H), 6,84 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,63-4,59 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,73-3,66 (м, 2H), 3,65-3,59 (м, 2H), 3,46 (д, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,17-3,09 (м, 2H), 2,80-2,70 (м, 2H), 2,26 (т, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,13-2,04 (м, 2H), 1,99-1,75 (м, 10H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 529,3.

ПРИМЕР 280



(3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил-(2-метоксиэтил)карбамат



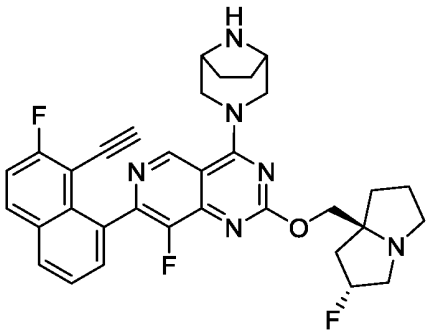
[01029] Стадия A. (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-1-метил-4-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (синтезировали в соответствии с примером 260, стадии H-K, 100 мг, 154 мкмоль, 1,0 экв.) и (4-нитрофенил)карбонохлоридата (93,1 мг, 462 мкмоль, 3,0 экв.) в ТГФ (2,0 мл) одной порцией добавляли t-BuOK (1 M, 308 мкл, 2,0 экв.) при 20 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. После завершения гасили реакционную смесь водой (10 мл) при 20 °C, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOA (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-100% MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 54%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 814,2.

[01030] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(((2-метоксиэтил)карбамоил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-1-метил-4-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70,0 мг, 86,0 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-метоксиэтанамина (16,1 мг, 215 мкмоль, 18,7 мкл, 2,5 экв.) в ДМФА (1,0 мл) одной порцией добавляли DIEA (55,5 мг, 430 мкмоль, 74,9 мкл, 5,0 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 8 часов. После завершения концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка и очищали остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-100% MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (45,0 мг, выход 57%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 750,2.

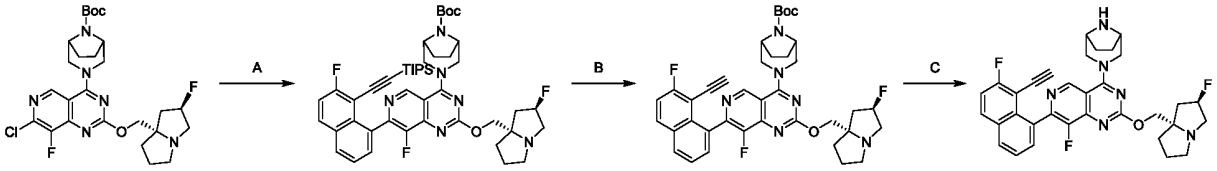
[01031] Стадия C. (3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил-(2-метоксиэтил)карбамат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(((2-метоксиэтил)карбамоил)окси)-1-

метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40,0 мг, 53,3 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (1,0 мл) одной порцией добавляли HCl•диоксан (4,0 М, 0,2 мл, 15,0 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,21 мг, выход 6,2%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,06 (с, 1H), 8,15 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 8,03 (дд, *J* = 1,0, 8,2 Гц, 1H), 7,73 - 7,68 (м, 1H), 7,65 - 7,60 (м, 2H), 7,56 - 7,49 (м, 1H), 5,14 - 5,04 (м, 1H), 4,66 - 4,57 (м, 2H), 4,53 - 4,47 (м, 2H), 3,79 - 3,65 (м, 4H), 3,56 - 3,49 (м, 1H), 3,47 - 3,42 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,30 - 3,26 (м, 2H), 3,12 - 3,02 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,48 (дд, *J* = 4,8, 10,8 Гц, 1H), 2,20 - 2,09 (м, 2H), 1,93 - 1,77 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 650,4.

ПРИМЕР 281



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01032] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-

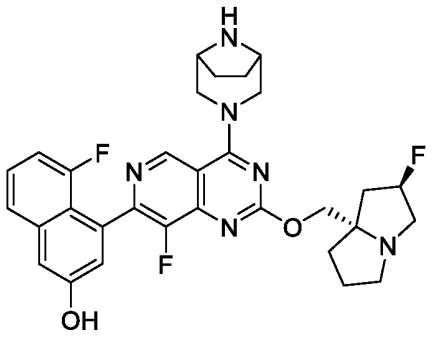
3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1 г, 1,81 ммоль, 1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 4,00 мл, 3,31 экв., в H_2O) в ТГФ (20 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Затем добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (140 мг, 192 мкмоль, 1,06 е-1 экв.), затем ((2-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан (1,00 г, 2,21 ммоль, 1,22 экв.). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 2,5 часа в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь H_2O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 11/9] с получением указанного в заголовке соединения (1,45 г, выход 93%). Светло-красное пенистое вещество; ЖХМС [ИЭР, М+1]: 841,4.

[01033] Стадия В. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,60 г, 1,86 ммоль, 1,0 экв., чистота 98%) в ДМФА (10 мл) добавляли CsF (2,90 г, 19,1 ммоль, 704 мкл, 10,2 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1,25 часа. Разбавляли реакционную смесь ацетонитрилом (2 мл) и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 2/3] с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, выход 93%). Светло-желтое пенистое вещество; ЖХМС [ИЭР, М+1]: 685,3.

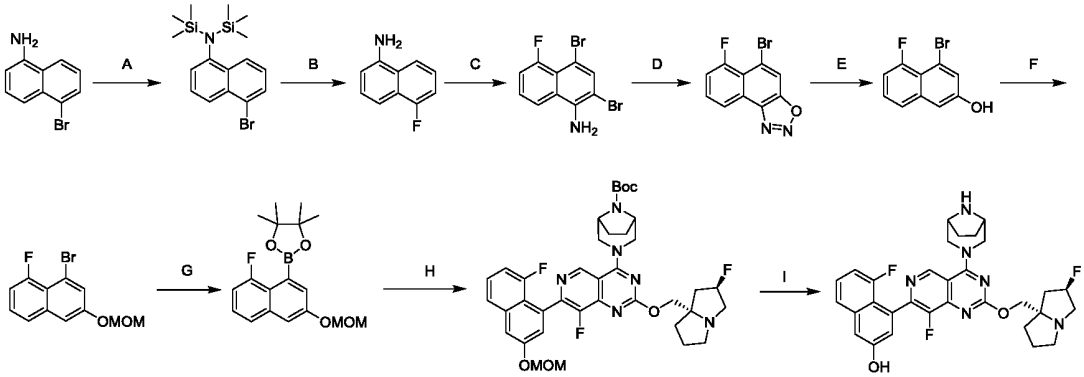
[01034] Стадия С. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,20 г, 1,73 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (15 мл) по каплям добавляли HCl•диоксан (4,0 М, 15 мл, 34,6 экв.) при температуре ниже 5 °С. Перемешивали смесь при 15 °С в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при комнатной температуре (без нагревания) с получением остатка. Растворяли остаток в ДХМ (30 мл) и H_2O (10 мл). Доводили pH смеси до 8~9, добавляя по частям твердый $NaHCO_3$ при

температуре ниже 5 °C. Экстрагировали смесь ДХМ (20 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18 150*40 мм*15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 3%-33%, 10 мин). Собирали требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (986 мг, выход 68%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,10 (с, 1H), 8,15-8,11 (м, 2H), 7,69-7,63 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 5,57-5,43 (м, 1H), 4,83-4,76 (м, 2H), 4,62-4,54 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,96-3,88 (м, 2H), 3,84-3,61 (м, 3H), 3,44 (с, 1H), 3,36-3,32 (м, 1H), 2,65-2,00 (м, 10H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ = -106,77, -139,32, -173,93; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 585,3.

ПРИМЕР 282



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол



[01035] Стадия A. N-(5-Бромнафталин-1-ил)-1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)силанамин. К раствору 5-бромнафталин-1-амина (10,0 г, 45,0 ммоль, 1,0

экв.) в ТГФ (150 мл) в атмосфере N_2 при -78°C добавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 99,1 мл, 2,2 экв.). Смесь сразу превращалась в темно-красный раствор. После добавления нагревали смесь до 20 °C. Смесь сразу становилась мутно-коричневой, а затем превращалась в темно-красный раствор по мере ее нагревания до 20 °C. Продолжали перемешивание при 20 °C в течение 5 минут. Затем раствор снова охлаждали до -78 °C и по каплям добавляли TMSCl (10,3 г, 94,6 ммоль, 12,0 мл, 2,1 экв.). После добавления медленно нагревали полученную смесь до 20 °C и перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь досуха и экстрагировали остаток гексанами. Отфильтровывали твердое вещество и дополнительно экстрагировали гексанами. Объединенный экстракт концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (16,5 г, неочищенное) в виде красного маслянистого вещества.

[01036] Стадия B. 5-Фторнафталин-1-амин. N-(5-Бромнафталин-1-ил)-1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)силанамин (57,8 г, 157 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (700 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали до -78 °C, затем по каплям добавляли n-Buli (2,5 М, 94,7 мл, 1,5 экв.). После добавления перемешивали смесь в течение 15 минут и добавляли N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид (79,5 г, 252 ммоль, 1,6 экв.). Полученную смесь медленно нагревали до 20 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 300 мл). Промывали экстракт насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Затем очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир). Все фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом. Обрабатывали остаток MeOH (200 мл) и HCl (30 мл, 1,0 М) в течение 3 минут. Затем концентрировали смесь и подщелачивали с помощью $NaHCO_3$. Экстрагировали смесь этилацетатом и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя MeCN в воде (0-95% с 0,1 ТФК), с получением указанного в заголовке соединения (10 г, выход 39%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,59 (т, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43-7,31 (м, 2H), 7,21-7,08 (м, 1H), 6,84 (дд, *J* = 0,8, 7,6 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H).

[01037] Стадия C. 2,4-Дибром-5-фторнафталин-1-амин. К раствору 5-фторнафталин-1-амина (8,55 г, 53,0 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (80 мл) добавляли паствор Br_2 (18,5 г, 115 ммоль, 5,96 мл, 2,18 экв.) в AcOH (80 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 70 °C в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и промывали осадок на

фильтре AcOH (200 мл). Затем остаток добавляли в 15% водный раствор NaOH (100 мл). Перемешивали смесь в течение 20 минут и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (200 мл) и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (15,5 г, выход 81%) в виде черного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,84 (с, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,49-4,41 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 4,66 (шс, 2H).

[01038] Стадия D. 5-Бром-6-фторнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазол. Растворяли 2,4-дибром-5-фторнафталин-1-амин (15,5 г, 48,6 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (325 г, 5,42 моль, 310 мл, 111 экв.) и пропионовой кислоте (38,5 г, 519 ммоль, 38,7 мл, 10,7 экв.) и охлаждали до 0 °C. Затем добавляли $NaNO_2$ (5,03 г, 72,9 ммоль, 1,5 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут и нагревали до 20 °C в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и промывали осадок на фильтре водой (200 мл). Указанное в заголовке соединение (9 г, выход 69%) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,53 (тд, *J* = 4,8, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,09 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (ддд, *J* = 0,8, 8,0, 12,4 Гц, 1H).

[01039] Стадия E. 4-Бром-5-фторнафталин-2-ол. К суспензии 5-бром-6-фторнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазола (9,0 г, 33,70 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (120 мл) и ТГФ (60 мл) при 0 °C добавляли $NaBH_4$ (2,6 г, 68,7 ммоль, 2,0 экв.). Сразу выделялись пузырьки газа. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Гасили смесь раствором $NaHSO_4$ (10%, 100 мл) и концентрировали под вакуумом для удаления EtOH. Затем экстрагировали смесь этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, выход 52%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M-1]: 238,9.

[01040] Стадия F. Бром-8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин. К раствору 4-бром-5-фторнафталин-2-ола (5,2 г, 21,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли DIEA (6,97 г, 53,9 ммоль, 9,39 мл, 2,5 экв.) и MOMCl (3,1 г, 38,5 ммоль, 2,92 мл, 1,78 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали

и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,2 г, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,58 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,09 (ддд, *J* = 1,2, 7,6, 13,2 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,52 (с, 3H).

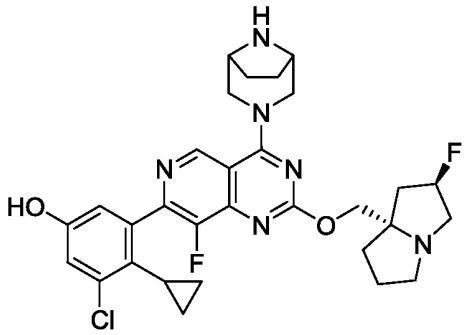
[01041] Стадия G. 2-(8-Фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь бром-8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталина (1,0 г, 3,51 ммоль, 1,0 экв.), Pin_2B_2 (2,23 г, 8,77 ммоль, 2,5 экв.), KOAc (1,03 г, 10,5 ммоль, 3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (256 мг, 350 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (20 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Затем перемешивали смесь при 110 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, выход 103%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,51 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,02 (ддд, *J* = 1,2, 7,6, 11,6 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 1,45 (с, 12H).

[01042] Стадия H. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-7-(8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (500 мг, 907 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (421 мг, 1,27 ммоль, 1,4 экв.), K_3PO_4 (1,5 М, 1,81 мл, 3,0 экв.), метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (66,1 мг, 90,7 мкмоль, 0,1 экв.) в ТГФ (10 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 60 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением

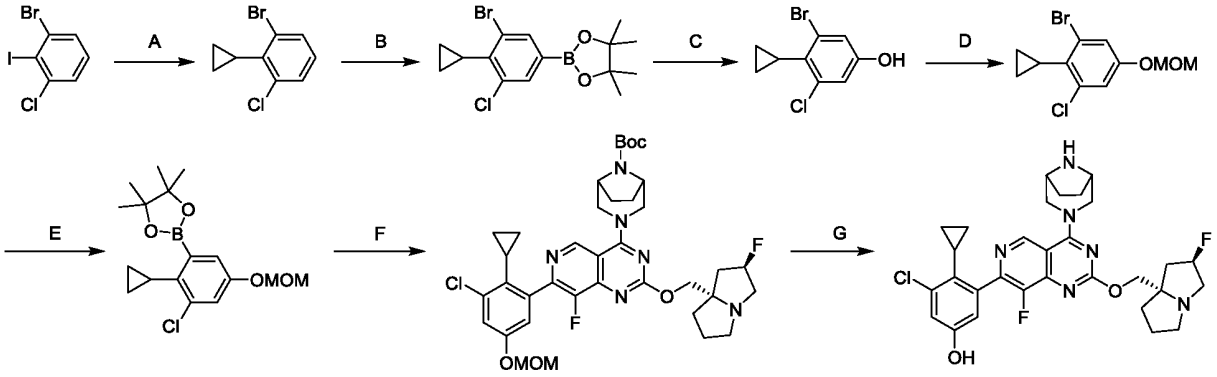
указанного в заголовке соединения (650 мг, выход 98%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 721,3.

[01043] Стадия I. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-7-(8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (630 мг, 874 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (7 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 7 мл). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*40 мм*15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 1%-30%, 11 мин). Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (400,1 мг, выход 68%, 1,7 молекулы муравьиной кислоты) в виде почти белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,11 (с, 1H), 8,43 (с, 2H), 7,60 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,40 (тд, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,34 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,19 - 7,14 (м, 1H), 6,92 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 5,53 (дт, *J* = 3,2, 52,4 Гц, 1H), 4,84 - 4,76 (м, 2H), 4,67 - 4,52 (м, 2H), 4,13 (шс, 2H), 4,01 - 3,89 (м, 2H), 3,86 - 3,64 (м, 3H), 3,41 - 3,32 (м, 1H), 2,71 - 2,43 (м, 2H), 2,42 - 2,19 (м, 3H), 2,17 - 1,95 (м, 5H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 577,3.

ПРИМЕР 283



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлор-4-циклопропилфенол



[01044] Стадия A. 1-Бром-3-хлор-2-циклопропилбензол. К раствору 1-бром-3-хлор-2-иодбензола (5,0 г, 15,8 ммоль, 1,0 экв.) и K_3PO_4 (12,0 г, 56,7 ммоль, 3,60 экв.) в диоксане (9 мл) и H_2O (3 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (576 мг, 788 мкмоль, 0,05 экв.). Затем в полученную смесь добавляли циклопропилбороновую кислоту (1,76 г, 20,5 ммоль, 1,30 экв.). Перемешивали смесь при 100 °C в течение 18 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 100:1 - 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,30 г, выход 72%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,47 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,31 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,00 (тд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,24-1,16 (м, 2H), 0,81-0,76 (м, 2H).

[01045] Стадия B. 2-(3-Бром-5-хлор-4-циклопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 1-бром-3-хлор-2-циклопропилбензола (2,30 г, 9,93 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,81 г, 29,8 ммоль, 4,32 мл, 3,0 экв.), $(Ir(OMe)(cod))_2$ (329 мг, 497 мкмоль, 0,05 экв.) и 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридина (160 мг, 596 мкмоль, 0,06 экв.) в гексане (40 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 60 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения концентрировали реакционную смесь с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, неочищенное). Коричневое маслянистое вещество.

[01046] Стадия C. 3-Бром-5-хлор-4-циклопропилфенол. К раствору 2-(3-бром-5-хлор-4-циклопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,6 г, 10,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) и H_2O (15 мл) добавляли AcOH (38,8 г, 647 ммоль, 37,0 мл, 64,2 экв.) и H_2O_2 (21,8 г, 192 ммоль, 18,5 мл, 19,1 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в

течение 1 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход за две стадии 68%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,00 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,84 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,31 (шс, 1H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,18-1,07 (м, 2H), 0,77-0,68 (м, 2H).

[01047] Стадия D. 1-Бром-3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)бензол. К раствору 3-бром-5-хлор-4-циклопропилфенола (1,70 г, 6,87 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (2,66 г, 20,6 ммоль, 3,59 мл, 3,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) добавляли хлор(метокси)метан (1,11 г, 13,7 ммоль, 1,04 мл, 2,0 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 100:1 - 30:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, выход 65%). Бесцветное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,19-1,11 (м, 2H), 0,76-0,67 (м, 2H).

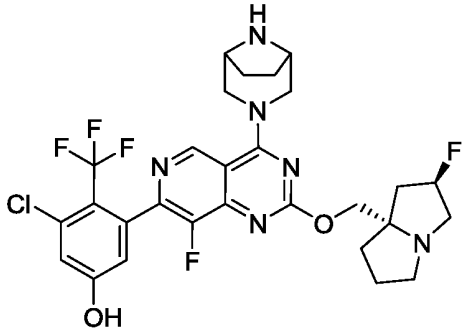
[01048] Стадия E. 2-(3-Хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 1-бром-3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)бензола (200 мг, 686 мкмоль, 1,0 экв.), KOAc (202 мг, 2,06 ммоль, 3,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (348 мг, 1,37 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (50,2 мг, 68,6 мкмоль, 0,1 экв.). Перемешивали смесь при 100 °C в течение 4 часов. После завершения в реакционную смесь добавляли воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Сушили органический слой над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = 100:1 - 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 69%); бесцветное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,12-7,09 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,38 (с, 12H), 1,02-0,95 (м, 2H), 0,56-0,50 (м, 2H).

[01049] Стадия F. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К

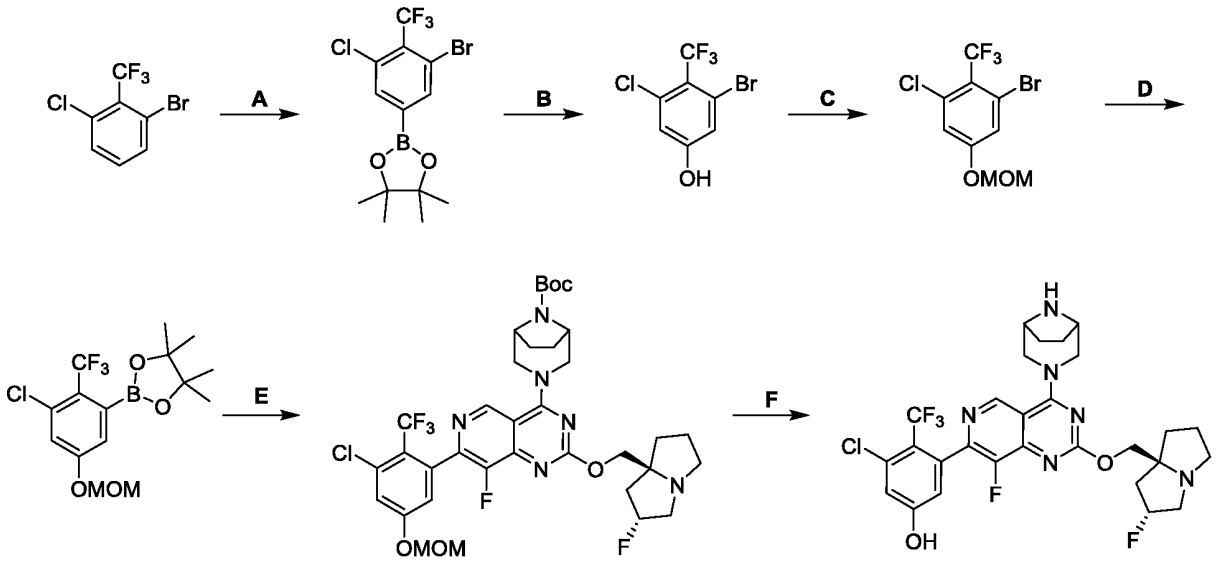
смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 181 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (120 мг, 354 мкмоль, 1,95 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 363 мкл, 3,0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (13,2 мг, 18,2 мкмоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь при 60 °C в течение 2 часов. После завершения в реакционную смесь добавляли воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Сушили органический слой над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 45%); желтое твердое вещество.

[01050] Стадия G. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлор-4-циклопропилфенол. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (55 мг, 75,6 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 2 мл, 106 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 12%-32%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (9,71 мг, выход 22%, 1,7 молекулы HCOOH). Желтое твердое вещество; анализ СЖХ: колонка: Chiralpak IC-3 50×4,6 мм внутр.диам., 3 мкм, подвижная фаза: фаза A для CO2, и фаза B для MeOH+ACN (0,05% ДЭА); градиентное элюирование: 50% MeOH + ACN (0,05% ДЭА) в CO2, скорость потока: 3 мл/мин; детектор: фотодиодная матрица; температура колонки: 35 °C; обратное давление: 100 бар; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,12 (с, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,80 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,62-5,40 (м, 1H), 4,85-4,75 (м, 2H), 4,63-4,52 (м, 2H), 4,09 (шс, 2H), 3,89 (шдд, *J* = 5,2, 13,6 Гц, 2H), 3,85-3,74 (м, 1H), 3,73-3,62 (м, 2H), 3,39-3,32 (м, 1H), 2,68-2,42 (м, 2H), 2,40-2,31 (м, 1H), 2,30-2,19 (м, 2H), 2,16-1,96 (м, 5H), 1,89-1,79 (м, 1H), 0,62 (шд, *J* = 7,6 Гц, 2H), 0,07 (шд, *J* = 3,6 Гц, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 583,3.

ПРИМЕР 284



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлор-4-(трифторметил)фенол



[01051] Стадия A. 2-(3-Бром-5-хлор-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 1-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензола (5,00 г, 19,3 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4,93 г, 38,5 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (60 мл) добавляли dtbbpy (621 мг, 2,31 ммоль, 0,12 экв.) и $(Ir(OMe)(cod))_2$ (1,28 г, 1,93 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2, Перемешивали смесь при 60 °C в течение 2 часов. После завершения концентрировали смесь с получением указанного в заголовке соединения (12,0 г, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Черное маслянистое вещество.

[01052] Стадия B. 3-Бром-5-хлор-4-(трифторметил)фенол. К раствору 2-(3-бром-5-хлор-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (12,0 г, 31,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) и H_2O (50 мл) добавляли AcOH (74,8 г, 1,25 моль, 40,0 экв.)

и H_2O_2 (70,6 г, 623 ммоль, чистота 30%, 20,0 экв.) при 10 °C. Перемешивали смесь при 10 °C в течение 1 часа. После завершения в смесь добавляли воду (200 мл) и EtOAc (200 мл). Отделяли органическую фазу, промывали насыщенным раствором Na_2SO_3 (200 мл × 2) и затем насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (5,20 г, выход за две стадии 83%). Черное маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,02 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,82 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H).

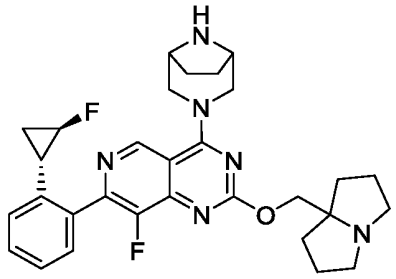
[01053] Стадия C. 1-Бром-3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(трифторметил)бензол. К смеси 3-бром-5-хлор-4-(трифторметил)фенола (5,20 г, 18,9 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (7,33 г, 56,7 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (70 мл) добавляли MOMCl (3,05 г, 37,9 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °C и перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. После завершения гасили смесь водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,05 г, выход 84%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,33 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,15 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,48 (с, 3H).

[01054] Стадия D. 2-(3-Хлор-5-(метоксиметокси)-2-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 1-бром-3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(трифторметил)бензола (1,00 г, 3,13 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,59 г, 6,26 ммоль, 2,0 экв.), AcOK (923 мг, 9,40 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (233 мг, 318 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2, перемешивали смесь при 100 °C в течение 2 часов. Разбавляли смесь этилацетатом (20 мл), промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 52%). Черное твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,19 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 1,37 (с, 12H).

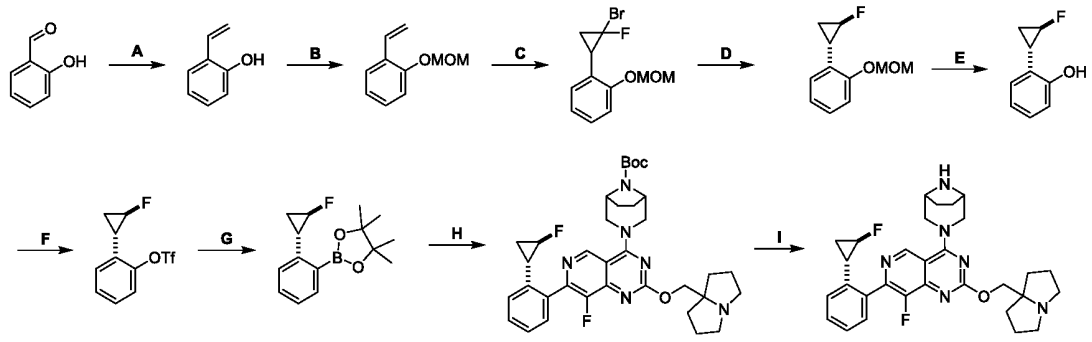
[01055] Стадия E. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(трифторметил)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (25,0 мг, 45,4 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (20,0 мг, 54,6 мкмоль, 1,2 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 90,8 мкл, 3,0 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (3,31 мг, 4,55 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 и затем перемешивали смесь при 60 °C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (14,0 мг, выход 37%). Желтое маслянистое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 755,2.

[01056] Стадия F. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлор-4-(трифторметил)фенол. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(трифторметил)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40,0 мг, 53,0 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (0,8 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1,6 мл, 121 экв.) при 0 °C, перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь при 20 °C с получением остатка и затем добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ до pH 8. Разбавляли смесь MeOH (2 мл), фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (9,72 мг, выход 29%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,01 (с, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,70 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,43-5,18 (м, 1H), 4,67-4,51 (м, 2H), 4,37-4,14 (м, 2H), 3,75-3,60 (м, 4H), 3,30-3,16 (м, 3H), 3,10-2,96 (м, 1H), 2,42-2,19 (м, 2H), 2,18-2,07 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,93-1,73 (м, 5H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 611,1.

ПРИМЕР 285



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-(транс-2-фторциклопропил)фенил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01057] Стадия A. 2-Винилфенол. К раствору бромида метилтрифенилфосфония (121 г, 338 ммоль, 1,38 экв.) в ТГФ (300 мл) по частям добавляли t-BuOK (38,0 г, 339 ммоль, 1,38 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до -70 °C и по частям добавляли в полученную смесь 2-гидроксибензальдегид (30 г, 246 ммоль, 26,1 мл, 1,0 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 12 часов. После завершения гасили реакционную смесь водой (300 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 300 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 300:1 - 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (71 г, неочищенное). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,41 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,13-6,99 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,82 (тд, *J* = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 5,74 (дд, *J* = 1,6, 18,0 Гц, 1H), 5,24 (дд, *J* = 1,6, 11,2 Гц, 1H).

[01058] Стадия B. 1-(Метоксиметокси)-2-винлбензол. К раствору 2-винилфенола (60 г, 499 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (193 г, 1,50 моль, 261 мл, 3,0 экв.) в дихлорметане (500 мл) добавляли MOMCl (40,2 г, 499 ммоль, 37,9 мл, 1,0 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0-20 °C в течение 1 часа. После завершения гасили реакционную смесь водой (400

мл) и разделяли. Экстрагировали водный слой этилацетатом (3 × 400 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 100:1 - 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (15 г, выход 18%). Бесцветное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,52 (дд, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 7,04-6,97 (м, 1H), 5,76 (дд, *J* = 1,6, 18,0Гц, 1H), 5,30 (дд, *J* = 1,2, 11,2 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,51 (с, 3H).

[01059] Стадия C. 1-(2-Бром-2-фторциклопропил)-2-(метоксиметокси)бензол. К раствору 1-(метоксиметокси)-2-винилбензола (14,0 г, 85,3 ммоль, 1,0 экв.), дибром(фтор)метана (40,9 г, 213 ммоль, 2,50 экв.) и TEBAC (971 мг, 4,26 ммоль, 0,05 экв.) в дихлорметане (140 мл) по частям добавляли раствор NaOH (20,5 г, 512 ммоль, 6,0 экв.) в H_2O (10,5 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 72 часов. После завершения добавляли воду (200 мл) и отделяли органическую фазу. Экстрагировали водный слой этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 250 мм*100 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 55% ACN - 85% ACN, 16 мин) с получением указанного в заголовке соединения (13 г, выход 55%). Коричневое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,30-7,22 (м, 1H), 7,17-7,07 (м, 2H), 7,01-6,93 (м, 1H), 5,33-5,23 (м, 2H), 3,56-3,53 (м, 3H), 2,97-2,82 (м, 1H), 2,07-1,62 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M-31]: 243,1.

[01060] Стадия D. 1-(Транс-2-фторциклопропил)-2-(метоксиметокси)бензол. К раствору 1-(2-бром-2-фторциклопропил)-2-(метоксиметокси)бензола (13 г, 47,3 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (130 мл) добавляли LiAlH4 (5,38 г, 142 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0-20 °C в течение 2 часов. После завершения гасили реакционную смесь насыщенным водным раствором Na_2SO_4 (16,2 мл) и фильтровали. Промывали осадок на фильтре ТГФ (3 × 30 мл). Объединяли и концентрировали фильтрат. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 38%-66%, 20 мин) с получением цис-изомера (4 г, выход 41%). Бесцветное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,25-7,18 (м, 2H), 7,12 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,02-6,96 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,97-4,73 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,33-2,19 (м, 1H), 1,36-1,12 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M-31]: 165,2. И указанного в заголовке соединения 2 (2,6 г, выход 27%). Бесцветное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,22-7,14 (м, 1H), 7,12-

7,06 (м, 1H), 6,93 (тд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,77-4,51 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,73-2,58 (м, 1H), 1,55-1,42 (м, 1H), 1,16-1,05 (м, 1H); ЖХМС [ИЭР, М-31]: 165,2.

[01061] Стадия E. 2-(Транс-2-фторциклопропил)фенол. К раствору 1-(транс-2-фторциклопропил)-2-(метоксиметокси)бензола (500 мг, 2,55 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (2,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 5 мл, 7,85 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь. Значение pH остатка доводили до ~7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Экстрагировали смесь этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, неочищенное). Желтое маслянистое вещество.

[01062] Стадия F. 2-(Транс-2-фторциклопропил)фенилтрифторметансульфонат. К раствору 2-(транс-2-фторциклопропил)фенола (350,00 мг, 2,30 ммоль, 1,0 экв.), молекулярных сит 4Å (100 мг) и DIEA (1,19 г, 9,20 ммоль, 1,60 мл, 4,0 экв.) в дихлорметане (4 мл) добавляли Tf_2O (1,30 г, 4,60 ммоль, 759 мкл, 2,0 экв.) при -40 °C. Перемешивали смесь при -40 °C в течение 0,5 часа. После завершения в реакционную смесь добавляли воду (5 мл) и разделяли смесь. Экстрагировали водный слой этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 20:1 - 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, выход 68%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,34-7,27 (м, 3H), 7,01-6,93 (м, 1H), 4,81-4,52 (м, 1H), 2,67-2,51 (м, 1H), 1,74-1,58 (м, 1H), 1,19-1,09 (м, 1H).

[01063] Стадия G. 2-(2-(Транс-2-фторциклопропил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 2-(транс-2-фторциклопропил)фенилтрифторметансульфоната (200 мг, 704 мкмоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (357 мг, 1,41 ммоль, 2,0 экв.) и KOAc (276 мг, 2,81 ммоль, 4,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (51,5 мг, 70,4 мкмоль, 0,1 экв.). Перемешивали смесь при 110 °C в течение 1 часа. После завершения в реакционную смесь добавляли воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход

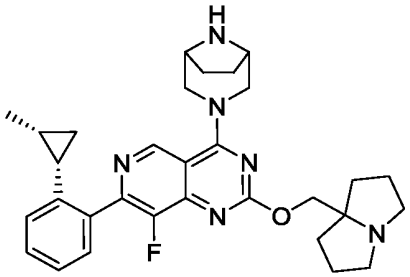
87%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,78 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,34 (дт, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,20 (дт, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,73-4,44 (м, 1H), 3,27-3,09 (м, 1H), 1,55-1,43 (м, 1H), 1,13-1,02 (м, 1H).

[01064] Стадия H. трет-Бутил-3-(8-фтор-7-(2-(транс-2-фторциклопропил)фенил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (220 мг, 413 мкмоль, 1,0 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 825 мкл, 3,0 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли Ad2nBuP-Pd-G3 (cataCXium® A Pd G3) (60,1 мг, 82,6 мкмоль, 0,2 экв.) и 2-(2-((1S,2R)-2-фторциклопропил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (200 мг, 763 мкмоль, 1,85 экв.). Перемешивали смесь при 90 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (8 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 8 мл). Органический слой объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 60%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,03 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 7,02 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,65-4,26 (м, 5H), 4,24-4,15 (м, 2H), 3,80-3,55 (м, 2H), 3,19-3,05 (м, 2H), 2,73-2,59 (м, 2H), 2,58-2,45 (м, 1H), 2,17-2,06 (м, 2H), 2,00-1,93 (м, 2H), 1,93-1,83 (м, 4H), 1,81-1,75 (м, 2H), 1,72-1,64 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,42-1,30 (м, 1H), 1,06-0,96 (м, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 633,5.

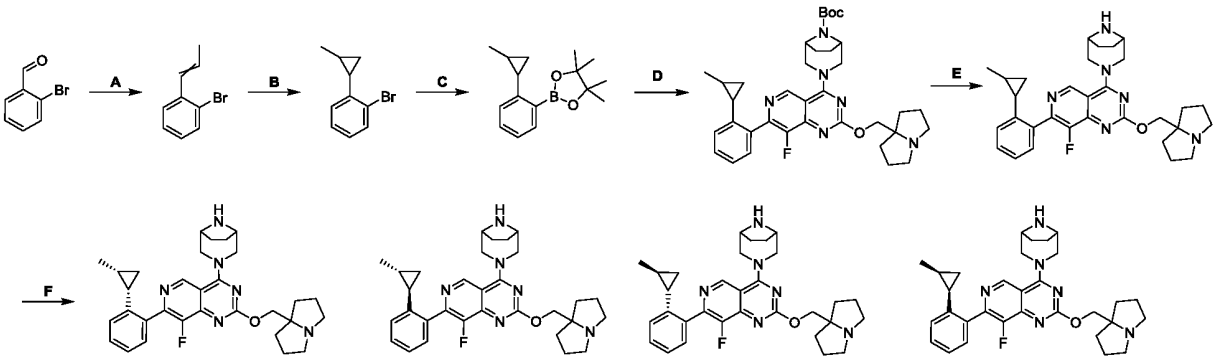
[01065] Стадия I. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-(транс-2-фторциклопропил)фенил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-3-(8-фтор-7-(2-(транс-2-фторциклопропил)фенил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 237 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 3 мл, 50,6 экв.). Перемешивали смесь при 10 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 1%-30%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (5,44 мг, выход 4,2%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,18 (с, 1H), 7,48-7,34 (м, 3H), 7,09 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,83-4,76 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,66-4,45 (м, 1H), 4,07 (шс, 2H), 3,96-3,87 (м, 2H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,31-3,25 (м, 2H), 2,40-

2,28 (м, 3H), 2,28-2,16 (м, 4H), 2,15-2,03 (м, 4H), 2,01-1,94 (м, 2H), 1,38-1,25 (м, 1H), 1,15-1,06 (м, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 533,3.

ПРИМЕР 286



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-((1S,2R)-2-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01066] Стадия A. 1-Бром-2-(проп-1-ен-1-ил)бензол. К раствору бромида этилтрифенилфосфония (55,4 г, 149 ммоль, 1,38 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли t-BuOK (16,7 г, 149 ммоль, 1,38 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 30 минут. Затем в реакционную смесь добавляли 2-бромбензальдегид (20 г, 108 ммоль, 12,5 мл, 1 экв.). Перемешивали раствор при 25 °C в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления ТГФ. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (высота колонки: 250 мм, диаметр: 100 мм, силикагель 200-300 меш, петролейный эфир/этилацетат = 1/0) с получением указанного в заголовке соединения (12 г, неочищенное). Белое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,62-7,52 (м, 1H), 7,52-7,25 (м, 2H), 7,14-7,04 (м, 1H), 6,78-6,47 (м, 1H), 6,25-5,86 (м, 1H), 1,94 (дд, *J* = 1,6, 6,8 Гц, 1H), 1,80 (дд, *J* = 1,6, 7,2 Гц, 2H).

[01067] Стадия B. 1-Бром-2-(2-метилциклопропил)бензол. К свежеперегнанному ДХМ (100 мл) добавляли $ZnEt_2$ (1 М, 96,4 мл, 2 экв.) в атмосфере N_2 и охлаждали раствор до 0 °C. Затем в реакционную смесь очень медленно, через шприц добавляли ТФК (11,0 г, 96,4 ммоль, 7,14 мл, 2 экв.). После перемешивания смеси в течение 20 минут добавляли CH_2I_2 (25,8 г, 96,4 ммоль, 7,78 мл, 2 экв.). Еще через 20 минут перемешивания добавляли 1-бром-2-(проп-1-ен-1-ил)бензол (9,50 г, 48,2 ммоль, 1 экв.) и перемешивали в течение 16 часов при 25 °C. Выливали смесь в воду (20 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (3 × 20 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (высота колонки: 250 мм, диаметр: 100 мм, силикагель 200-300 меш, петролейный эфир/этилацетат = 1/0) с получением остатка. Затем очищали остаток препаративной ВЭЖХ (условия с ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 4,60 ммоль, выход 10 %). Желтое маслянистое вещество.

[01068] Стадия C. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(2-(2-метилциклопропил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 1-бром-2-(2-метилциклопропил)бензола (950 мг, 4,50 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5-триметил-2-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,52 г, 6,75 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (10 мл) одной порцией добавляли AcOK (884 мг, 9,00 ммоль, 2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (330 мг, 450 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Нагревали смесь до 100 °C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения охлаждали смесь до 25 °C и концентрировали при пониженном давлении при 40 °C. Остаток выливали в воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (условия с муравьиной кислотой) с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, неочищенное). Коричневое маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+3]: 259,2.

[01069] Стадия D. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-(2-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (454 мг, 852 мкмоль, 1 экв.), диоксана (10 мл) и H_2O (2 мл) одной порцией добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (62,4 мг, 85,2 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3

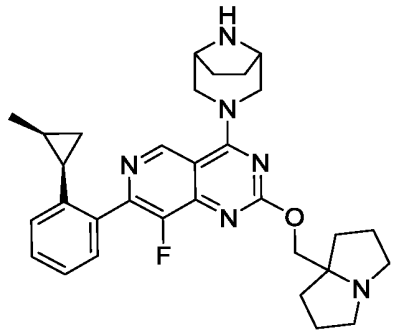
(555 мг, 1,70 ммоль, 2 экв.) при 25 °C в атмосфере N_2. Затем добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-(2-метилциклопропил)фенил]-1,3,2-диоксаборолан (330 мг, 1,28 ммоль, 1,5 экв.). Нагревали реакционную смесь до 90 °C и перемешивали в течение 2 часов. Охлаждали смесь до 25 °C и концентрировали при пониженном давлении при 40 °C. Выливали остаток в воду (20 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (условия с муравьиной кислотой) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, выход 46%). Коричневое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M-100]: 629,3.

[01070] Стадия E. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-(2-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-(2-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (270 мг, 429 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 5 мл, 46,6 экв.) при 0 °C и перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь при пониженном давлении при 20 °C с получением неочищенного указанного в заголовке соединения.

[01071] Стадия F. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-((1S,2R)-2-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин (пример 286). 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-((1R,2R)-2-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин (пример 288). 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-((1S,2S)-2-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин (пример 289). 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-((1R,2S)-2-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин (пример 287). Очищали смесь стереоизомеров методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH3H_2O$ ИПС]; B%: 55%-55%, 50 мин; 180 мин) с получением пика 3 (Rt=6,440) и пика 4 (Rt=7,435), пик 3 очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 8%-38%, 8,5 мин) с получением примера 289 (14,8 мг, 23,2 мкмоль, выход 5%). Почти белое смолистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 529,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$-d) δ = 9,08 (с, 1H), 8,43 (с, 2H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,07 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,71-4,57 (м, 5H), 3,96-3,74 (м, 7H), 2,98-2,87 (м, 2H), 2,43-2,32 (м, 2H), 2,26-2,15 (м, 2H), 2,14-2,04 (м, 2H), 2,04-1,93 (м, 4H), 1,92-1,85 (м, 2H), 1,64-1,57 (м, 1H), 0,93 (м, 4H), 0,88-0,80 (м, 1H), 0,61-0,53 (м, 1H). Пик 4 очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 8%-38%, 8,5 мин) с получением примера 287 (5,39 мг, 8,61 мкмоль, выход 2%). Почти белое смолистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,05 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,38 (дд, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 4,64-4,56 (м, 4H), 3,91-3,66 (м, 6H), 2,89 (тд, *J* = 6,4, 11,2 Гц, 2H), 2,41-2,29 (м, 2H), 2,24-2,12 (м, 3H), 2,12-2,00 (м, 2H), 1,99-1,83 (м, 6H), 0,94-0,79 (м, 2H), 0,65 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 0,39 (к, *J* = 5,2 Гц, 1H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 529,2. Другие два пика очищали методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH_3•H_2O ИПС]; B%: 25% - 25%, 14,2 мин; 241 мин) с получением пика 1 (Rt=3,964) и пика 2 (Rt=5,402). Затем пик 1 очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 10%-40%, 8,5 мин) с получением примера 286 (4,22 мг, 6,65 мкмоль, выход 2%). Желтое смолистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 529,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,07 (с, 1H), 8,38 (шс, 2H), 7,46-7,31 (м, 3H), 7,29 (шс, 1H), 4,69-4,57 (м, 4H), 3,88-3,78 (м, 6H), 2,98-2,87 (м, 2H), 2,39 (м, 2H), 2,25-2,16 (м, 3H), 2,10 (м, 2H), 2,02-1,87 (м, 6H), 0,93-0,82 (м, 2H), 0,65 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 0,44-0,36 (м, 1H). Пик 2 очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 10%-40%, 8,5 мин) с получением примера 288 (11,4 мг, 19,8 мкмоль, выход 5%), белое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 529,2; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,05 (с, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,06 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,65-4,36 (м, 4H), 3,74-3,36 (м, 6H), 2,85-2,70 (м, 2H), 2,32-2,19 (м, 2H), 2,05-1,94 (м, 4H), 1,81 (шс, 6H), 0,92 (д, *J* = 1,6 Гц, 3H), 0,92-0,81 (м, 2H), 0,60-0,54 (м, 1H).

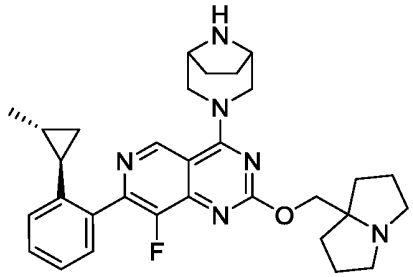
ПРИМЕР 287



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-((1R,2S)-2-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01072] См. синтез примера 286.

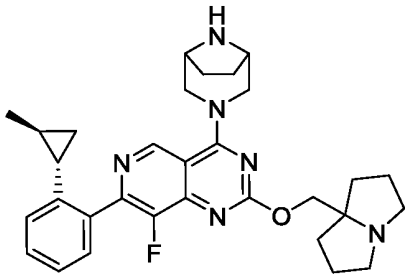
Пример 288



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-((1R,2R)-2-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01073] См. синтез примера 286.

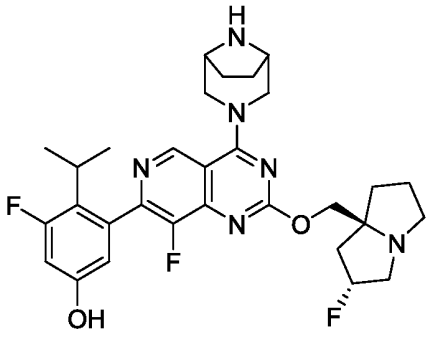
ПРИМЕР 289



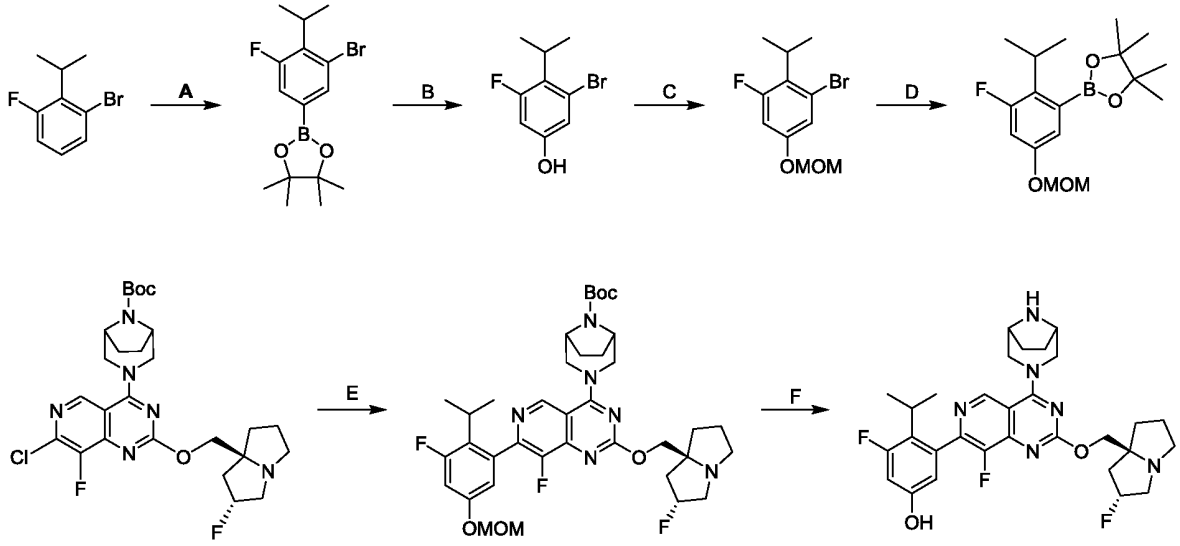
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-((1S,2S)-2-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01074] См. синтез примера 286.

ПРИМЕР 290



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фтор-4-изопропилфенол



[01075] Стадия A. 2-(3-Бром-5-фтор-4-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 1-бром-3-фтор-2-изопропилбензола (1,83 г, 8,43 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,24 г, 25,3 ммоль, 3,67 мл, 3,0 экв.), $(Ir(OMe)(cod))_2$ (559 мг, 843 мкмоль, 0,10 экв.) и 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридина (271 мг, 1,01 ммоль, 0,12 экв.) в гексане (20 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения концентрировали смесь под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (14,77 г, неочищенное). Коричневое маслянистое вещество.

[01076] Стадия B. 3-Бром-5-фтор-4-изопропилфенол. К смеси 2-(3-бром-5-фтор-4-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (14,8 г, неочищенный) в H_2O (74 мл) и ТГФ (148 мл) добавляли AcOH (77,7 г, 1,29 моль, 74 мл) и H_2O_2 (46,4 г, 409 ммоль, 39,3 мл, чистота 30%) при 0 °C. Перемешивали смесь при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения гасили смесь насыщенным раствором Na_2SO_3 (200 мл) и разбавляли этилацетатом (150 мл). Отделяли органический слой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = 20:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,67 г, неочищенное). Желтое маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 233,1.

[01077] Стадия C. 1-Бром-3-фтор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)бензол. К смеси 3-бром-5-фтор-4-изопропилфенола (2,67 г, неочищенный) в дихлорметане (30 мл) добавляли DIEA (4,44 г, 34,4 ммоль, 5,99 мл) и MOMCl (1,63 г, 20,2 ммоль, 1,54 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения гасили смесь водой (10 мл), затем разделяли. Экстрагировали водную фазу дихлорметаном (20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (1,15 г, выход за три стадии 16%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,06 (шт, *J* = 2,0, 1H), 6,71 (дд, *J* = 2,4, 12,8 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,46-3,40 (м, 1H), 1,32 (д, *J* = 1,6 Гц, 3H), 1,30 (д, *J* = 1,2 Гц, 3H).

[01078] Стадия D. 2-[3-Фтор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 1-бром-3-фтор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)бензола (600 мг, 2,17 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,10 г, 4,33 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (12 мл) добавляли KOAc (637 мг, 6,50 ммоль, 3,0 экв.). Дегазировали смесь, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (158 мг, 216 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 110 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (10 мл) и водой (15 мл) и отделяли органический слой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенный органический слой

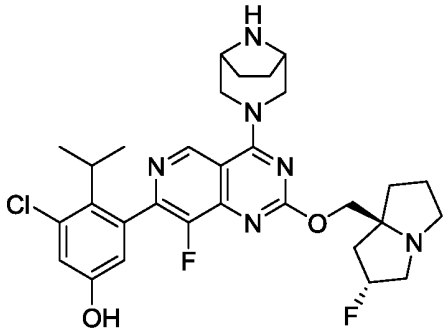
промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (413 мг, 34%). Коричневое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,10 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,79 (дд, *J* = 2,8, 13,6 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 1,35 (с, 12H), 1,32-1,31 (м, 3H), 1,31-1,29 (м, 3H).

[01079] Стадия E. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-фтор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 272 мкмоль, 1,0 экв.), 2-[3-фтор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (176 мг, 544 мкмоль, 2 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М в H_2O, 544 мкл, 3,0 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли Ad_2nBuP-Pd-G3 (19,7 мг, 27,2 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (6 мл) и водой (8 мл), и затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (8 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (8 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (59 мг, выход 30%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 357,4, 713,3.

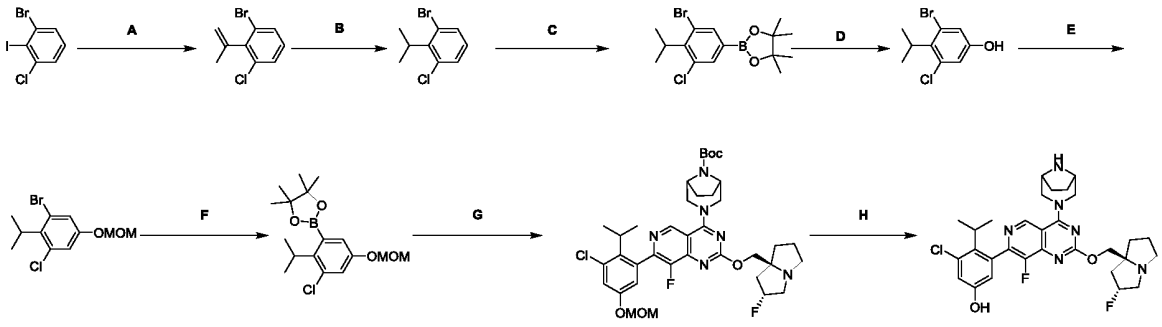
[01080] Стадия F. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фтор-4-изопропилфенол. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-фтор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (45,0 мг, 63,1 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1 мл, 63 экв.) при 10 °C. Перемешивали смесь при 10 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Затем доводили значение pH до 9 насыщенным раствором Na_2CO_3 и фильтровали смесь (твердое вещество промывали метанолом), и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH_4HCO_3) -

ACN]; B%: 40% - 70%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (19,5 мг, выход 54%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,03 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 6,61 (дт, *J* = 2,8, 13,6 Гц, 1H), 6,55-6,50 (м, 1H), 5,30 (д, *J* = 54,8 Гц, 1H), 4,64-4,57 (м, 2H), 4,31-4,20 (м, 2H), 3,72-3,61 (м, 4H), 3,29-3,18 (м, 3H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,68-2,60 (м, 1H), 2,33-2,13 (м, 3H), 1,99 (шс, 2H), 1,91-1,74 (м, 5H), 1,31-1,20 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = -113,963, -140,053, -173,647. Условия СЖХ: колонка: Chiralcel OD-3 50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза A для CO2, и фаза B для MeOH + ACN (0,05% ДЭА); градиентное элюирование: 50% MeOH + ACN (0,05% ДЭА) в CO2; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: фотодиодная матрица; температура колонки: 35 °C; обратное давление: 100 бар. ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 285,4, 569,2.

ПРИМЕР 291



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлор-4-изопропилфенол



[01081] Стадия A. 1-бром-3-хлор-2-(проп-1-ен-2-ил)бензол. Смесь 1-бром-3-хлор-2-иодбензола (5 г, 15,7 ммоль, 1,0 экв.), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,91 г, 17,3 ммоль, 1,1 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (576 мг, 787 мкмоль, 0,05 экв.), K_3PO_4 (10,0 г, 47,2 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (90 мл) и H_2O (30 мл) 3 раза дегазировали и

продували N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 5 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, выход 74%). Бесцветное маслянистое вещество, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,50 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,05 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,40 - 5,34 (м, 1H), 4,92 (с, 1H), 2,07 - 2,02 (м, 3H).

[01082] Стадия B. 1-Бром-3-хлор-2-изопропилбензол. К раствору 1-бром-3-хлор-2-(проп-1-ен-2-ил)бензола (1 г, 4,32 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (20 мл) добавляли PtO_2 (200 мг) в атмосфере N_2. Несколько раз дегазировали суспензию под вакуумом и продували H_2. Перемешивали смесь в атмосфере H_2 (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 20 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (760 мг, выход 75%). Бесцветное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 7,57 - 7,49 (м, 1H), 7,39 - 7,29 (м, 1H), 7,03 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,92 (шс, 1H), 1,42 (д, *J* = 7,2 Гц, 6H).

[01083] Стадия C. 2-(3-Бром-5-хлор-4-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 1-бром-3-хлор-2-изопропилбензола (1 г, 4,28 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,64 г, 12,8 ммоль, 1,86 мл, 3,0 экв.), $(Ir(OMe)(cod))_2$ (170 мг, 256 мкмоль, 0,06 экв.), 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридина (80,4 мг, 299 мкмоль, 0,07 экв.) в гексане (20 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 70 °C в течение 10 часов в атмосфере N_2. Концентрировали смесь под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,54 г, неочищенный). Коричневое твердое вещество.

[01084] Стадия D. 3-Бром-5-хлор-4-изопропилфенол. К раствору 2-(3-бром-5-хлор-4-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,4 г, 6,68 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (24 мл) и H_2O (12 мл) добавляли AcOH (25,2 г, 419 ммоль, 24 мл, 62,8 экв.) а H_2O_2 (5,90 г, 52,0 ммоль, 5 мл, 7,79 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Гасили реакционную смесь насыщенным раствором NaHSO3 (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным

солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, выход 60%). Бесцветное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,02 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,78 (шс, 1H), 1,39 (д, *J* = 7,2 Гц, 6H).

[01085] Стадия E. 1-Бром-3-хлор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)бензол. К раствору 3-бром-5-хлор-4-изопропилфенола (1 г, 4,01 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли DIEA (1,29 г, 10,0 ммоль, 1,75 мл, 2,5 экв.) и MOMCl (0,87 г, 10,8 ммоль, 820 мкл, 2,70 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 68%). Бесцветное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,28 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,13 (шс, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,74 (шс, 1H), 3,37 (с, 3H), 1,35 (д, *J* = 7,2 Гц, 6H).

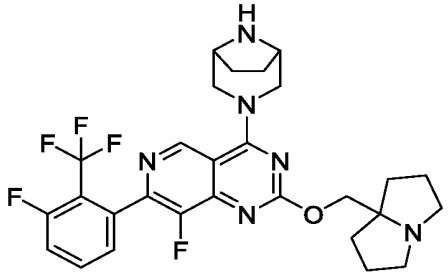
[01086] Стадия F. 2-(3-Хлор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 1-бром-3-хлор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)бензола (200 мг, 681 мкмоль, 1,0 экв.), Pin2B2 (432 мг, 1,70 ммоль, 2,5 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (49,8 мг, 68,1 мкмоль, 0,1 экв.), KOAc (200 мг, 2,04 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (2 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Затем перемешивали смесь при 110 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ТСХ (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 56%). Бесцветное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,13 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,69 - 3,58 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,37 (с, 12H), 1,36 (с, 3H).

[01087] Стадия G. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(3-хлор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-

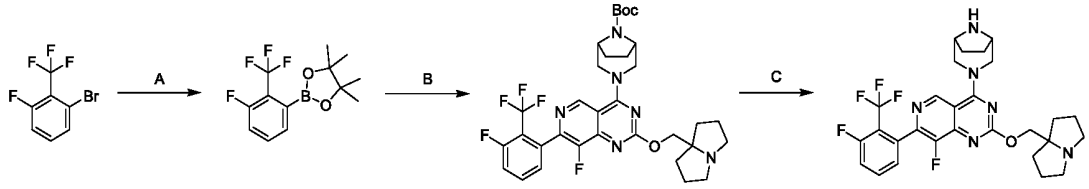
ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, 72,5 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(3-хлор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5- тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (37,1 мг, 108 мкмоль, 1,5 экв.), K_3PO_4 (1,5 М в H_2O, 145 мкл, 3,0 экв.), APhos Pd G3 (4,61 мг, 7,26 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (2 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Затем перемешивали смесь при 60 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 74%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 729,5.

[01088] Стадия H. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлор-4-изопропилфенол. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(3-хлор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (35 мг, 47,9 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 700 мкл). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь под вакуумом. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (0,5 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 мин). Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (11,8 мг, выход 40%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,93 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,54 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,40 - 5,13 (м, 1H), 4,52 (шд, *J* = 12,0 Гц, 2H), 4,20 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 4,14 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 3,72 - 3,52 (м, 4H), 3,31 - 3,10 (м, 3H), 3,04 - 2,86 (м, 2H), 2,27 - 2,09 (м, 3H), 2,00 - 1,74 (м, 7H), 1,24 (шд, *J* = 6,8 Гц, 6H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 585,2.

ПРИМЕР 292



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



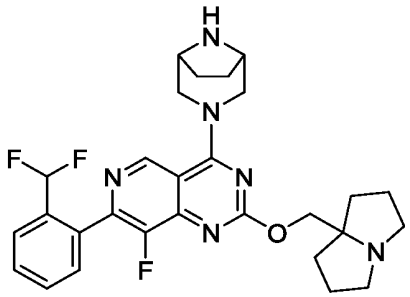
[01089] Стадия A. 2-[3-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола (1 г, 4,12 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,62 г, 10,3 ммоль, 2,5 экв.), KOAc (1,21 г, 12,4 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (301 мг, 412 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл) перемешивали при 110 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 10/1, Rf=0,42) с получением указанного в заголовке соединения (0,7 г, выход 59%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,43 (дт, *J* = 5,2, 7,6 Гц, 1H), 7,24 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 1H), 1,30 (с, 12H).

[01090] Стадия B. <u>трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат</u>. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 188 мкмоль, 1 экв.), 2-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (109 мг, 375 мкмоль, 2 экв.), K_3PO_4 (1,5 M в H_2O, 375 мкл, 3 экв.) и метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (13,7 мг, 18,8 мкмоль,

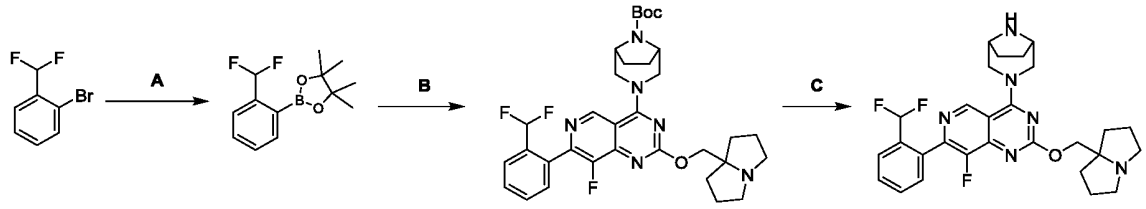
0,1 экв.) в ТГФ (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли смесь водой (5,0 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 5,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1 %)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 88%). Желтое маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 661,3.

[01091] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (95 мг, 144 мкмоль, 1 экв.) в HCl•диоксан (4 M, 2 мл, 55,6 экв.) и ацетонитриле (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 9% - 29%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (25,6 мг, выход 27%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,14 (с, 1H), 7,82 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,59-7,48 (м, 1H), 7,36 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,77 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,05 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,95-3,84 (м, 2H), 3,75-3,66 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,39-2,30 (м, 2H), 2,27-1,94 (м, 10H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 561,3.

ПРИМЕР 293



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-(дифторметил)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



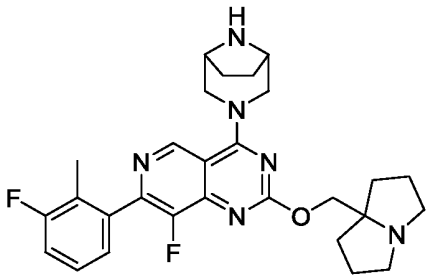
[01092] Стадия A. 2-(2-(Дифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 1-бром-2-(дифторметил)бензола (500 мг, 2,42 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (920 мг, 3,62 ммоль, 1,5 экв.), AcOK (711 мг, 7,24 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (4 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (177 мг, 242 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 и перемешивали смесь при 100 °C в течение 3 часов. После завершения разбавляли реакционный раствор этилацетатом (8 мл), фильтровали, промывали насыщенным солевым раствором (8 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, выход 69%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,78 (шд, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,29-7,10 (м, 1H), 1,25 (с, 12H).

[01093] Стадия B. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-(лифторметил)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 188 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(2-(дифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (95,3 мг, 375 мкмоль, 2,0 экв.), K_3PO_4 (1,5 М, 374 мкл, 3,0 экв.) в ТГФ (1,5 мл) добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (13,7 мг, 18,8 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2, Перемешивали смесь при 60 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (5 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (5 мл). Экстрагировали водный слой этилацетатом (5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного

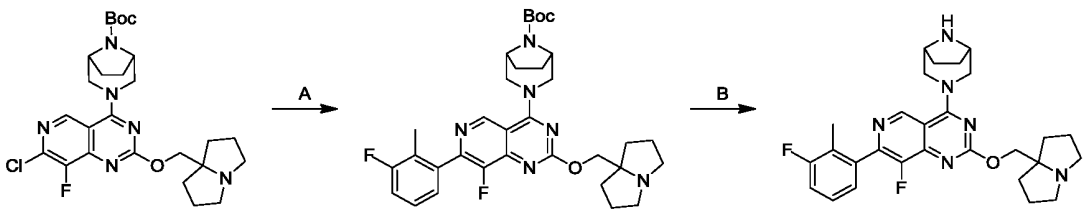
в заголовке соединения (75,0 мг, выход 64%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 625.

[01094] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-(дифторметил)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-(дифторметил)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (65,0 мг, 104 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 2 мл, 76,9 экв.) при 0 °C, перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали смесь при 25 °C. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм;подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 1%-30%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (31,45 мг, выход 49%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,05 (с, 1H), 7,87-7,82 (м, 1H), 7,60 (д, *J* = 3,2 Гц, 3H), 7,15-6,86 (м, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,61 (шд, *J* = 12,4 Гц, 2H), 3,98-3,87 (м, 4H), 3,84-3,76 (м, 2H), 3,00-2,88 (м, 2H), 2,42-2,31 (м, 2H), 2,26-2,16 (м, 2H), 2,14-1,84 (м, 8H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 525.

ПРИМЕР 294



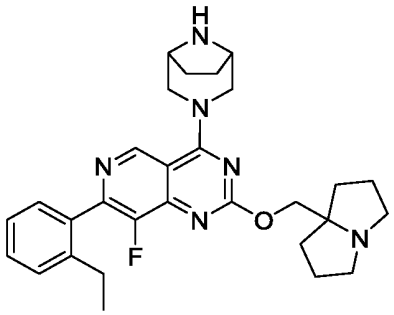
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-фтор-2-метилфенил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



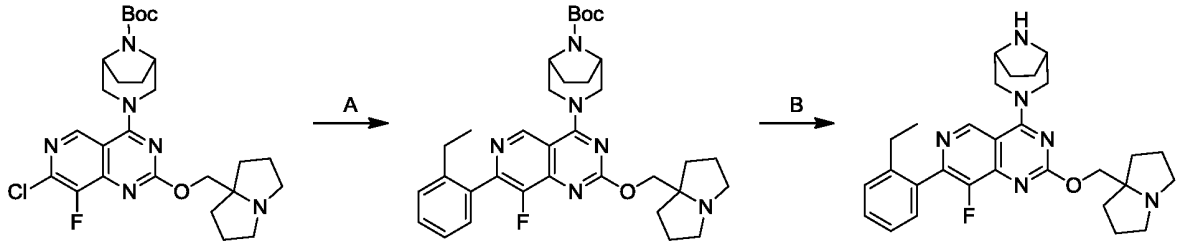
[01095] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-7-(3-фтор-2-метилфенил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 187 мкмоль, 1,0 экв.), (3-фтор-2-метилфенил)бороновой кислоты (43,3 мг, 281 мкмоль, 1,5 экв.), K_3PO_4 (1,5 М в H_2O, 375 мкл, 3,0 экв.) и метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (13,7 мг, 18,8 мкмоль, 0,1 экв.) в ТГФ (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли смесь водой (5,0 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1 %)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, выход 91%). Желтое маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 607,4.

[01096] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-фтор-2-метилфенил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-7-(3-фтор-2-метилфенил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (95 мг, 157 мкмоль, 1,0 экв.), HCl•диоксан (4 М, 2 мл, 51,1 экв.) и ацетонитрила (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 6% - 26%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (15,1 мг, выход 16%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,15 (с, 1H), 7,41 - 7,33 (м, 1H), 7,26 - 7,20 (м, 2H), 4,80 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,09 (шс, 2H), 3,92 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,75 - 3,66 (м, 2H), 3,30 - 3,26 (м, 2H), 2,39 - 2,30 (м, 2H), 2,26 - 2,05 (м, 11H), 2,02 - 1,95 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 507,3.

ПРИМЕР 295



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-этилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

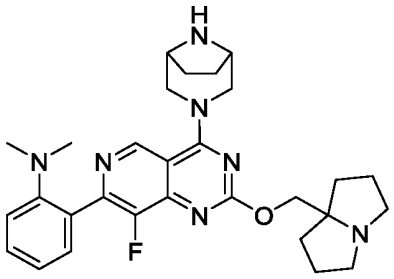


[01097] Стадия A. (трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-этилфенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 188 мкмоль, 1,0 экв.), (2-этилфенил)бороновой кислоты (56,3 мг, 375 мкмоль, 2,0 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 375 мкл, 3,0 экв.) в ТГФ (2,28 мл) добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (13,7 мг, 18,8 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 60 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (2 мл) и водой (3 мл) и затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (4 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 61%). Коричневое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 302,4, 603,4.

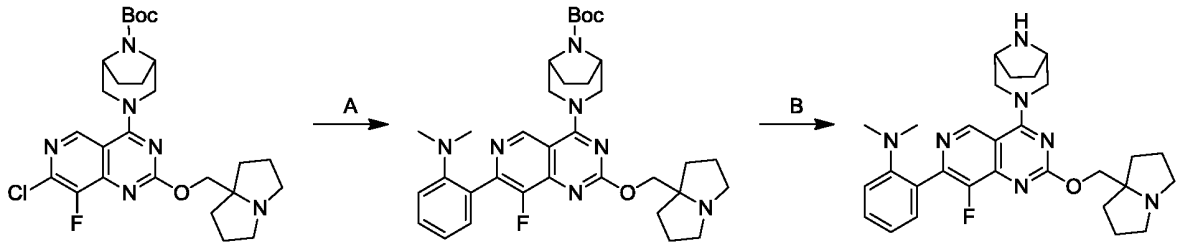
[01098] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-этилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси трет-

бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-этилфенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (65 мг, 108 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 2 мл, 74 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 7% - 27%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (23,0 мг, выход 37%, 1,5 молекулы муравьиной кислоты). Почти белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,14 (с, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 2H), 4,84-4,78 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,13 (шс, 2H), 3,95 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,76-3,68 (м, 2H), 3,31-3,25 (м, 2H), 2,60 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,39-2,31 (м, 2H), 2,28-2,16 (м, 4H), 2,15-2,07 (м, 4H), 2,05-1,98 (м, 2H), 1,08 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H). ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 252,3, 503,3.

ПРИМЕР 296



2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N,N-диметиланилин

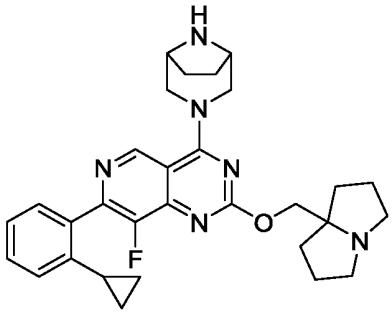


[01099] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-(диметиламино)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 188 мкмоль, 1,0 экв.), N,N-диметил-2-

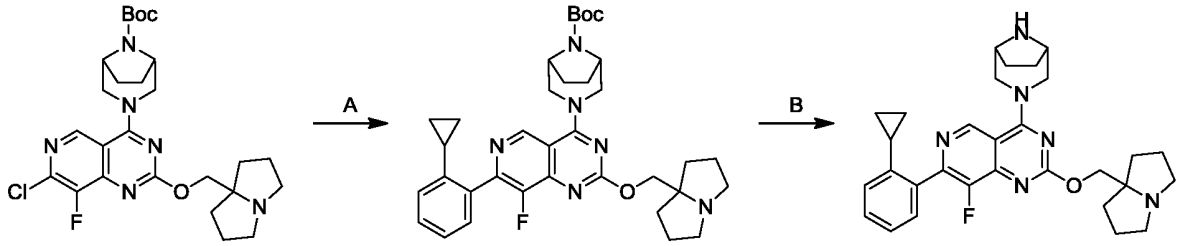
(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (92,7 мг, 375 мкмоль, 2,0 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 375 мкл, 3,0 экв.) в ТГФ (2,28 мл) добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (13,7 мг, 18,8 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (2 мл) и водой (3 мл), и отделяли органический слой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 мл). Промывали объединенный органический слой насыщенным солевым раствором (4 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (96 мг, выход 82%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 309,9, 618,4.

[01100] Стадия B. 2-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-N,N-диметиланилин. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-(диметиламino)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (91,0 мг, 147 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 2 мл, 54,0 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 0% - 20%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (19,4 мг, выход 21%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,14 (с, 1H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,33 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,10 (тд, *J* = 0,8, 7,6 Гц, 1H), 4,80 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,13 (шс, 2H), 3,94 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,76-3,66 (м, 2H), 3,30-3,25 (м, 2H), 2,56 (с, 6H), 2,38-2,31 (м, 2H), 2,28-2,16 (м, 4H), 2,15-2,06 (м, 4H), 2,04-1,97 (м, 2H). ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 259,9, 518,3.

ПРИМЕР 297



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

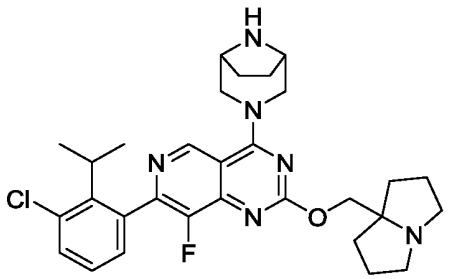


[01101] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 188 мкмоль, 1,0 экв.), (2-циклопропилфенил)бороновой кислоты (61,0 мг, 377 мкмоль, 2,01 экв.) в ТГФ (1,5 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 М, 374 мкл, 2,99 экв.) и метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+); (13,7 мг, 18,8 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2, и перемешивали смесь при 60 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли реакционный раствор водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл X 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 61%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 615,4.

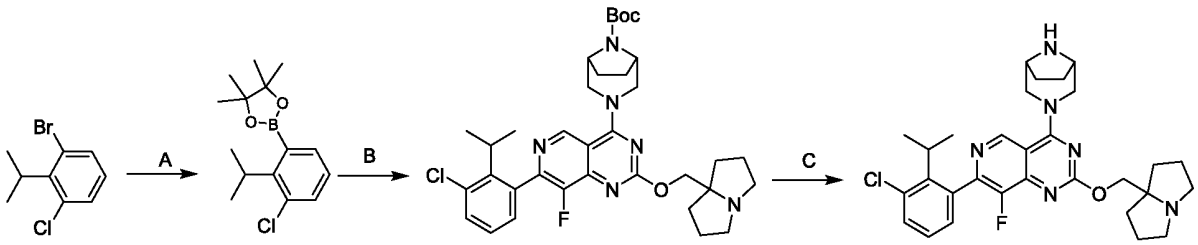
[01102] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-

d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60,0 мг, 97,6 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 2,0 мл, 82,0 экв.) при 0 °C и перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь при 20 °C с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 3%-33%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (29,45 мг, выход 51%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,08 (с, 1H), 8,43 (шс, 2H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,29 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,61 (шд, *J* = 12,4 Гц, 2H), 3,94-3,70 (м, 6H), 2,98-2,83 (м, 2H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,26-2,14 (м, 2H), 2,14-2,04 (м, 2H), 1,92-1,84 (м, 2H), 2,02-1,84 (м, 5H), 0,87-0,73 (м, 2H), 0,69-0,57 (м, 2H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 515,3.

ПРИМЕР 298



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-изопропилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01103] Стадия A. 2-(3-Хлор-2-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 1-бром-3-хлор-2-изопропилбензола (500 мг, 2,14 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,36 г, 5,35 ммоль, 2,5 экв.) и KOAc (630 мг, 6,42 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (10 мл) одной порцией добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (156 мг, 214 мкмоль, 0,1 экв.) при 20 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь

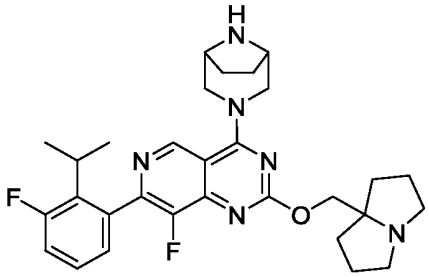
при 100 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE/EA = от 1/0 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 50%); Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,50-7,45 (м, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,09 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,78-3,66 (м, 1H), 1,40 (д, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,37 (с, 12H).

[01104] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-2-изопропилфенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (200 мг, 375 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(3-хлор-2-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (158 мг, 563 мкмоль, 1,5 экв.) в ТГФ (4 мл) одной порцией добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (54,7 мг, 75 мкмоль, 0,2 экв.) и фосфат трикалия (1,5 М, 750 мкл, 3,0 экв.) при 25 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 60 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 74%); Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 651,3.

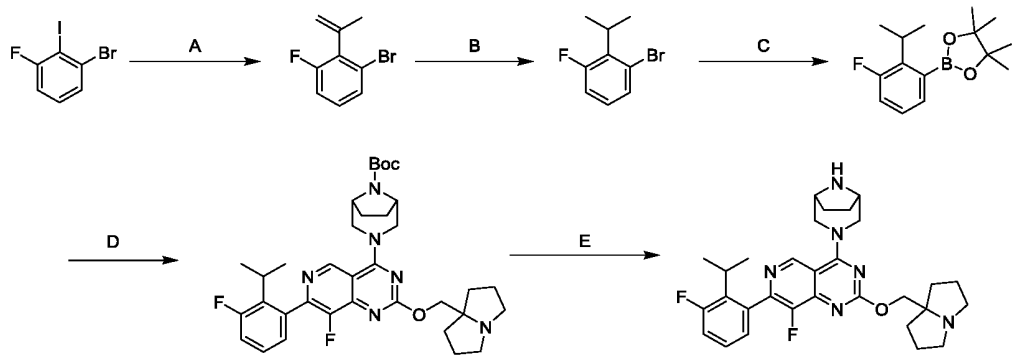
[01105] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-изопропилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-2-изопропилфенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг, 123 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (0,5 мл) одной порцией добавляли HCl•диоксан (4 М, 0,5 мл, 16 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь. Затем подщелачивали остаток до pH ~ 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (3 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали

насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini NX - C18 (75 * 30 мм * 3 мкм); подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 24% - 54%, 8 мин). Требуемую фракцию собирали и концентрировали под вакуумом для удаления ацетонитрила. Лиофилизировали смесь с получением указанного в заголовке соединения (17,3 мг, выход 25%); белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 8,99 (с, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 4,58 (шд, *J* = 12,0 Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,72-3,58 (м, 4H), 3,19-3,07 (м, 3H), 2,71-2,60 (м, 2H), 2,16-2,06 (м, 2H), 1,99-1,81 (м, 7H), 1,75-1,60 (м, 3H), 1,33 (шд, *J* = 6,8 Гц, 6H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 551,3.

ПРИМЕР 299



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-фтор-2-изопропилфенил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01106] Стадия A. 1-Бром-3-фтор-2-изопропенилбензол. Смесь 1-бром-3-фтор-2-иодбензола (4,5 г, 14,96 ммоль, 1 экв.), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,77 г, 16,5 ммоль, 1,1 экв.), K_3PO_4 (9,53 г, 44,9 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1,09 г, 1,50 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (60 мл) и H_2O (15 мл) перемешивали

при 100 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, этилацетат/петролейный эфир = 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, выход 81%). Желтое маслянистое вещество. Rf = 0,77 (0:1, этилацетат/петролейный эфир). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,41-7,35 (м, 1H), 7,11 (дт, *J* = 6,0, 8,0 Гц, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 5,43-5,37 (м, 1H), 4,98 (с, 1H), 2,05 (с, 3H).

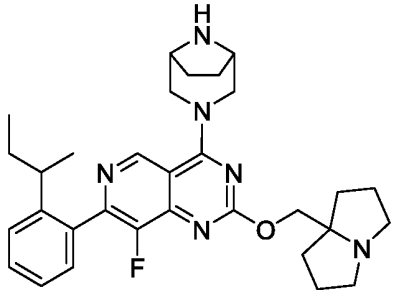
[01107] Стадия B. 1-Бром-3-фтор-2-изопропилбензол. К смеси 1-бром-3-фтор-2-изопропенилбензола (2,60 г, 12,1 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (60 мл) добавляли PtO_2 (260 мг) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в атмосфере H_2 при 15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа) в течение 3,5 часа. После завершения фильтровали реакционную смесь и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,43 г, выход 92%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Желтое маслянистое вещество. Rf = 0,9 (0:1, этилацетат/петролейный эфир). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,35-7,32 (м, 1H), 7,04-6,93 (м, 2H), 3,60-3,48 (м, 1H), 1,36 (д, *J* = 1,6 Гц, 3H), 1,34 (д, *J* = 1,6 Гц, 3H).

[01108] Стадия C. 2-(3-Фтор-2-изопропил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 1-бром-3-фтор-2-изопропилбензола (500 мг, 2,30 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,17 г, 4,61 ммоль, 2,0 экв.) и KOAc (678 мг, 6,91 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (168 мг, 230 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 110 °C в течение 1,5 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (8 мл) и водой (10 мл), и затем отделяли органический слой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 8 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 30:1 - 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, выход 37%). Желтое маслянистое вещество. Rf = 0,7 (10:1, петролейный эфир/этилацетат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,46-7,43 (м, 1H), 7,14 (дт, *J* = 5,2, 7,6 Гц, 1H), 7,04 (ддд, *J* = 1,2, 8,0, 12,0 Гц, 1H), 3,69-3,59 (м, 1H), 1,36-1,35 (м, 15H), 1,33 (д, *J* = 1,6 Гц, 3H).

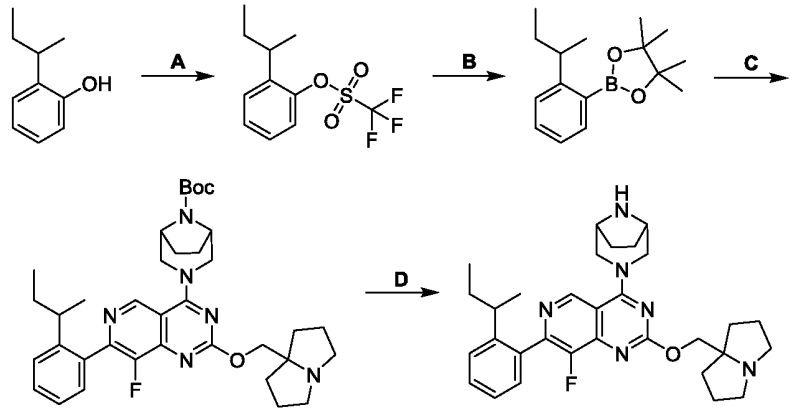
[01109] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-фтор-2-изопропилфенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (260 мг, 488 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(3-фтор-2-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (193 мг, 732 мкмоль, 1,5 экв.), K_3PO_4 (1,5 М, 975 мкл, 3,0 экв.) и метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (35,5 мг, 48,8 мкмоль, 0,10 экв.) в ТГФ (4 мл) перемешивали при 60 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (256 мг, выход 83%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 635,3.

[01110] Стадия E. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(3-фтор-2-изопропилфенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-фтор-2-изопропилфенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 157 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 2 мл, 51 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 12% - 32%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (53,0 мг, выход 55%, муравьиная кислота). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,14 (с, 1H), 7,36 (тд, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,13 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,82 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,12 (шс, 2H), 3,95 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,72 (м, 2H), 3,34-3,26 (м, 2H), 2,79 (м, 1H), 2,39-2,30 (м, 2H), 2,28-2,17 (м, 4H), 2,16-2,05 (м, 4H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,31 (с, 3H), 1,29 (с, 3H). ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 268,4, 535,3.

ПРИМЕР 300



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-(втор-бутил)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01111] Стадия A. 2-(втор-Бутил)фенилтрифторметансульфонат. К смеси 2-(втор-бутил)фенола (1,0 г, 6,66 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) добавляли DIEA (3,44 г, 26,6 ммоль, 4,64 мл, 4,0 экв.) и Tf_2O (2,82 г, 9,99 ммоль, 1,65 мл, 1,5 экв.) при -40 °C. Перемешивали смесь при -40 °C в течение 0,5 часа. После завершения гасили смесь H_2O (10 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,78 г, выход 95%). Бецветное маслянистое вещество. Rf = 0,7 (5:1, петролейный эфир/этилацетат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,39-7,31 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 2H), 3,05 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,25 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,85 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[01112] Стадия B. 2-(2-(втор-Бутил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 2-(втор-бутил)фенилтрифторметансульфоната (1,78 г, 6,31 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана

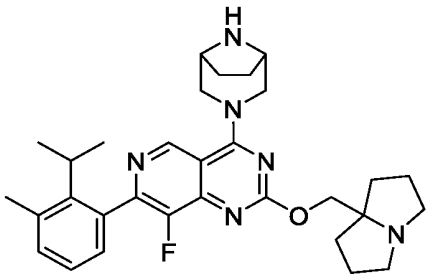
(3,20 г, 12,6 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (16 мл) добавляли KOAc (1,86 г, 18,9 ммоль, 3,0 экв.). Дегазировали смесь, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (461 мг, 631 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 110 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (10 мл) и водой (15 мл), и затем отделяли органический слой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл). Промывали объединенный органический слой насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (1,23 г, выход 75%). Коричневое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,74 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,42-7,36 (тд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,17 (тд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 3,44 (м, 1H), 1,67-1,59 (м, 1H), 1,56-1,48 (м, 1H), 1,36 (с, 12H), 1,23 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,84 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[01113] Стадия C. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-(втор-бутил)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 188 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(2-(втор-бутил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (97,6 мг, 375 мкмоль, 2,0 экв.) и водного раствора K_3PO_4 (1,5 М, 375 мкл, 3,0 экв.) в ТГФ (2,28 мл) добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (13,66 мг, 18,76 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 60 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (2 мл) и водой (4 мл) и затем отделяли органический слой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 90%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 631,4.

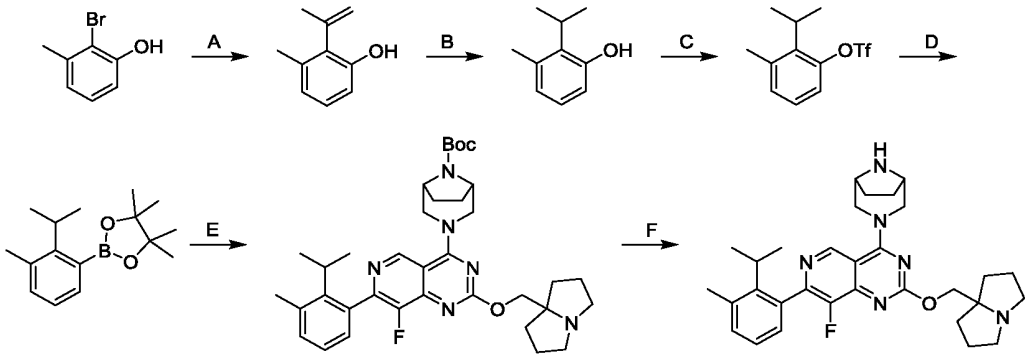
[01114] Стадия D. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-(втор-бутил)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-(sec-бутил)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (105 мг, 166 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 2 мл, 48 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 15% - 35%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (51,4 мг, выход 58%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,14 (с, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 2H), 4,84-4,79 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,13 (шс, 2H), 3,94 (шд, *J* = 14,4 Гц, 2H), 3,76-3,67 (м, 2H), 3,34-3,32 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 2,61-2,51 (м, 1H), 2,39-2,31 (м, 2H), 2,28-2,16 (м, 4H), 2,14-1,99 (м, 6H), 1,68-1,47 (м, 2H), 1,21 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,68 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 266,4, 531,4.

ПРИМЕР 301



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-изопропил-3-метилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01115] Стадия A. 3-Метил-2-(проп-1-ен-2-ил)фенол. Смесь 2-бром-3-метилфенола (5 г, 26,7 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (8,98 г, 53,4 ммоль, 2,0 экв.), K_3PO_4 (17,0 г, 80,2 ммоль, 3,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,96 г, 2,67 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (42 мл) и H_2O (14 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и

затем перемешивали смесь при 90 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 76%). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,08 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,78 (т, *J* = 8,0 Гц, 2H), 5,54 - 5,51 (м, 1H), 5,39 - 5,31 (м, 1H), 5,10 - 5,03 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,04 (д, *J* = 0,8 Гц, 3H).

[01116] Стадия B. 2-Изопропил-3-метилфенол. К раствору 3-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)фенола (3 г, 20,2 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (30 мл) добавляли PtO_2 (460 мг, 2,02 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Несколько раз дегазировали суспензию под вакуумом и продували H_2. Перемешивали смесь в атмосфере H_2 (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 10 °C в течение 6 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 98%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 6,95 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,56 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,64 (с, 1H), 3,37 - 3,25 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

[01117] Стадия C. 2-Изопропил-3-метилфенилтрифторметансульфонат. К раствору 2-изопропил-3-метилфенола (2,9 г, 19,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (60 мл) добавляли DIEA (7,49 г, 57,9 ммоль, 10,1 мл, 3,0 экв.) и Tf_2O (8,17 г, 28,9 ммоль, 4,78 мл, 1,5 экв.) при - 40 °C. Перемешивали смесь при - 40 °C в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (60 мл) и отделяли органический слой. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 55%). Бесцветное маслянистое вещество.

[01118] Стадия D. 2-(2-Изопропил-3-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 2-изопропил-3-метилфенилтрифторметансульфоната (3 г, 10,6 ммоль, 1,0 экв.), Pin_2B_2 (5,40 г, 21,3 ммоль, 2,0 экв.), KOAc (3,13 г, 31,9 ммоль, 3,0 экв.), и $Pd(dppf)Cl_2$ (778 мг, 1,06 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (25 мл) 3 раза дегазировали и

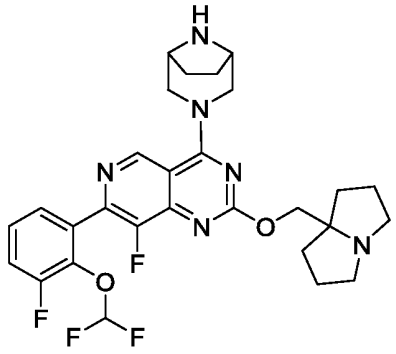
продували N_2, и затем перемешивали смесь при 110 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, PE/EA = от 1/0 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, выход 76%). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,43 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,38 (с, 12H), 1,37 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

[01119] Стадия E. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(2-изопропил-3-метилфенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (200 мг, 375 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(2-изопропил-3-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (195 мг, 750 мкмоль, 2,0 экв.), K_3PO_4 (1,5 М в воде, 750 мкл, 3,0 экв.) и метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (27,3 мг, 37,5 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (4,0 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 54%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 631,5.

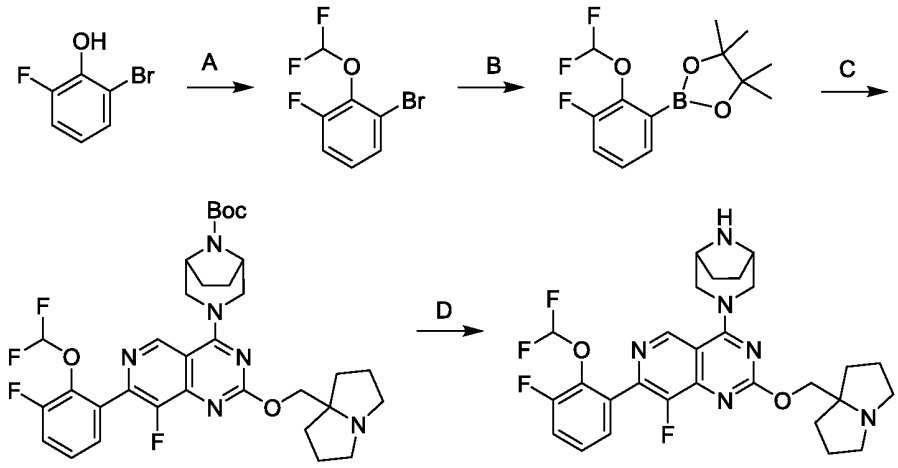
[01120] Стадия F. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-изопропил-3-метилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-изопропил-3-метилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, 95,1 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1,0 мл). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. Концентрировали смесь и затем разбавляли реакционную смесь водой (0,5 мл). Подщелачивали смесь до pH ~ 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X Bridge C18 150 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 30% - 60%, 10 мин). Требуемую

фракцию собирали и концентрировали под вакуумом для удаления ацетонитрила. Лиофилизировали смесь с получением указанного в заголовке соединения (25,66 мг, выход 51%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,99 (с, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 4,58 (шд, *J* = 11,6 Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,69-3,56 (м, 4H), 3,15-3,04 (м, 3H), 2,68-2,58 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,15-2,04 (м, 2H), 1,93-1,79 (м, 7H), 1,76-1,56 (м, 3H), 1,23 (шд, *J* = 6,0 Гц, 6H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 531,4.

ПРИМЕР 302



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-(дифторметокси)-3-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01121] Стадия A. 1-Бром-2-(дифторметокси)-3-фторбензол. К смеси 2-бром-6-фторфенола (2 г, 10,5 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (50 мл) и H_2O (7 мл) добавляли Cs_2CO_3 (6,82 г, 20,9 ммоль, 2 экв.) и 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (3,99 г, 26,2 ммоль, 2,5 экв.). Перемешивали смесь при 100 °C в течение 6 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным солевым раствором (3

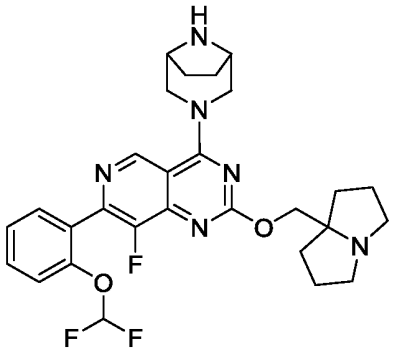
× 100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, выход 95%), и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Бесцветное маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,33 (тд, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,11-7,01 (м, 2H), 6,73 - 6,30 (м, 1H).

[01122] Стадия B. 2-(2-(Дифторметокси)-3-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 1-бром-2-(дифторметокси)-3-фторбензола (700 мг, 2,90 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,48 г, 5,81 ммоль, 2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (213 мг, 290 мкмоль, 0,1 экв.) и KOAc (855 мг, 8,71 ммоль, 3 экв.) в диоксане (10 мл) перемешивали при 110 °C в течение 1 часа. После завершения разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1 %)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 48%). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,54-7,47 (м, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 6,79-6,37 (м, 1H), 1,36 (с, 12H).

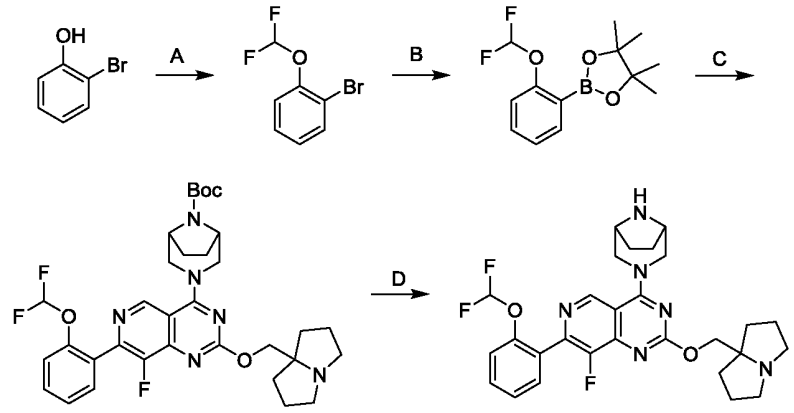
[01123] Стадия C. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-(дифторметокси)-3-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 188 мкмоль, 1 экв.), 2-(2-(дифторметокси)-3-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (108 мг, 375 мкмоль, 2 экв.), метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (13,7 мг, 18,7 мкмоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М в ТГФ, 375 мкл, 3 экв.) в ТГФ (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли смесь водой (5,0 мл), и экстрагировали этилацетатом (2 × 5,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (5,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1 %)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 89%). Желтое маслянистое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 659,3.

Стадия D. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-(дифторметокси)-3-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-(дифторметокси)-3-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 152 мкмоль, 1 экв.) и раствора HCl/диоксан (4 M, 1 мл, 26,4 экв.), и ацетонитрила (0,5 мл) перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 9%-29%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (57,39 мг, выход 60%, 1,4 молекулы муравьиной кислоты). Почти белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,17 (с, 1H), 8,45 (шс, 1H), 7,54-7,39 (м, 3H), 6,95-6,55 (м, 1H), 4,82 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,16 (шс, 2H), 3,97 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,72 (тд, *J* = 6,8, 11,6 Гц, 2H), 3,33-3,26 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,30-1,99 (м, 10H). F ЯМР: -83,170, -130,150, -139,040. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 559,3.

ПРИМЕР 303



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-(дифторметокси)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01124] Стадия A. 1-Бром-2-(дифторметокси)бензол. Смесь 2-бромфенола (2 г, 11,6 ммоль, 1 экв.), 2-хлор-2,2-дифторацетата натрия (3,08 г, 20,2 ммоль, 1,75 экв.), Cs_2CO_3 (7,53 г, 23,1ммоль, 2 экв.) в ДМФА (25 мл) перемешивали при 105 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Выливали реакционную смесь в ледяную воду (1 л) и экстрагировали EA (30 мл × 4). Объединенные органические слои промывали H_2O (25 мл × 4), насыщенным солевым раствором (25 мл × 5), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6 г, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Белое смолистое вещество; Rf = 0,47 (10/1 петролейный эфир/этилацетат); ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,62 (дд, *J* = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,22 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,11 (дт, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 6,71-6,71 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ = -81,3.

[01125] Стадия B. 2-(2-(Дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 1-бром-2-(дифторметокси)бензола (1,2 г, неочищенный, фактическое количество составило 3 г), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,05 г, 8,07 ммоль, 1,5 экв.), AcOK (1,06 г, 10,8 ммоль, 2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (400 мг, 546 мкмоль, 1,02e-1 экв.) в диоксане (25 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 1,5 часа в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь H_2O (100 мл) и экстрагировали EA (25 мл × 4). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 3/17] с получением указанного в заголовке соединения (0,55 г, выход за две стадии 27%). Красно-коричневое

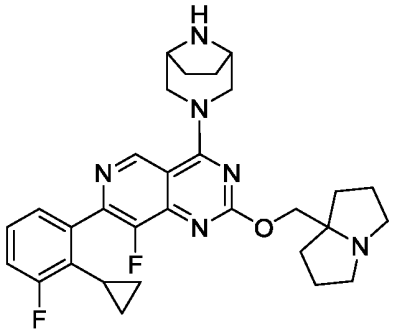
маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,66 (дд, *J* = 2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,55 (дт, *J* = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,28 (дт, *J* = 0,8, 7,2 Гц, 1H), 7,04 (т, 1H), 7,27-6,80 (м, 1H), 1,29 (с, 12H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ= -81,5; RT=1,05 мин.

[01126] Стадия C. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-(дифторметокси)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 225 мкмоль, 1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 0,5 мл, 3,33 экв., в H_2O) в ТГФ (2,5 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (17 мг, 23,3 мкмоль, 1,04e-1 экв.), затем 2-(2-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2 -диоксаборолан (100 мг, 270 мкмоль, 1,20 экв., чистота 73%). Перемешивали смесь при 60 °C в течение 2,5 часа. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали ЕА (15 мл × 4). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 1/1] с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 89%). Светло-желтое смолистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 641,3.

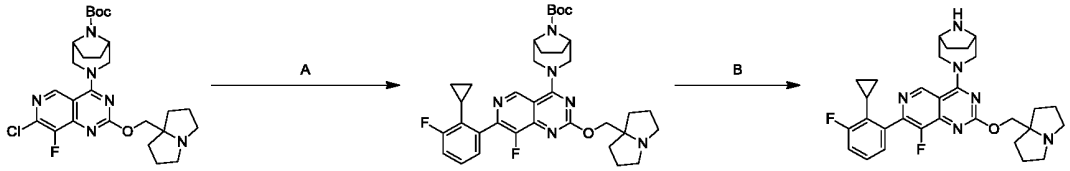
[01127] Стадия D. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-(дифторметокси)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-(дифторметокси)фенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (90 мг, 139 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (2 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 0,5 мл) при температуре ниже 15 °C. Перемешивали смесь при 15 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при комнатной температуре (без нагревания) с получением остатка. Растворяли остаток в ДХМ (20 мл) и H_2O (5 мл). Доводили pH смеси до 8 твердым $NaHCO_3$ при температуре ниже 10 °C. Экстрагировали смесь ДХМ (10 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 5%-25%, 8 мин). Собирали требуемые фракции и

лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (30,5 мг, выход 34%, 1,8 молекулы муравьиной кислоты). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,16 (с, 1H), 8,47 (с, 1,8H), 7,63-7,58 (м, 2H), 7,44-7,34 (м, 2H), 6,86 (т, 1H), 4,79 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,91 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,74-3.,68 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 2H), 2,38-2,32 (м, 2H), 2,26-2,16 (м, 4H), 2,14-1,94 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ= -82,7, -139; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 541,2.

ПРИМЕР 304



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-циклопропил-3-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

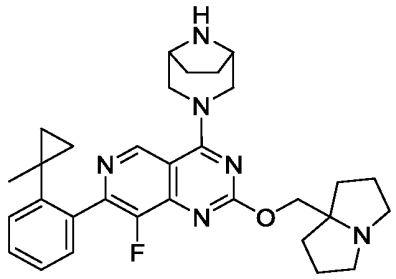


[01128] Стадия A. трет-Бутил-3-(7-(2-циклопропил-3-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 187 мкмоль, 1,0 экв.), (2-циклопропил-3-фторфенил)бороновой кислоты (67,5 мг, 375 мкмоль, 2,0 экв.), метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (13,6 мг, 18,7 мкмоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 375 мкл, 3,0 экв.) в ТГФ (3 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 60 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

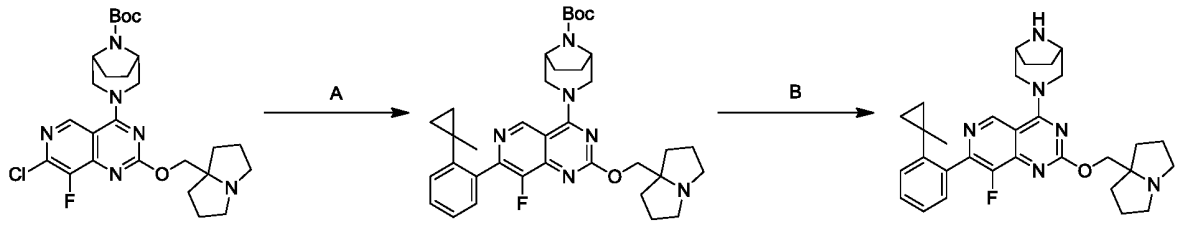
получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 28%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 633,4.

[01129] Стадия B. 4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-циклопропил-3-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-3-(7-(2-циклопропил-3-фторфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (35 мг, 55,3 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (0,1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1,75 мл). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 3%-33%, 10 мин). Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (13,7 мг, выход 39%, 1,9 молекулы муравьиной кислоты) в виде почти белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,15 (с, 1H), 7,42 - 7,32 (м, 1H), 7,27 - 7,16 (м, 2H), 4,79 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,06 (шс, 2H), 3,90 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,75 - 3,65 (м, 2H), 3,30 - 3,23 (м, 2H), 2,39 - 2,30 (м, 2H), 2,27 - 1,94 (м, 10H), 1,89 - 1,80 (м, 1H), 0,73 - 0,60 (м, 2H), 0,43 - 0,31 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 533,3.

ПРИМЕР 305



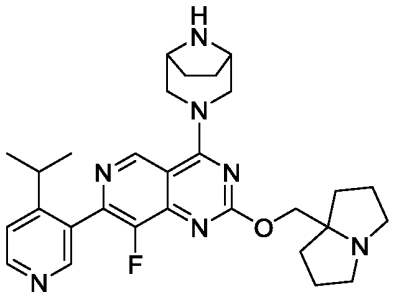
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-(1-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин



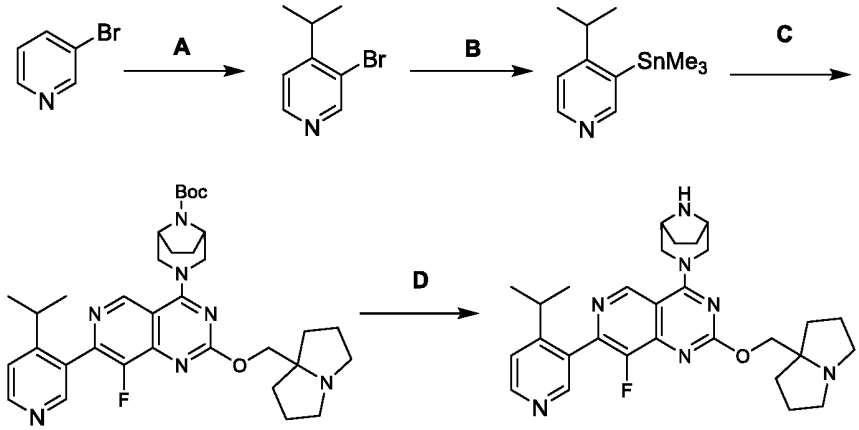
[01130] Стадия A. трет-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-(1-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 281 мкмоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-(1-метилциклопропил)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (145 мг, 563 мкмоль, 2,0 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M, 563 мкл, 3,0 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (20,5 мг, 28,1 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 60 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (165 мг, выход 93%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 629,4.

[01131] Стадия B. 4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-(1-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-(1-метилциклопропил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 159 мкмоль, 1,0 экв.) и ацетонитрила (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 2 мл, 50 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 10% - 30%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (67,1 мг, выход 73%, муравьиная кислота). Почти белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,15 (с, 1H), 7,59 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,46 (тд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,34 (дт, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 4,80 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,11 (шс, 2H), 3,92 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,75-3,67 (м, 2H), 3,34-3,26 (м, 2H), 2,39-2,32 (м, 2H), 2,21 (м, 4H), 2,15-2,06 (м, 4H), 2,04-1,98 (м, 2H), 1,32 (с, 3H), 0,61-0,56 (м, 2H), 0,40-0,34 (м, 2H). ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 265,4, 529,3.

ПРИМЕР 306



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(4-изопропилпиридин-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01132] Стадия A. 3-Бром-4-изопропилпиридин. Раствор 3-бромпиридина (10 г, 63,3 ммоль, 6,10 мл, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл) охлаждали до 0 °C. Затем по каплям добавляли $BF_3.Et_2O$ (9,88 г, 69,6 ммоль, 8,59 мл, 1,1 экв.) и перемешивали в течение 15 минут при 0 °C. Охлаждали реакционную смесь до -50 °C, затем по каплям добавляли хлор(изопропил)магнийхлорид лития (58,4 мл, 1,3 M, 1,2 экв.) и перемешивали реакционную смесь при -50 °C в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли 2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинон (31,1 г, 126 ммоль, 2,0 экв.) и нагревали смесь до 20 °C и перемешивали в течение 2 часов. После завершения концентрировали смесь, затем разбавляли реакционную смесь водой (200 мл). Экстрагировали водный слой этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 1/0 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,1 г, выход 37%); красное маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 200,1.

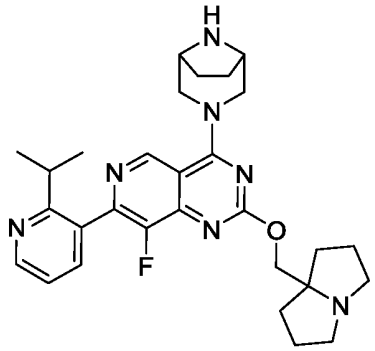
[01133] Стадия B. 4-Изопропил-3-(триметилстаннил)пиридин. К смеси 3-бром-4-изопропилпиридина (1 г, 5,00 ммоль, 1,0 экв.) и триметил(триметилстаннил)станнана (4,09 г, 12,5 ммоль, 2,59 мл, 2,5 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (578 мг, 500 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували N_2, затем нагревали до 110 °C и перемешивали в течение 10 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 1/0 до 15:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,66 г, выход 47%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,52-8,47 (м, 2H), 7,20 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 2,81-2,68 (м, 1H), 1,26 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,48-0,26 (м, 9H).

[01134] Стадия C. трет-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(4-изопропилпиридин-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (375 мг, 704 мкмоль, 1,0 экв.) и 4-изопропил-3-(триметилстаннил)пиридина (400 мг, 1,41 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (8 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (51,5 мг, 70,4 мкмоль, 0,1 экв.) и BINAP (87,7 мг, 141 мкмоль, 0,2 экв.), и CuI (40,2 мг, 211 мкмоль, 0,3 экв.). Затем смесь 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали реакционную смесь при 105 °C в течение 10 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 23%), красное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,03 (с, 1H), 8,67-8,53 (м, 2H), 7,37 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,58 (шд, *J* = 12,4 Гц, 2H), 4,48-4,30 (м, 2H), 4,21 (шс, 2H), 3,79-3,61 (м, 2H), 3,21-3,06 (м, 2H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,70-2,60 (м, 2H), 2,16-2,06 (м, 2H), 2,01-1,68 (м, 10H), 1,53 (с, 9H), 1,21 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 618,3.

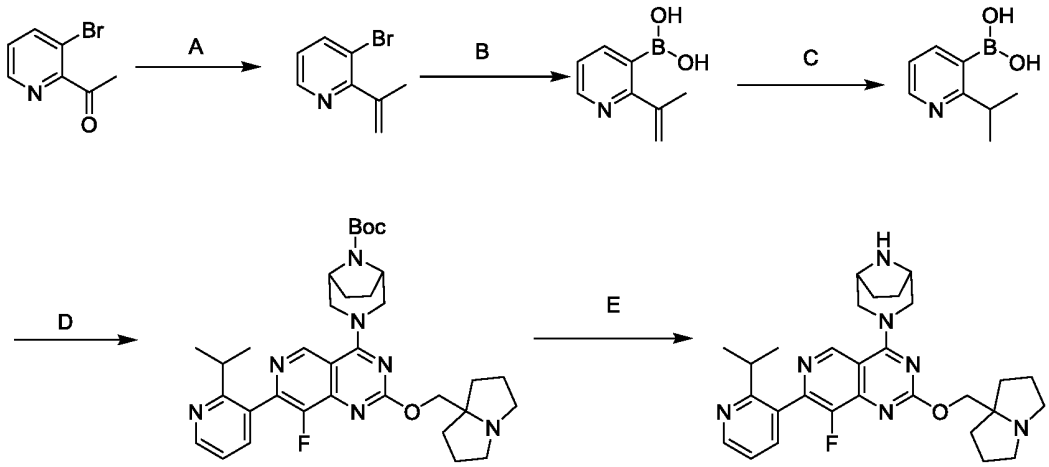
[01135] Стадия D. 4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(4-изопропилпиридин-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси

трет-бутил3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(4-изопропилпиридин-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (90 мг, 146 мкмоль, 1,0 экв.) и ACN (2 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 2 мл, 54,9 экв.) при 0 °C. Затем смесь 3 раза дегазировали и продували N_2. Перемешивали реакционную смесь при 15 °C в течение 20 минут. После завершения концентрировали смесь. Остаток доводили до pH = 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Разбавляли смесь MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 16%-46%, 10 мин). Требуемую фракцию собирали и концентрировали под вакуумом для удаления ACN. Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (25,3 мг, выход 33%), почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,03 (с, 1H), 8,62 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,36 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,64-4,55 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,72-3,59 (м, 4H), 3,15-3,06 (м, 2H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,69-2,59 (м, 2H), 2,16-2,05 (м, 2H), 1,95-1,79 (м, 8H), 1,71-1,62 (м, 2H), 1,20 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 518,3.

ПРИМЕР 307



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-изопропилпиридин-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01136] Стадия A. 3-Бром-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин. К смеси бромида метил(трифенил)фосфония (2,68 г, 7,50 ммоль, 1,5 экв.), ТГФ (15 мл) и ДМФА (15 мл) добавляли t-BuOK (842 мг, 7,50 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. Добавляли 1-(3-бромпиридин-2-ил)этанон (1 г, 5,0 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 2 часов. После завершения выливали реакционную смесь в ледяную воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл × 6). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 15/1) с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, выход 60%). Бесцветное маслянистое вещество; Rf = 0,57 (10:1, петролейный эфир/этилацетат); ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,52 (дд, *J* = 1,6, 4,8 Гц, 1H), 7,90 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,07 (дд, *J* = 4,4, 8,4 Гц, 1H), 5,47- 5,38 (м, 1H), 5,30 - 5,23 (м, 1H), 2,22-2,17 (м, 3H).

[01137] Стадия B. (2-(Проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)бороновая кислота. Раствор 3-бром-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (200 мг, 1,01 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. По каплям добавляли n-Buli (2,5 M, 0,5 мл, 1,24 экв.) при -70 °C и перемешивали смесь при -70 °C в течение 0,5 часа в атмосфере N_2. Добавляли 2-изопропокси-4,6-диметил-1,3,2-диоксаборинан (208 мг, 1,21 ммоль, 1,2 экв.) при -70 °C и перемешивали смесь при -70 °C в течение 0,5 часа. Затем перемешивали смесь при -70 ~ 15 °C в течение 1 часа. По каплям добавляли HCl (2 M в H_2O) при 0 °C (доводили pH смеси до 2) и перемешивали смесь при 0 ~ 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения доводили pH реакционной смеси до 8 ~ 9 с помощью 25% NH_3•H_2O при температуре ниже 5 °C и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали

остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 1/0] с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, неочищенное). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 164,1.

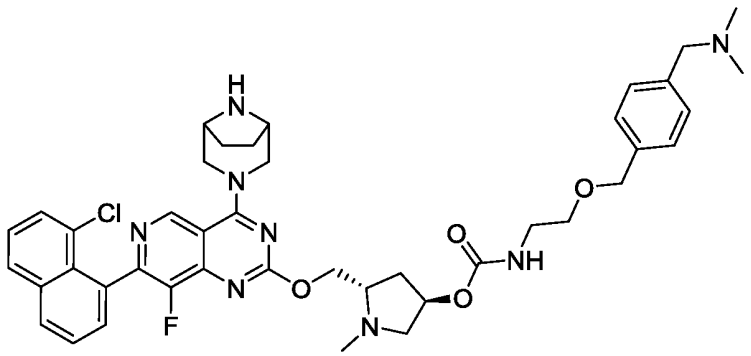
[01138] Стадия C. (2-Изопропилпиридин-3-ил)бороновая кислота. К раствору (2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (250 мг, неочищенная) в MeOH (10 мл) добавляли PtO_2 (50 мг). Перемешивали смесь при 15 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). После завершения фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, неочищенное). Светло-желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 166,1.

[01139] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(2-изопропилпиридин-3-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (110 мг, 206 мкмоль, 1,0 экв.), (2-изопропилпиридин-3-ил)бороновой кислоты (70 мг, неочищенная), K_2CO_3 (86 мг, 622 мкмоль, 3,02 экв.), дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфана (10 мг, 21,4 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (1,2 мл) и H_2O (0,3 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Добавляли дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]метилсульфонилоксипалладий (18 мг, 21,5 мкмоль, 0,1 экв.) перемешивали смесь при 110 °C в течение 4 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь этилацетатом (1 мл) и H_2O (3 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (2 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 13/7] с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 17%). Светло-желтое смолистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 618,3.

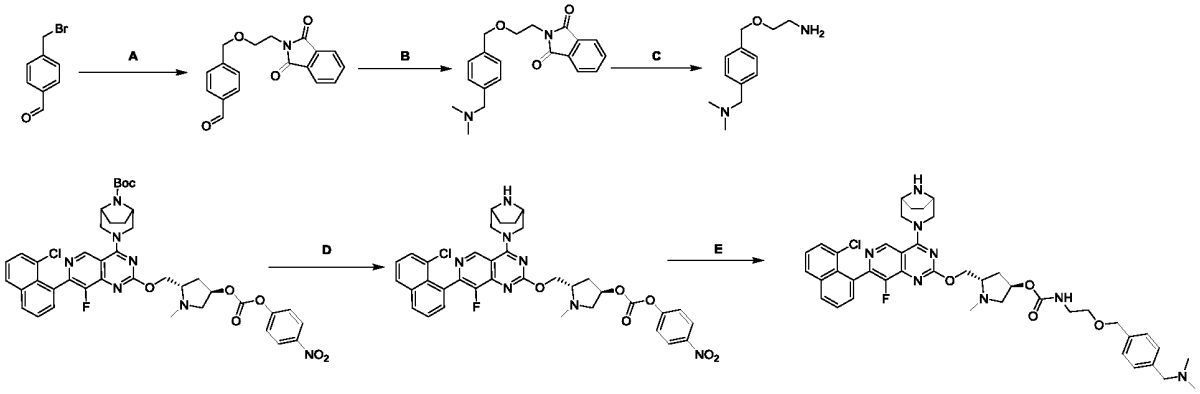
[01140] Стадия E. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-изопропилпиридин-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(2-изопропилпиридин-3-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (23 мг, 37,2 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (1 мл) по

каплям добавляли HCl•диоксан (4 М, 1 мл) при температуре ниже 10 °С. Перемешивали смесь при 10 °С в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при 10 °С (без нагревания) с получением остатка. Растворяли остаток в MeOH (0,5 мл) и MeCN (1 мл). Доводили pH смеси до 7~8 с помощью 25% раствора $NH_3•H_2O$ (0,1 мл) в MeCN (3 мл). Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 0% - 20%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (7,36 мг, выход 31%, 1,8 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,19 (с, 1H), 8,68 (дд, *J* = 1,6, 4,8 Гц, 1H), 7,82 (дд, *J* = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,43 (дд, *J* = 4,8, 8,0 Гц, 1H), 4,79 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,90 (д, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,75 - 3,69 (м, 2H), 3,32-3,28 (м, 2H), 3,10 - 3,00 (м, 1H), 2,40 - 2,33 (м, 2H), 2,28 - 2,20 (м, 4H), 2,16 - 2,09 (м, 2H), 2,06 - 1,95 (м, 4H), 1,25 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 518,3.

ПРИМЕР 308



(3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил (2-((4-((диметиламино)метил)бензил)окси)этил)карбамат



[01141] Стадия A. 4-((2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)метил)бензальдегид. К раствору 2-(2-гидроксиэтил)изоиндолин-1,3-диона (2,0 г, 10,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли NaH (836 мг, 20,9 ммоль, чистота 60%, 2,0 экв.) при 0 °C и перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. Затем добавляли 4-(бромметил)бензальдегид (2,5 г, 12,5 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °C и нагревали реакционную смесь до 20 °C в течение 12 часов. После завершения фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 6:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,31 г, выход 40%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,96 (с, 1H), 7,89 - 7,82 (м, 2H), 7,78 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,76 - 7,68 (м, 2H), 7,43 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,01 - 3,93 (м, 2H), 3,82 - 3,75 (м, 2H).

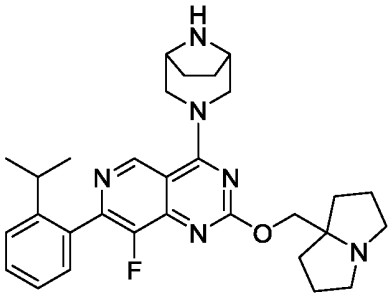
[01142] Стадия B. 2-(2-((4-((Диметиламино)метил)бензил)окси)этил)изоиндолин-1,3-дион. К раствору 4-((2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)метил)бензальдегида (1,31 г, 4,24 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли N-метилметанамин (2 М в ТГФ, 3,18 мл, 1,5 экв.) при 0 °C и перемешивали смесь при 20 °C в течение 3 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,80 г, 8,47 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °C. Нагревали смесь до 20 °C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)) с получением указанного в заголовке соединения (0,63 г, выход 43%). Бесцветное маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,85 (дд, *J* = 2,8, 5,2 Гц, 2H), 7,72 (дд, *J* = 3,2, 5,2 Гц, 2H), 7,26 - 7,17 (м, 4H), 4,53 (с, 2H), 3,94 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,73 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 2,22 (с, 6H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 339,1.

[01143] Стадия C. 2-((4-((Диметиламино)метил)бензил)окси)этанамин. К раствору 2-(2-((4-((диметиламино)метил)бензил)окси)этил)изоиндолин-1,3-диона (0,63 г, 1,86 ммоль, 1,0 экв.) в этиловом спирте (15 мл) добавляли гидразингидрат (1,10 г, 18,6 ммоль, 1,07 мл, чистота 85%, 10,0 экв.). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 1 часа. После завершения фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (575 мг, неочищенное). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 7,36 - 7,27 (м, 4H), 4,55 (с, 2H), 3,57 (т, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,89 (т, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H).

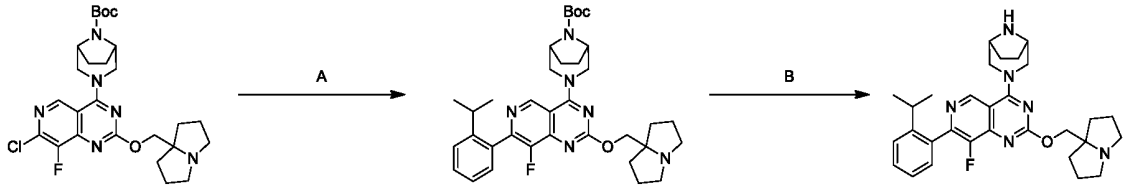
[01144] Стадия D. (3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил-(4-нитрофенил)карбонат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-1-метил-4-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (синтезировали в соответствии с примером 280, стадия A, 50,0 мг, 61,4 мкмоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 500 мкл, 32,5 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. После завершения напрямую концентрировали смесь при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, неочищенное). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 714,3.

[01145] Стадия E. (3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил-(2-((4-((диметиламино)метил)бензил)окси)этил)карбамат. К раствору (3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил-(4-нитрофенил)карбоната (57 мг, 79,8 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-((4-((диметиламино)метил)бензил)окси)этанамина (49,9 мг, 239 мкмоль, 3,0 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (51,6 мг, 399 мкмоль, 69,5 мкл, 5,0 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 12 часов. После завершения фильтровали смесь и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК)-ACN]; B%: 20%-30%, 7 мин). Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (10,5 мг, выход 10%, 3 ТФК). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,14 (с, 1H), 8,16 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 8,03 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,74 - 7,66 (м, 1H), 7,64 - 7,57 (м, 2H), 7,56 - 7,44 (м, 5H), 5,35 (шс, 1H), 5,03 - 4,89 (м, 3H), 4,80 - 4,72 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,33 - 4,24 (м, 4H), 4,23 - 4,02 (м, 2H), 4,02 - 3,93 (м, 2H), 3,58 (т, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,51 - 3,34 (м, 3H), 3,18 (шс, 3H), 2,84 (с, 6H), 2,56 - 2,35 (м, 2H), 2,24 - 2,06 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 783,0.

ПРИМЕР 309



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-изопропилфенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

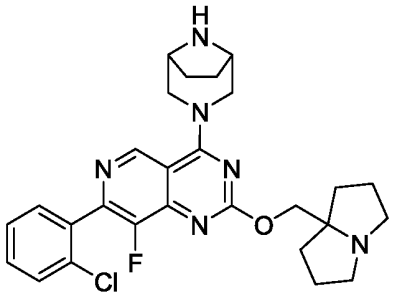


[01146] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(2-изопропилфенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Раствор (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (110 мг, 206 мкмоль, 1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M в H_2O, 0,5 мл, 3,6 экв.) в ТГФ (1,5 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, добавляли 2-(2-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (51 мг, 310 мкмоль, 1,5 экв.) и метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (15 мг, 20,6 мкмоль, 0,1 экв.). Перемешивали смесь при 60 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (2 мл) и насыщенным солевым раствором (1 мл), и экстрагировали EtOAc (2 мл × 4). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 2/3] с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 93%). Светло-желтое смолистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 617,3.

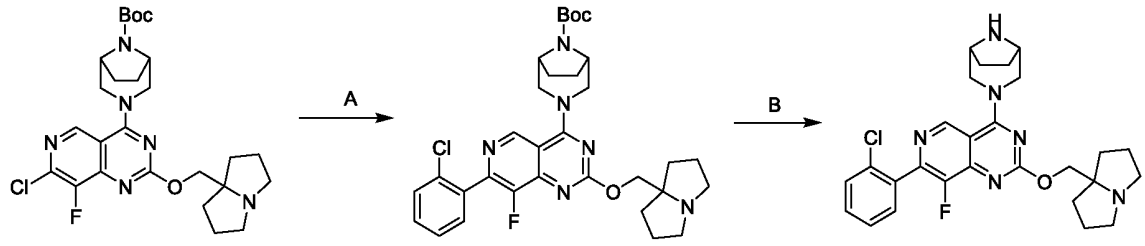
[01147] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-изопропилфенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(2-изопропилфенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 194 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (4 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0-15 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при комнатной температуре (без нагревания) с получением остатка. Растворяли остаток в EtOAc (5 мл) и H_2O (2 мл). Доводили pH смеси до 7~8 твердым $NaHCO_3$ при температуре ниже 10 °C. Экстрагировали смесь EtOAc (5 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 11% - 31%, 9 мин). Требуемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (74,2 мг, выход 62%, 2 молекулы муравьиной кислоты). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,14 (с, 1H), 7,54-7,48 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 4,80 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,06 (шс, 2H), 3,91 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,74-3,68 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 2H), 2,87-2,82 (м, 1H), 2,38-2,31 (м, 2H), 2,26-1,95 (м, 10H), 1,18 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 517,3.

ПРИМЕР 310



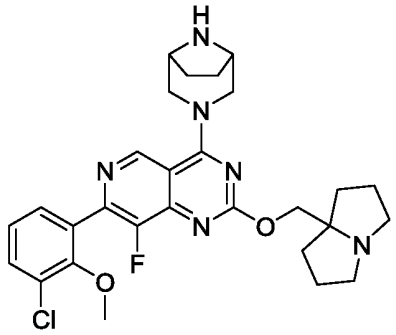
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-хлорфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



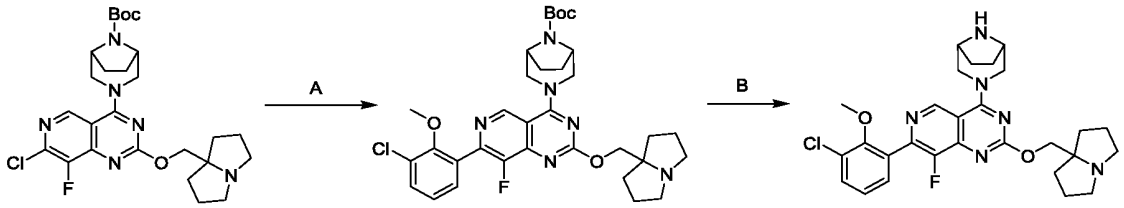
[01148] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-хлорфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 562 мкмоль, 1,0 экв.) и толуола (5 мл) одной порцией добавляли K_3PO_4 (1,5 М, 1,13 мл, 3 экв.) при 25 °C в атмосфере N_2. Затем добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)-бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (61,4 мг, 84,4 мкмоль, 0,15 экв.) и (2-хлорфенил)бороновую кислоту (440 мг, 2,81 мкмоль, 5,0 экв.). Несколько раз дегазировали суспензию под вакуумом и продували N_2. Нагревали смесь до 80 °C и перемешивали в течение 1 часа. После завершения фильтровали смесь и концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 49%, чистота 93%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 609,1.

[01149] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-хлорфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-хлорфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (180 мг, 295 мкмоль, 1 экв.) и ACN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (0,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 10 минут. После завершения концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 1%-30%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (70,1 мг, выход 43%, 1,9 молекулы муравьиной кислоты). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,15 (с, 1 H), 7,62-7,47 (м, 4H), 4,80 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,11-4,06 (м, 2H), 3,92 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,25-1,96 (м, 10H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 509.

ПРИМЕР 311



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-метоксифенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

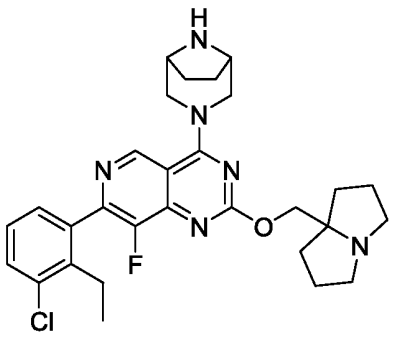


[01150] Стадия A. Трет-бутил-3-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Раствор (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 188 мкмоль, 1,0 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М в H_2O, 375 мкл, 3,6 экв.) в ТГФ (2 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и добавляли (3-хлор-2-метоксифенил)бороновую кислоту (52,4 мг, 281,4 мкмоль, 1,5 экв.) и метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (13,6 мг, 18,7 мкмоль, 0,1 экв.). Перемешивали смесь при 60 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (5 мл) и экстрагировали EA (5 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 2/3] с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 49%). Светло-желтое смолистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 639,2.

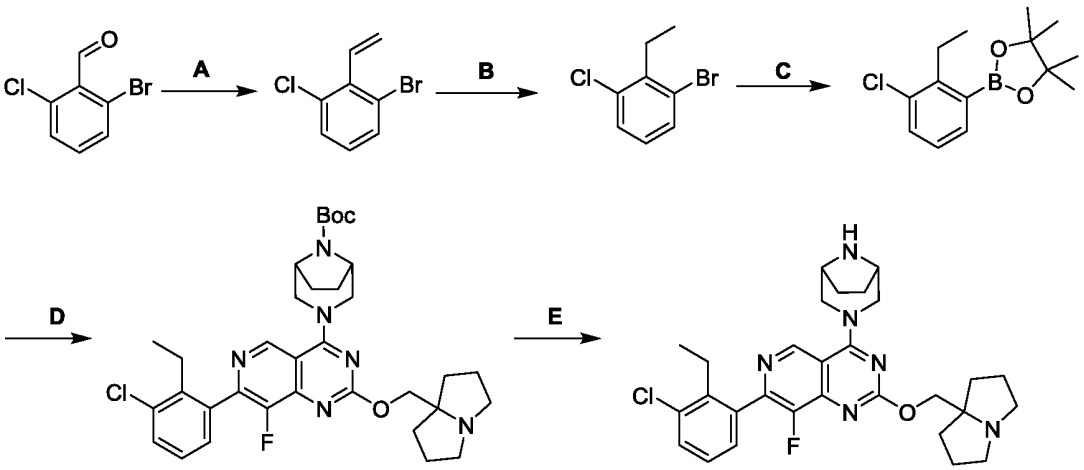
[01151] Стадия B. 4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-метоксифенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-3-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-

ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 78,2 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1 мл) при 20 °C. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при комнатной температуре с получением остатка. Растворяли остаток в MeOH (1 мл). Доводили pH смеси до 7~8 насыщенным раствором Na_2CO_3. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 7%-27%, 9 мин). Требуемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (23,8 мг, выход 49%, 1,7 молекулы муравьиной кислоты). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,16 (с, 1H), 7,61 (дд, *J* = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,42 (дд, *J* = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 1H), 4,79 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,05 (шс, 2H), 3,90 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,76-3,64 (м, 5H), 3,31-3,26 (м, 2H), 2,38-1,94 (м, 12H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 539,2.

ПРИМЕР 312



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-этилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01152] Стадия A. 1-Бром-3-хлор-2-винилбензол. К смеси бромида метил(трифенил)фосфония (895 мг, 2,51 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли t-BuOK (1 М в ТГФ, 2,73 мл, 1,2 экв.) при 0 °C. После перемешивания смеси при 0 °C в течение 0,5 часа и при 10 °C в течение 10 минут добавляли 2-бром-6-хлорбензальдегид (500 мг, 2,28 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) п перемешивали смесь при 10 °C в течение 21 часа. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл) и отделяли органический слой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (308 мг, выход 59%). Бесцветное маслянистое вещество. Rf = 0,8 (5:1, петролейный эфир/этилацетат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,52 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,03 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,67 (дд, *J* = 11,6, 18,0 Гц, 1H), 5,73 (дд, *J* = 1,2, 9,2 Гц, 1H), 5,71-5,68 (м, 1H).

[01153] Стадия B. 1-Бром-3-хлор-2-этилбензол. К раствору 1-бром-3-хлор-2-винилбензола (308 мг, 1,42 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (10 мл) добавляли PtO_2 (40 мг) в атмосфере N_2. Несколько раз дегазировали суспензию под вакуумом и продували H_2. Перемешивали смесь в атмосфере H_2 (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 10 °C в течение 1 часа. После завершения фильтровали реакционную смесь через слой целита и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, выход 65%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Зеленое маслянистое вещество. Rf = 0,95 (0:1, этилацетат/петролейный эфир). ^{1}H ЯМР

(400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,46 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 6,98 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,00 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,19 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

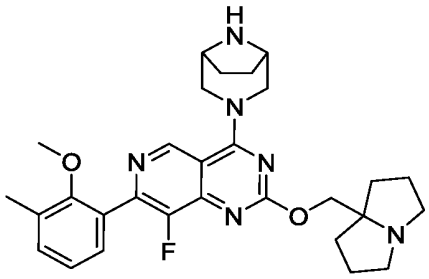
[01154] Стадия C. 2-(3-Хлор-2-этилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 1-бром-3-хлор-2-этилбензола (240 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5- тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (553 мг, 2,18 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли KOAc (321 мг, 3,27 ммоль, 3,0 экв.). Дегазировали смесь и затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (79,8 мг, 109 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 110 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (8 мл) и водой (8 мл), и затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (8 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (175 мг, выход 58%). Коричневое маслянистое вещество. Rf = 0,6 (10:1, петролейный эфир/этилацетат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,68-7,64 (м, 1H), 7,41 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,11 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,08 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,36 (с, 12H), 1,17 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

[01155] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-2-этилфенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 225 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(3-хлор-2-этилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (120 мг, 450 мкмоль, 2,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 М в воде, 450 мкл, 3,0 экв.). Дегазировали смесь и затем добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)-бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (16,40 мг, 22,51 мкмоль, 0,1 экв.). Перемешивали смесь при 60 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (96 мг, выход 66%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 637,2.

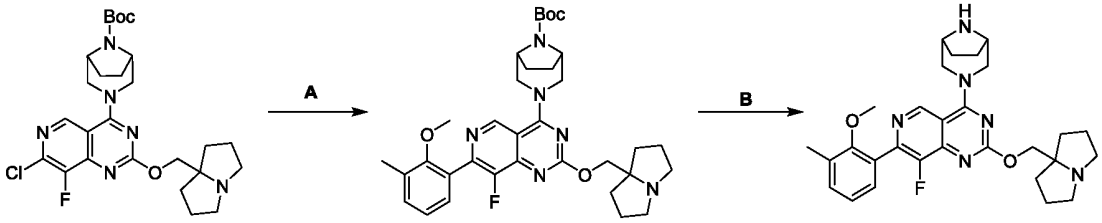
[01156] Стадия E. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-этилфенил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин.

К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-2-этилфенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60,0 мг, 94,2 мкмоль, 1,0 экв.) и MeCN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1 мл, 42 экв.) при 10 °C. Перемешивали смесь при 10 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B %: 13% - 33%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (12,5 мг, выход 22%, 1,5 молекулы муравьиной кислоты). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,15 (с, 1H), 7,55 (дд, *J* = 0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 4,81 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,12 (шс, 2H), 3,94 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,76-3,67 (м, 2H), 3,34-3,25 (м, 2H), 2,74-2,66 (м, 2H), 2,39-2,31 (м, 2H), 2,28-2,16 (м, 4H), 2,14-1,97 (м, 6H), 1,05 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 269,4, 537,1.

ПРИМЕР 313



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-метокси-3-метилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин

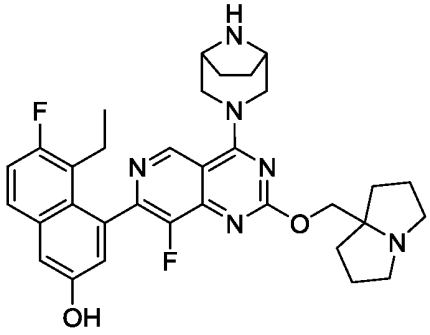


[01157] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-метокси-3-метилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 281 мкмоль, 1,00 экв.), (2-метокси-3-

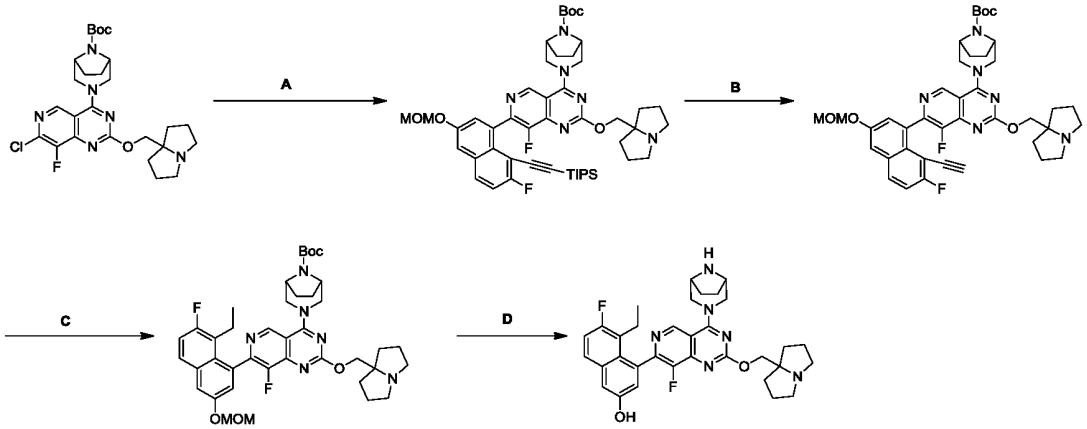
метил-фенил)бороновой кислоты (142 мг, 855 мкмоль, 3,04 экв.), метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (41,0 мг, 56,3 мкмоль, 0,20 экв.) и K_3PO_4 (1,50 М, 500 мкл, 2,67 экв.) в ТГФ (2,0 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 60 °С в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [C18, 0,1% муравьиной кислоты в воде, 0-50% MeCN] с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 69%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,02 (с, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,16-7,11 (м, 1H), 4,56 (шд, *J* = 12,4 Гц, 2H), 4,39-4,36 (м, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,77-3,58 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,15-3,07 (м, 2H), 2,68-2,60 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,13-2,04 (м, 2H), 1,99-1,93 (м, 2H), 1,90-1,83 (м, 4H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 2H), 1,53 (с, 9H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 619,3.

[01158] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-метокси-3-метилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-метокси-3-метилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 162 мкмоль, 1,00 экв.) в MeCN (2,0 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1,0 мл). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 15 минут. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 7%-27%, 9 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (53,4 мг, выход 54%, 1,9 молекулы муравьиной кислоты). Почти белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,14 (с, 1H), 7,38 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,19 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,83-4,75 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,11-4,05 (м, 2H), 3,91 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,76-3,66 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,30-3,25(м, 2H), 2,41-2,37 (м, 3H), 2,36-2,31 (м, 2H), 2,30-2,15 (м, 4H), 2,14-1,96 (м, 6H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 519,2.

ПРИМЕР 314



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



[01159] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 281 мкмоль, 1,0 экв.), ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (188 мг, 367 мкмоль, 1,3 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М в воде, 563 мкл, 3,0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (20,5 мг, 28,1 мкмоль, 0,1 экв.) и дегазировали смесь, и перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли смесь EA (10 мл) и водой (5 мл), и экстрагировали EA (10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода

(муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (185 мг, выход 74%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 883,5.

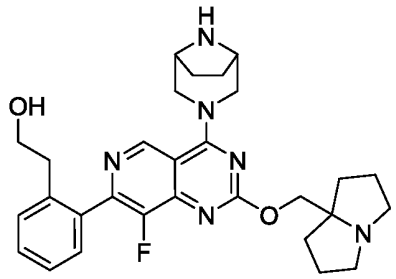
[01160] Стадия B. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (185 мг, 209 мкмоль, 1,0 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли CsF (318 мг, 2,09 ммоль, 10 экв.) и перемешивали смесь при 20 °C в течение 2 часов. После завершения фильтровали реакционную смесь и очищали фильтрат обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, выход 88%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 727,4.

[01161] Стадия C. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (130 мг, 179 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (26,0 мг, чистота 10%). Несколько раз дегазировали суспензию под вакуумом и продували H_2. Перемешивали смесь в атмосфере H_2 (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения фильтровали смесь и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 82%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 731,4.

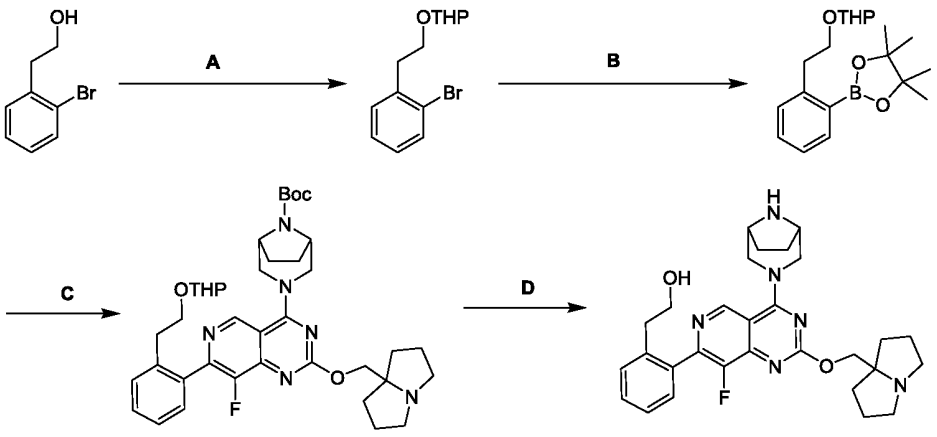
[01162] Стадия D. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (105 мг, 144 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 2 мл) при 0 °C и перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь при 20 °C с получением остатка. Доводили pH остатка до ~ 8 насыщенным

раствором $NaHCO_3$. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 13% - 33%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (47,65 мг, выход 51%). Почти белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,14 (с, 1H), 7,74 - 7,63 (м, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,86 - 4,74 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,06 (шд, *J* = 7,6 Гц, 2H), 4,00 - 3,84 (м, 2H), 3,78 - 3,64 (м, 2H), 3,30 - 3,25 (м, 2H), 2,56 - 2,42 (м, 1H), 2,41 - 2,29 (м, 2H), 2,29 - 1,95 (м, 11H), 0,79 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 587,4.

ПРИМЕР 315



2-(2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)этанол



[01163] Стадия A. 2-(2-Бромфенэтокси)тетрагидро-2H-пиран. К раствору 2-(2-бромфенил)этанола (2 г, 9,95 ммоль, 1 экв.), TsOH•H_2O (94,6 мг, 497 мкмоль, 0,05 экв.) в дихлорметане (40 мл) по каплям добавляли DHP (1,26 г, 14,9 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 15 °C в течение 2 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (30 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл).

Отделяли дихлорметановый слой, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, выход 84%). Бесцветное маслянистое вещество; Rf= 0,71 (3:1, петролейный эфир/этилацетат); ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,54 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,32 - 7,29 (м, 1H), 7,24 (дт, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,08 (тд, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 4,62 (т, *J* = 3,2 Гц, 1H), 3,96 (дт, *J* = 7,2, 9,8 Гц, 1H), 3,85 - 3,70 (м, 1H), 3,66 (дт, *J* = 7,2, 9,8 Гц, 1H), 3,52 - 3,45 (м, 1H), 3,07 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,86 -1,62 (м, 3H), 1,57-1,49 (м, 3H).

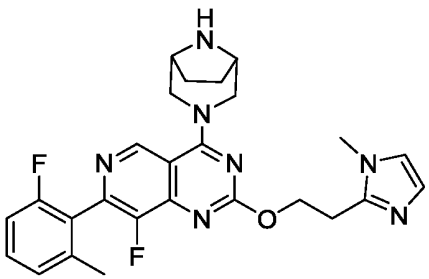
[01164] Стадия B. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 2-(2-бромфенэтокси)тетрагидро-2H-пирана (1 г, 3,51 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,34 г, 5,26 ммоль, 1,5 экв.) и AcOK (860 мг, 8,76 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане (25 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (154 мг, 210 мкмоль, 0,06 экв.). Перемешивали смесь при 105 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 1/9] с получением указанного в заголовке соединения (1 г, выход 85%). Черно-коричневая жидкость; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,82 - 7,75 (м, 1H), 7,38 - 7,34 (м, 1H), 7,27 - 7,23 (м, 1H), 7,22-7,19 (м, 1H), 4,63 - 4,59 (м, 1H), 4,00 - 3,87 (м, 1H), 3,78 - 3,72 (м, 1H), 3,67 - 3,57 (м, 1H), 3,48 - 3,41 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 2H), 1,84-1,60 (м, 3H), 1,55-1,44 (м, 3H), 1,35 (с, 12H).

[01165] Стадия C. (1R,5R)-трет-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 281 мкмоль, 1,0 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M в H_2O, 0,6 мл, 3,20 экв.) в ТГФ (2,4 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Добавляли метансульфонат бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (21 мг, 28,8 мкмоль, 0,1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан (150 мг, 451 мкмоль, 1,60 экв.). Перемешивали

смесь при 65 °C в течение 2,5 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл × 4). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 1/1] с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 65%). Светло-желтое пенистое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 703,4.

[01166] Стадия D. 2-(2-(4-((1R,5R)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)этанол. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг, 114 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (2 мл) по каплям добавляли HCl•диоксан (4 M, 4 мл, 140 экв.) при 10 °C. Перемешивали смесь при 10 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при 10 °C (без нагревания) с получением остатка. Растворяли остаток в MeOH (0,5 мл) и MeCN (1 мл). Доводили pH смеси до 7~8 с помощью 25% раствора $NH_3•H_2O$ (0,1 мл, растворенный в MeCN (3 мл)). Очищали смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 2%-22%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (13,3 мг, выход 19%, 1,8 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,14 (с, 1H), 7,49 - 7,39 (м, 4H), 4,79 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,90 (д, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,73 - 3,60 (м, 4H), 2,82 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,36 - 1,89 (м, 14H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 519,3.

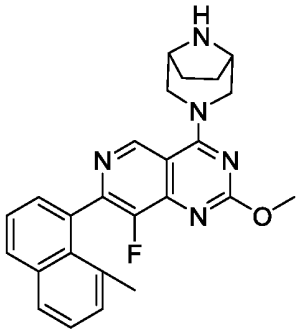
ПРИМЕР 316



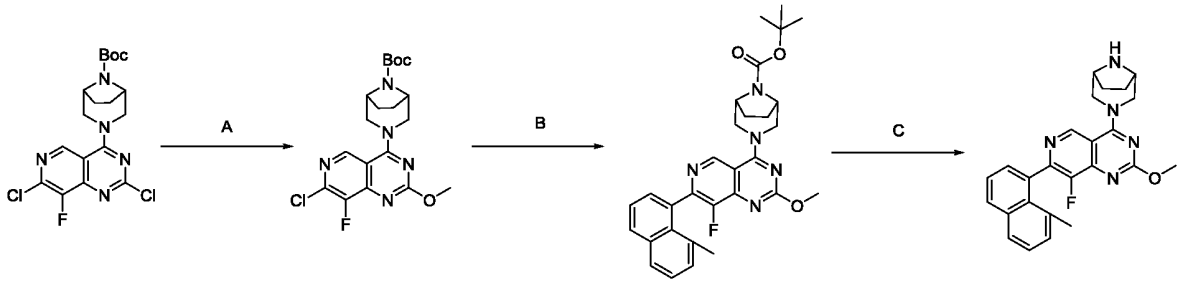
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-метилфенил)-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01167] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии H-I, используя (2-фтор-6-метилфенил)бороновую кислоту вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-метилфенил)-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (12 мг, 71%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 492,2 (M+H).

ПРИМЕР 317



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-метокси-7-(8-метилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин



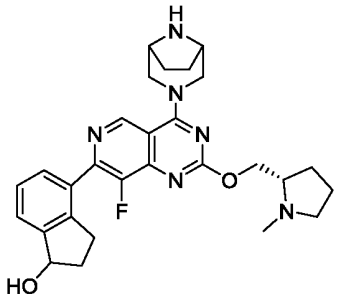
[01168] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,20 г, 0,47 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) при комнатной температуре добавляли NaOMe (0,20 мл, 0,47 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут разделяли смесь между насыщенным раствором NH_4Cl (75 мл) и EtOAc (30 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией элюируя 10-60% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-

(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,18 г, 90%) в виде белого порошка. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 424,1 (M+H).

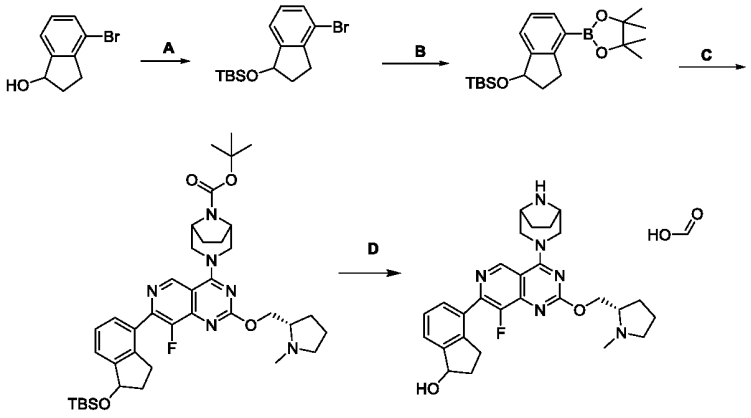
[01169] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-метокси-7-(8-метилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Раствор 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,17 г, 0,62 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,18 г, 0,42 ммоль) и 2 М K_2CO_3 в воде (0,65 мл, 1,3 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (48 мг, 0,042 ммоль) в диоксане (4 мл) продували аргоном и нагревали при 85 °C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (50 мг) и $Pd(PPh_3)_4$ (15 мг) и нагревали реакционную смесь до 85 °C в течение 3 часов. Разбавляли смесь водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией, элюируя 0-35% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-метокси-7-(8-метилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (44 мг, 20%) в виде желтого пенистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 530,2 (M+H).

[01170] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-метокси-7-(8-метилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К охлажденному до 0 °C раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-метокси-7-(8-метилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (44 мг, 0,084 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (0,15 мл, 1,7 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4,5 часа. Полученный раствор выливали в смесь насыщенного раствора бикарбоната (20 мл) и EtOAc (15 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2x15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната (15 мл), насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией, элюируя 0-20% MeOH/ДХМ, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-метокси-7-(8-метилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (33 мг, 90%) в виде желтого пенистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 430,2 (M+H).

ПРИМЕР 318



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол



[01171] Стадия A. ((4-Бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан. К раствору 4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (1,0 г, 4,7 ммоль) и имидазола (0,42 г, 6,1 ммоль) в ДМФА (12 мл) в атмосфере N_2 добавляли TBS-Cl (0,85 г, 5,6 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили смесь этилацетатом (30 мл), промывали водой (20 мл × 2), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали досуха. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-20%), с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 95%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$): δ 7,38 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,09 (т, *J* = 7,8 Гц, 1 H), 5,30 (м, 1H), 3,13 (м, 1 H), 2,74 (м, 1 H), 2,44 (м, 1 H), 1,93 (м, 1 H), 0,93 (с, 9H), 0,17 (с, 3H), 0,15 (с, 3H).

[01172] Стадия B. трет-Бутилдиметил-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)силан. К раствору ((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (0,28 г, 0,86 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -70 °C

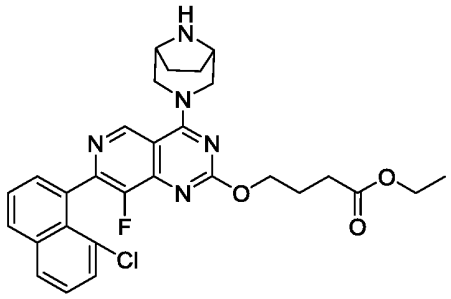
добавляли н-бутиллитий (0,51 мл, 1,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при -70 °C в течение 0,5 часа, затем добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,26 мл, 1,3 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, гасили раствором NH_4Cl (насыщ.) и экстрагировали этилацетатом. Органический раствор сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-30%), с получением указанного в заголовке соединения (0,23 г, 72%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$): δ 7,67 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,39 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1 H), 5,30-5,16 (м, 1H), 3,32-3,20 (м, 1H), 2=3,00-2,72 (м, 1H), 2,48-2,32 (м, 1H), 1,96-1,80 (м, 1H), 1,32 (с, 12 H), 0,94 (с, 9H), 0,16 (с, 3H), 0,14 (с, 3H).

[01173] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу с мешалкой добавляли трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (синтезировали в соответствии с примером 3, стадии A-G, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола) (50 мг, 0,10 ммоль), трет-бутилдиметил-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)силан (55 мг, 0,15 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (11 мг, 0,010 ммоль). Колбу продували N_2 и закрывали резиновой пробкой. В колбу добавляли Na_2CO_3 (2,0 М, 0,15 мл, 0,30 ммоль) и диоксан (1 мл) в атмосфере N_2. Нагревали смесь при 100 °C в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный экстракт промывали водой, промывали насыщенным солевым раствором и сушили (Na_2SO_4). Концентрировали раствор с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 719,3 (M+H).

[01174] Стадия D. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-олформиат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (17 мг, 0,024 ммоль) в

ДХМ (1,2 мл) добавляли ТФК (0,3 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха. Остаток растворяли в диоксане (1 мл) и обрабатывали гидроксидом аммония (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 15 минут. Концентрировали смесь досуха и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% муравьиной кислоты). Объединяли требуемые фракции и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке продукта (10 мг, 84%) в форме бис-соли муравьиной кислоты. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 505,3 (M+H).

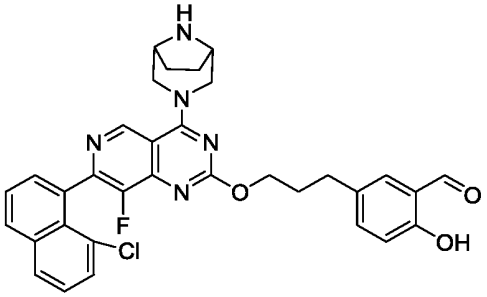
ПРИМЕР 319



Этил-4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)бутаноат

[01175] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H и I, используя этил-4-гидроксибутаноат вместо (S)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H, с получением указанного в заголовке продукта (2,2 мг, 14%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 550,2 (M+H).

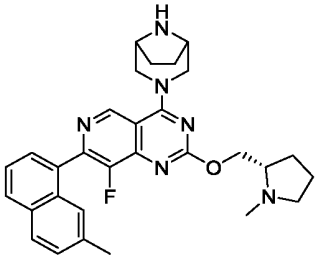
ПРИМЕР 320



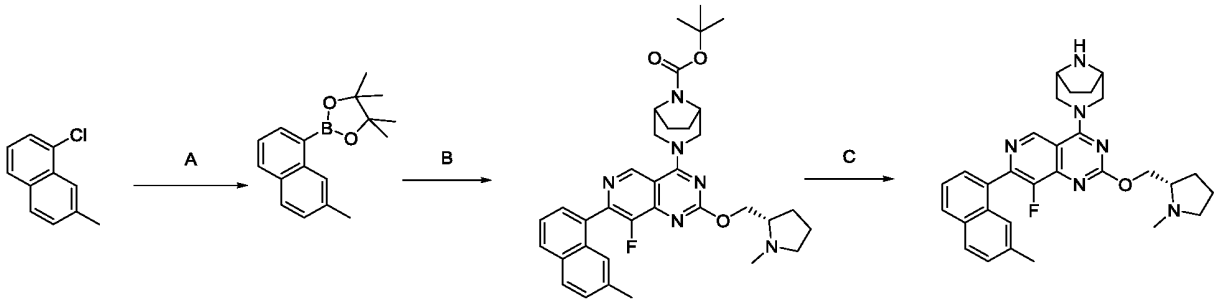
5-(3-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)пропил)-2-гидроксибензальдегид

[01176] Синтезировали в соответствии с примером 62, используя 2-гидрокси-5-(3-гидроксипропил)бензальдегид вместо 2-гидрокси-5-(2-гидроксиэтил)-бензальдегида, с получением указанного в заголовке продукта (4,6 мг, 15%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 598,2 (M+H).

ПРИМЕР 321



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(7-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

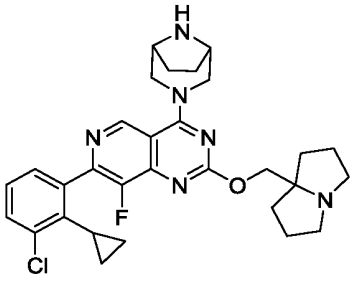


[01177] Стадия A. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(7-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан. В колбу, содержащую $Pd_2(dba)_3$ (23 мг, 0,025 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (31 мг, 0,076 ммоль), в атмосфере N_2 добавляли толуол (0,50 мл). Перемешивали смесь в атмосфере N_2 в течение 3 минут и добавляли раствор 1-хлор-7-метилнафталина (89 мг, 0,50 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0,21 г, 0,81 ммоль) в толуоле (1 мл). Закрывали колбу крышкой и нагревали при 110 °C в течение 20 часов. Охлаждали смесь, гасили смесью этилацетат/гексаны и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-20%), с получением указанного в заголовке соединения (94 мг, 70%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 8,50 (с, 1 H), 8,03 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,30 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,43 (с, 12H).

[01178] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (синтезировали в соответствии с примером 3, стадии A-G, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола) (30 мг, 0,059 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(7-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (24 мг, 0,089 ммоль), Na_2CO_3 (2,0 M, 0,90 мл, 0,18 ммоль) и диоксана (2 мл) в колбе в атмосфере N_2 добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (14 мг, 0,012 ммоль). Продували смесь N_2 и нагревали при 95 °C в течение 20 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли, подщелачивали и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 613,4 (M+H).

[01179] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(7-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (19 мг, 0,031 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,5 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха. Нейтрализовали остаток с помощью $NH_3.H_2O$ и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-90% CH_3CN/H_2O в 0,2% $NH_4.HCO_3$). Объединяли требуемые фракции и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 94 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 513,3 (M+H).

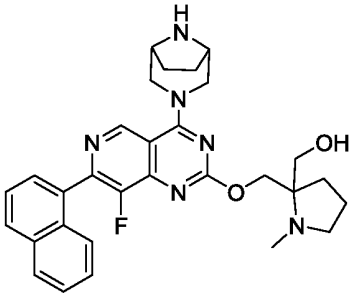
ПРИМЕР 322



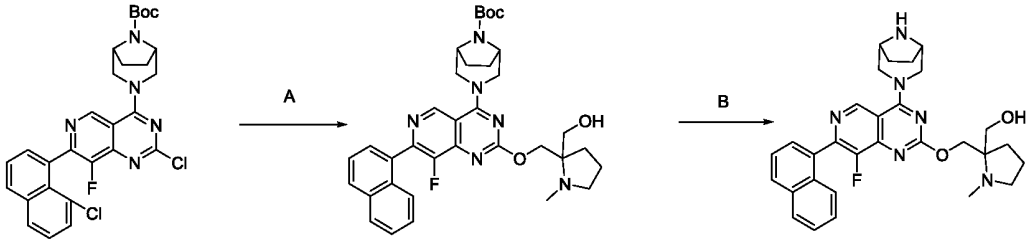
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01180] Синтезировали в соответствии с примером 196, используя 2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-4-бороновой кислоты на стадии B, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (3,8 мг, 21%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 549,3 (M+H).

ПРИМЕР 323



(2-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-ил)метанол

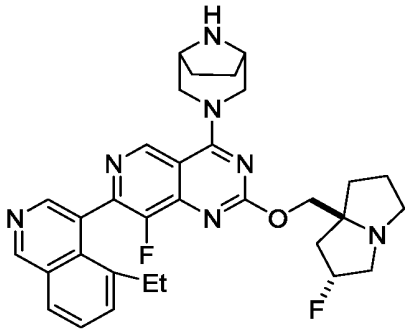


[01181] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-(гидроксиметил)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

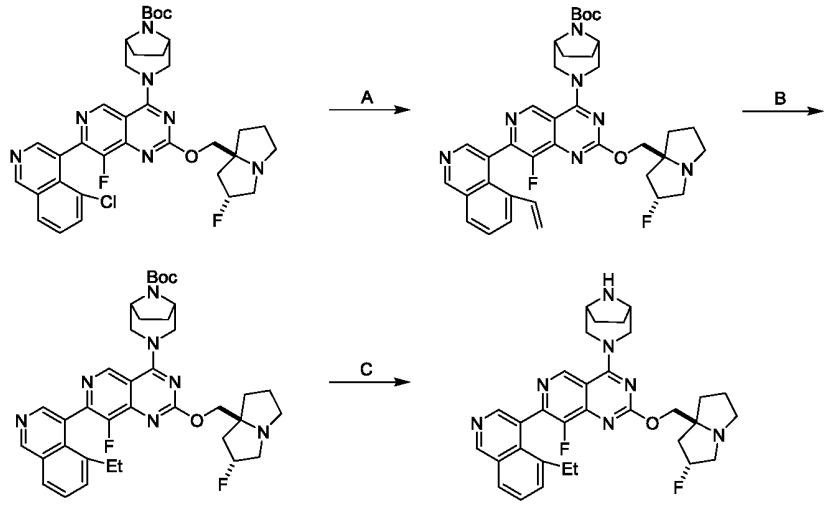
диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: К перемешанному раствору гидрохлорида (1-метилпирролидин-2,2-диил)диметанола (0,25 г, 1,4 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,17 г, 0,308 ммоль) и BINAP (38 мг, 0,061 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (300 мг, 0,93 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Продували реакционную смесь аргоном в течение пяти минут. Добавляли ацетат палладия (II) (7 мг, 0,03 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 110 °C в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, добавляли воду и два раза экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток на силикагелевой колонке (от 0 до 100% MeOH/ДХМ) с получением неочищенного продукта (37 мг, 19%).

[01182] Стадия B. (2-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-ил)метанол, бис(2,2,2-трифторацетат): Синтезировали в соответствии с примером 2, стадия I, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-(гидроксиметил)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением указанного в заголовке продукта (1,1 мг, 3%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 529,3 (M+H).

ПРИМЕР 324



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-этилизохинолин-4-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)



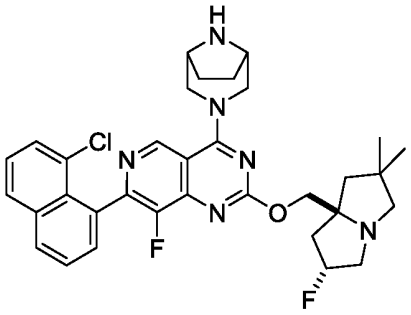
[01183] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-винилизохинолин-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс): Трет-бутил-3-(7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) (синтезировали в соответствии с примером 203, стадия A, 65 мг, 0,096 ммоль), винилтрифторборат калия (39 мг, 0,290 ммоль), CsF (66 мг, 0,430 ммоль), и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (11 мг, 0,010 ммоль) суспендировали в смеси 1,4-диоксана (4 мл) и воды (0,7 мл). После дегазирования аргоном нагревали закрытую колбу до 95 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, конденсировали фильтрат и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (5-95% MeCN/H_2O + 0,1% ТФК за 15 минут). Требуемые фракции разделяли между ДХМ и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Отделяли органический слой, сушили над $MgSO_4$ и конденсировали с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-винилизохинолин-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (26 мг, 41%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 670,3 (M+H).

[01184] Стадия B. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-этилизохинолин-4-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс): Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-винилизохинолин-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) (26 мг, 0,039 ммоль) растворяли в этаноле (1 мл). Дегазировали раствор аргоном и добавляли 10% Pd(OH)2/C (10 мг, 0,007 ммоль), и продували колбу водородом. Перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода в течение 1 часа, фильтровали смесь через целит и конденсировали фильтрат с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-этилизохинолин-4-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (26 мг, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 672,3 (M+H).

[01185] Стадия C. 4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-этилизохинолин-4-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, дигидрохлорид (рацемический, транс): Синтезировали в соответствии с примером 229, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-этилизохинолин-4-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением дигидрохлорида 4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-этилизохинолин-4-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (5 мг, 24%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 572,3 (M+H).

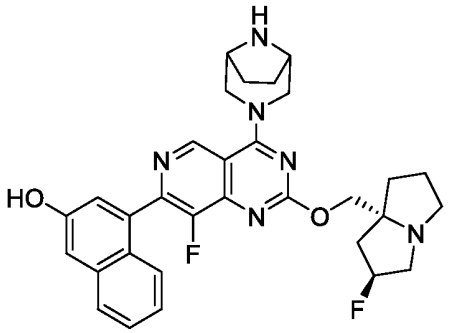
ПРИМЕР 325



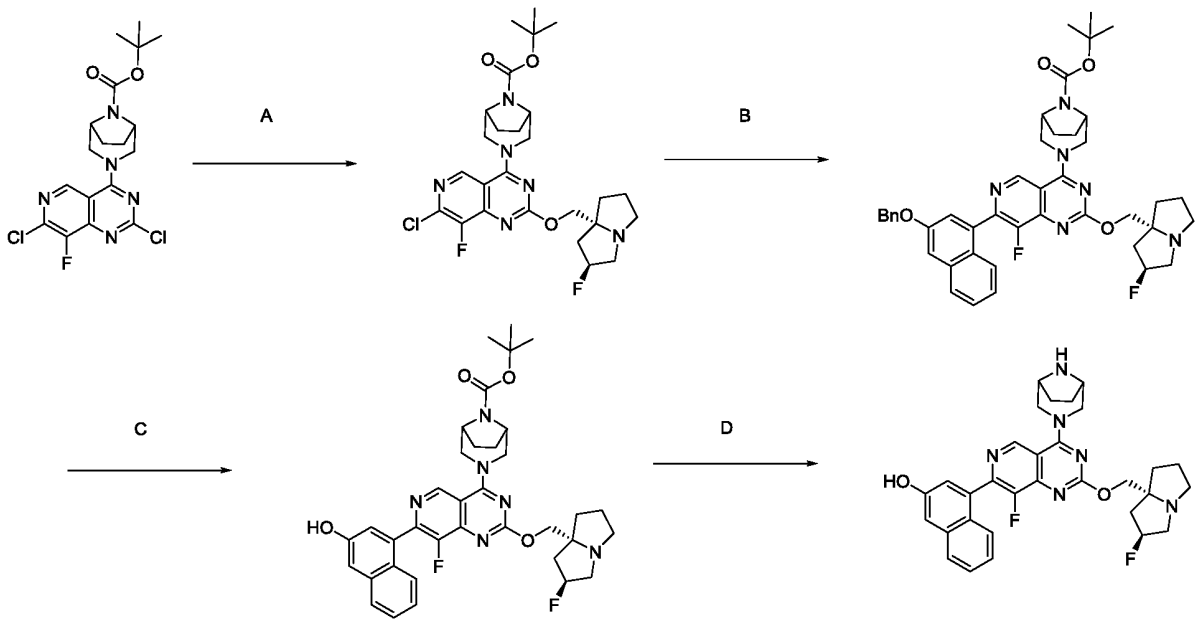
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((6-фтор-2,2-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01186] Синтезировали в соответствии с примером 219, стадии E и F, используя гидрохлорид ((6S,7aR)-6-фтор-2,2 диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (транс, рацемат) вместо (2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (транс, рацемат), с получением бис-гидрохлоридной соли 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((6-фтор-2,2-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (25 мг, 0,037 ммоль, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 605,2 (M+H).

ПРИМЕР 326



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



[01187] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,10 г, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) обрабатывали ((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанолом (74 мг, 0,47 ммоль) и карбонатом цезия (0,23 г, 0,70 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при 95 °C в течение ночи. Разбавляли смесь водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией, элюируя 10-100% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (67 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 551,2 (M+H).

[01188] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (67 мг, 0,122 ммоль), 2-(3-

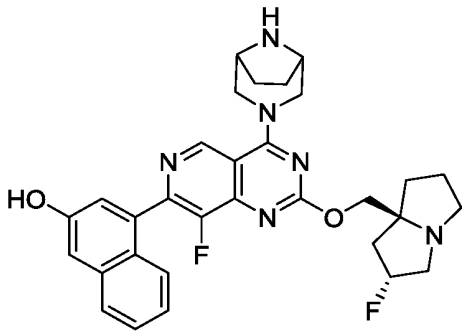
(бензилокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,13 г, 0,37 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (3,2 мг, 0,012 ммоль) и K_2CO_3 (0,19 мл, 0,36 ммоль) объединяли в диоксане (1,5 мл) и продували аргоном. Нагревали смесь до 100 °C в закрытой пробирке в течение ночи. Охлажденную смесь разделяли между водой (30 мл) и EtOAc (20 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (2x15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией, элюируя 50-100% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (72 мг, 79%) в виде оранжевого пенистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 749,3 (M+H).

[01189] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Перемешанную смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (72 мг, 0,097 ммоль) и палладия на углероде, 5%, тип Degussa (40 мг, 0,38 ммоль) в метаноле (0,5 мл) дегазировали и перемешивали в атмосфере H_2 в течение 5 часов. Добавляли дополнительное количество палладия на углероде, 5%, тип Degussa (40 мг, 0,38 ммоль) и ТГФ (0,5 мл) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере H_2 в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь через целит и промывали целит MeOH. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 5-95% смесью MeCN/вода, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (19 мг, 30%) в виде желтых хлопьев. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 659,3 (M+H).

[01190] Стадия D. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол, дигидрохлорид. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,19 г,

0,029 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксанах (0,5 мл, 2,00 ммоль). Через 1 час в реакционную смесь добавляли дополнительное количество HCl (100 мкл). После перемешивания в течение 90 минут при комнатной температуре концентрировали реакционную смесь в вакууме. Твердое вещество растирали с эфиром и фильтровали с получением дигидрохлорида 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (10 мг, 58%) в виде желтого порошка. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 559,2 (M+H).

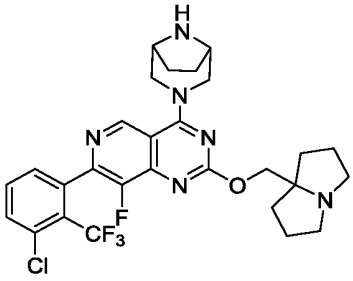
ПРИМЕР 327



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[01191] Синтезировали в соответствии с примером 326, стадии A-D, используя ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол вместо ((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (рацемический, транс) на стадии A, с получением дигидрохлорида 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (18 мг, 69%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 559,3 (M+H).

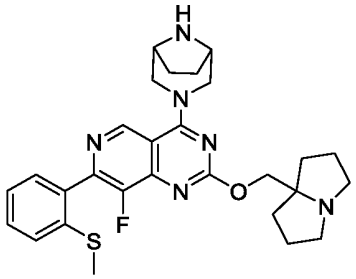
ПРИМЕР 328



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01192] Синтезировали в соответствии с примером 196, используя 2-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-4-бороновой кислоты на стадии B, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (12 мг, 68%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 577,2 (M+H).

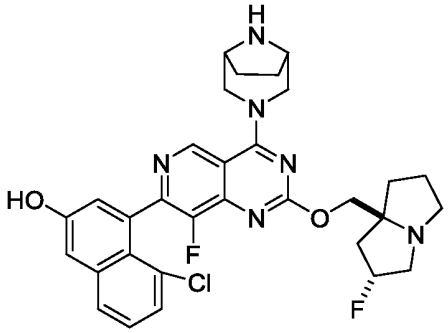
ПРИМЕР 329



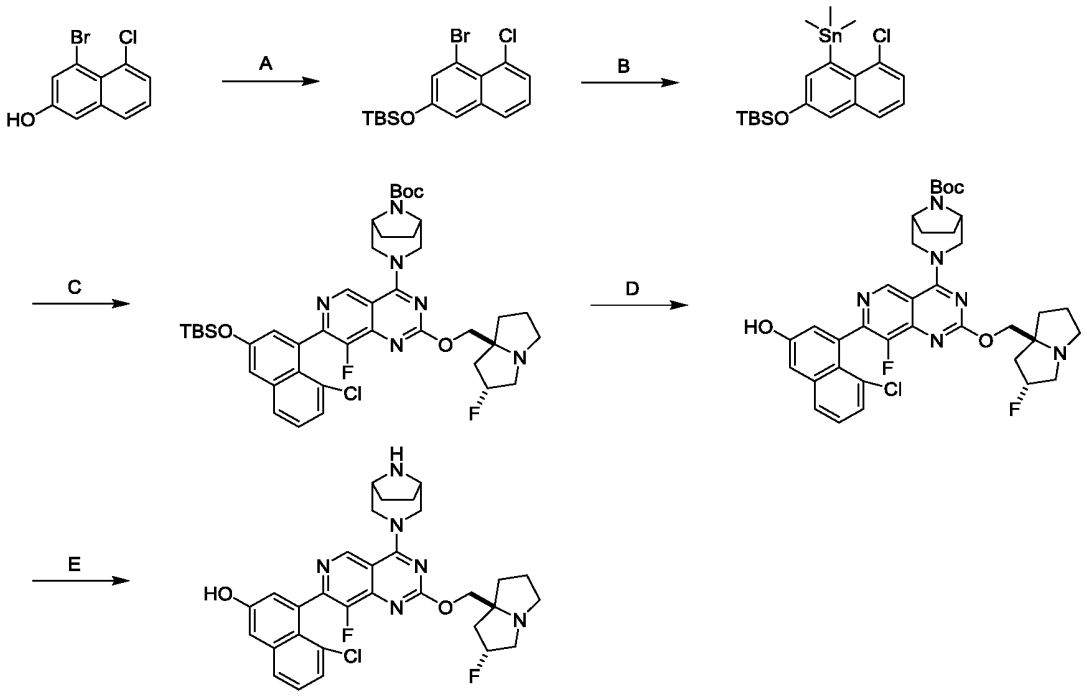
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-(метилтио)фенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01193] Синтезировали в соответствии с примером 196, используя 2-(метилтио)фенилбороновую кислоту вместо 2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-4-бороновой кислоты на стадии B, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-(метилтио)фенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (22 мг, 24%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 521,3 (M+H).

ПРИМЕР 330



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол (рацемический, транс)



[01194] Стадия A. ((4-Бром-5-хлорнафталин-2-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан. Имидазол (271 мг, 3,98 ммоль) и трет-бутилдиметилхлорсилан (0,24 г, 1,6 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-5-хлорнафталин-2-ола (синтезировали в соответствии с примером 36, стадии A-C, 0,41 г, 1,6 ммоль) в ДХМ (10 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут и гасили водой. Отделяли органический слой и промывали 1 н. водным раствором HCl и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и конденсировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (колонка RediSep Gold 24 г, 0-5% смесь EtOAc/гексаны) с получением ((4-бром-5-хлорнафталин-2-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (0,48 г, 82%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,60 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,54 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,48 (дд, *J* = 1,2, 7,5 Гц, 1H), 7,28 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,15 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,01 (с, 9H), 0,26 (с, 6H).

[01195] Стадия B. Трет-бутил-((5-хлор-4-(триметилстаннил)нафталин-2-ил)окси)диметилсилан. ((4-Бром-5-хлорнафталин-2-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан (0,48 г, 1,3 ммоль) и гексаметилдиолово (1,4 мл, 6,5 ммоль) растворяли в толуоле (8 мл). Дегазировали смесь и продували аргоном, добавляли тетракис(трифенилфосфин)Pd (0)

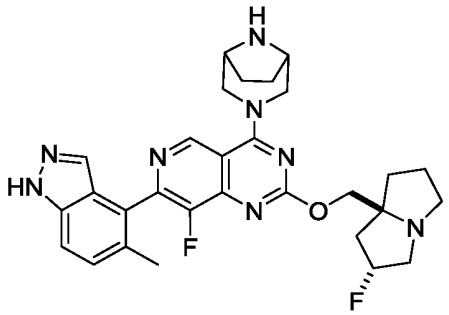
(0,15 г, 0,13 ммоль) и дегазировали смесь, и продували аргоном. Реакционную смесь закрывали и нагревали до 110 °C в течение 16 часов. Охлажденную смесь фильтровали через целит и конденсировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (колонка RediSep Gold 40 г, 0-5% смесь EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил-((5-хлор-4-(триметилстаннил)нафталин-2-ил)окси)диметилсилана (0,50 мг, 84%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,62 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,45-7,43 (м, 2H), 7,29 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 1,03 (с, 9H), 0,48-0,34 (м, 9H), 0,26 (с, 6H).

[01196] Стадия C. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 33, стадия B, используя трет-бутил((5-хлор-4-(триметилстаннил)нафталин-2-ил)окси)диметилсилан вместо 5-хлор-4-(триметилстаннил)изохинолина, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (26 мг, 35%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 808,3 (M+H).

[01197] Стадия D. Трет-бутил-3-(7-(8-хлор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) (20 мг, 0,025 ммоль) растворяли в ТГФ (1,5 мл). Добавляли 1 н. раствор фторида тетра-н-бутиламмония (0,12 мл, 0,12 ммоль) в ТГФ и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Гасили реакцию водой и 3 раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и конденсировали. Очищали флэш-хроматографией (колонка RediSep Gold 4 г, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил-3-(7-(8-хлор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (9,0 мг, 52%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 693,3 (M+H).

[01198] Стадия E. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 229, стадия B, используя трет-бутил-3-(7-(8-хлор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением указанного в заголовке соединения (4,0 мг, 46%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 593,2 (M+H).

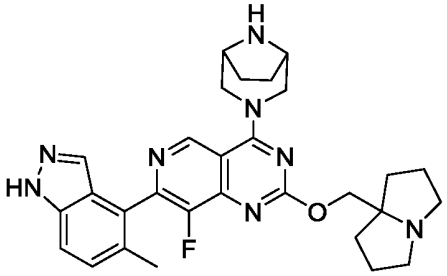
ПРИМЕР 331



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01199] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (рацемический, транс) вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и (5-метил-1H-индазол-4-ил)бороновую кислоту вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (27 мг, 68%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 547,3 (M+H).

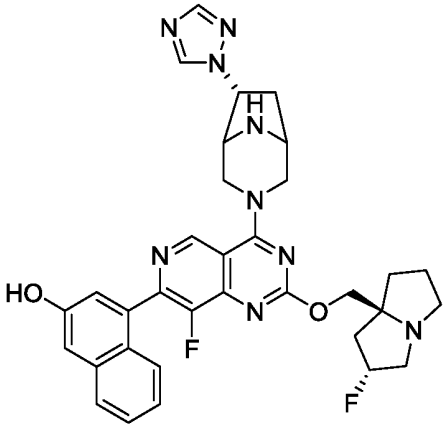
ПРИМЕР 332



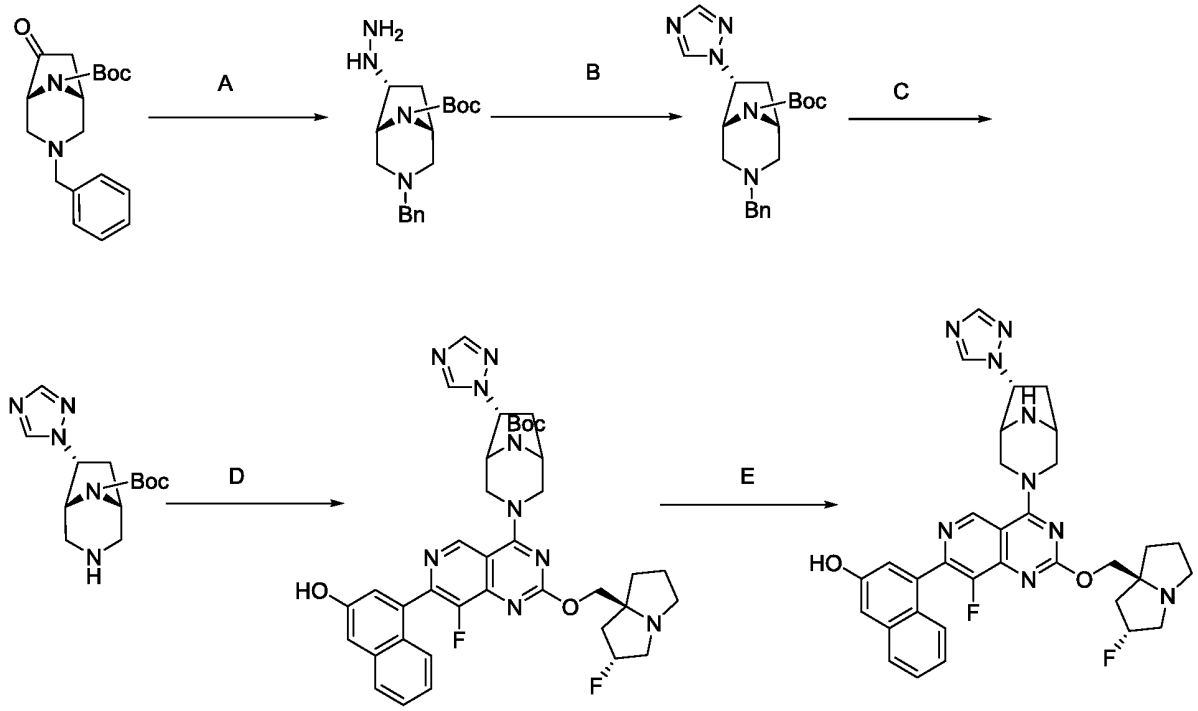
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01200] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и (5-метил-1H-индазол-4-ил)бороновую кислоту вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (14 мг, 45%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 529,3 (M+H).

ПРИМЕР 333



4-(4-((6R)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол (рацемический, транс)



[01201] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5R,6R)-3-бензил-6-гидразинил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Перемешанную смесь трет-бутил-(1R,5R)-3-бензил-6-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,10 г, 0,32 ммоль) и 1 М раствора гидразина в ТГФ (3 мл) в атмосфере N_2 доводили до кипения с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь выпаривали в потоке N_2 и сушили под высоким вакуумом в течение ночи. Растворяли остаток в ТГФ (2 мл) и охлаждали на бане с соленым льдом. По каплям добавляли 1 М раствор борана в ТГФ (0,32 мл, 0,32 ммоль). Нагревали раствор до кипения в обратным холодильником в течение 1 часа, выпаривали ТГФ в атмосфере N_2 и добавляли толуол (2 мл). Нагревали реакционную смесь до 90 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2, охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и хроматографировали на силикагеле, используя смесь от 2 до 20% MeOH/ДХМ, с получением требуемого продукта в виде бесцветного твердого вещества (47 мг, 28%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 333,3 (M+H).

[01202] Стадия B. Трет-бутил-(1R,5R)-3-бензил-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Перемешанный раствор неочищенного трет-бутил-(1R,5R)-3-бензил-6-гидразинил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (47 мг, 0,085 ммоль) в абсолютном этаноле (0,2 мл) в атмосфере N_2 охлаждали до -78 °C и по каплям добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (21 мкл, 0,085 ммоль).

Нагревали раствор до комнатной температуре и добавляли сразу весь 1,3,5-триазин (14 мг, 0,17 ммоль). Нагревали реакционную смесь до кипения с обратным холодильником в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в потоке N_2 и разделяли между EtOAc (20 мл) и 0,5 M $NaHCO_3$ (10 мл). Промывали органический слой насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2CO_3, выпаривали в вакууме и хроматографировали на силикагеле, используя смесь от 20 до 100% EtOAc/гексан, с получением требуемого продукта в виде бесцветного вязкого маслянистого вещества (15 мг, 43%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 370,3 (M+H).

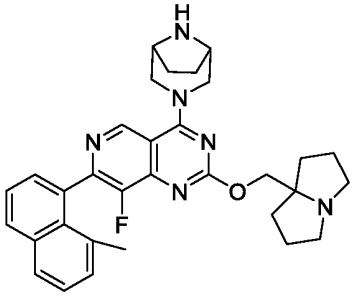
[01203] Стадия C. Трет-бутил-(1R,5R,6R)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Синтезировали в соответствии с примером 168, стадия D, используя трет-бутил-(1R,5R,6R)-3-бензил-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо 1-(2-(бензилокси)этил)-2-(фторметил)-1H-имидазола. Неочищенный продукт растворяли в МТБЭ (2 мл), фильтровали через ватный фильтр и выпаривали. Полученный материал использовали для следующей реакции без очистки. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 280,2 (M+H).

[01204] Стадия D. Трет-бутил-(6R)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 31, стадия F, используя трет-бутил-(1R,5R,6R)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-6-((триэтилсилил)окси)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и 8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол вместо (S)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола. Хроматографировали обращенно-фазовой хроматографией, C18, 5-95% MeCN-H_2O + 0,1% ТФК, с получением требуемого соединения в форме соли с ТФК (15 мг, 45%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 726,3 (M+H).

[01205] Стадия E. 4-(4-((6R)-6-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 3, стадия I, используя трет-бутил-(6R)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-

ил)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (4,5 мг, 41%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 626,4 (M+H).

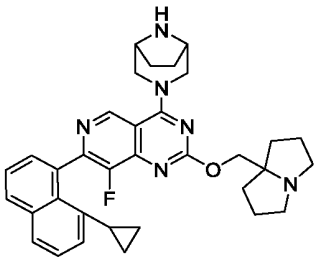
ПРИМЕР 334



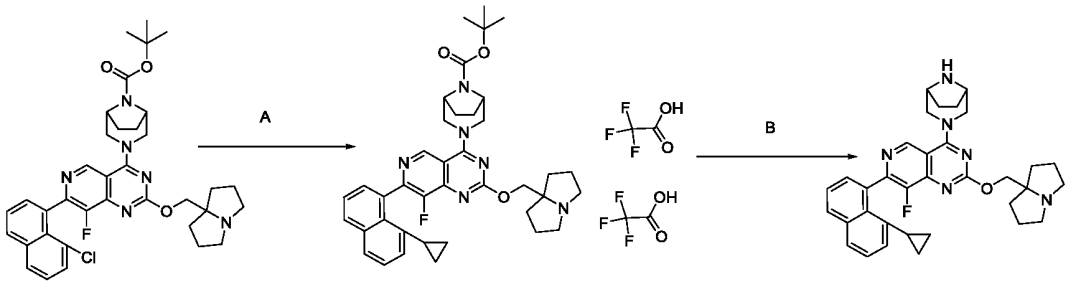
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01206] Синтезировали в соответствии с примером 196, используя 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-метилнафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо 2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-4-бороновой кислоты на стадии B, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (13 мг, 29%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 539,3 (M+H).

ПРИМЕР 335



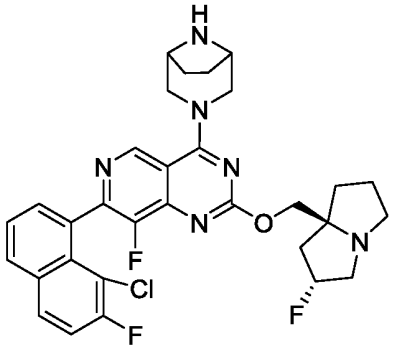
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-циклопропилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01207] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-циклопропилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, бис(2,2,2-трифторацетат). К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (синтезировали в соответствии с примером 241, стадия A, 33 мг, 0,050 ммоль), пинаколового эфира циклопропилбороновой кислоты (42 мг, 0,25 ммоль) и карбоната цезия (49 мг, 0,15 ммоль) в колбе добавляли ДМФА (0,50 мл) и воду (0,10 мл), затем добавляли бутилди-1-адамантилфосфин (7,2 мг, 0,020 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (2,2 мг, 0,010 ммоль) в атмосфере N_2. Закрывали колбу и нагревали при 100 °C в течение 15 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (4 мг, 5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 665,3 (M+H).

[01208] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-циклопропилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, трис(2,2,2-трифторацетат). К раствору бис(2,2,2-трифторацетата) трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-циклопропилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (4 мг, 0,002 ммоль) в ДХМ (0,4 мл) добавляли ТФК (0,2 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали. Очищали остаток препаративной C18 ВЭЖХ (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,5 мг, 28%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 565,2 (M+H).

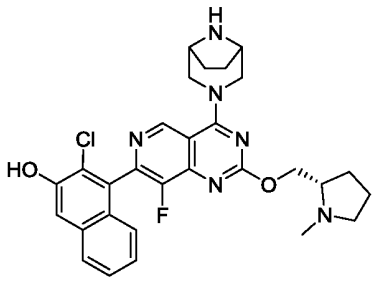
ПРИМЕР 336



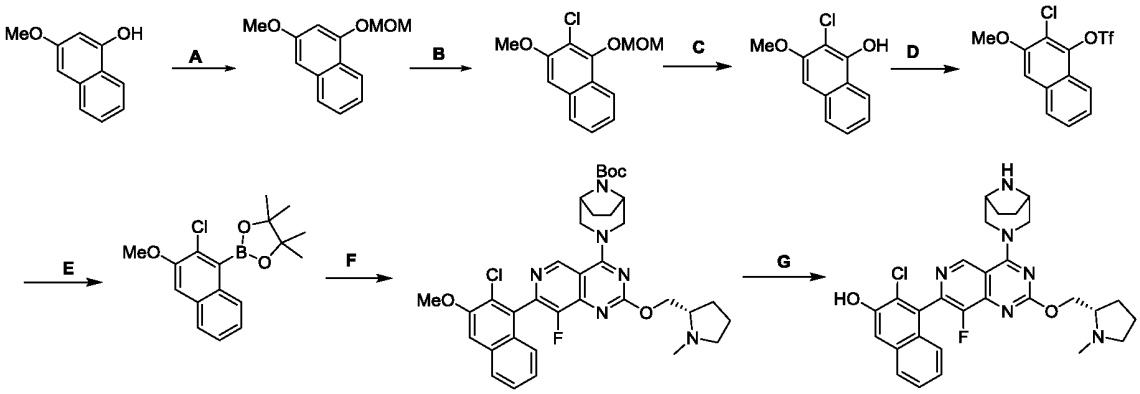
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01209] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадии C-H, используя 2-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (синтезировали в соответствии с примером 44, стадии A-C) вместо 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на стадии C и (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (рацемический, транс) вместо (S)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H, с последующим снятием защиты с использованием примера 391, стадии A с получением дигидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (11 мг, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 595,2 (M+H).

ПРИМЕР 337



4-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-3-хлорнафталин-2-ол



[01210] Стадия A. 3-Метокси-1-(метоксиметокси)нафталин. К раствору 3-метоксинафталин-1-ола (0,52 г, 3,0 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 0 °C добавляли NaH (60%, 0,14 г, 3,6 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 10 минут, затем по каплям добавляли MOM-Cl (0,25 мл, 3,3 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа и нагревали до комнатной температуры. Гасили смесь водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-10%), с получением указанного в заголовке соединения (0,42 г, 64%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 219,2 (M+H).

[01211] Стадия B. 2-Хлор-3-метокси-1-(метоксиметокси)нафталин. К раствору 3-метокси-1-(метоксиметокси)нафталина (0,10 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0 °C добавляли n-Buli (2,5 M в гексанах, 0,38 мл, 0,95 ммоль). Перемешивали раствор при 0 °C в течение 1 часа, затем добавляли гексахлорэтан (0,22 г, 0,95 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 0 °C в течение 30 минут и нагревали до комнатной температуры. Разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали этилацетатом. Сушили экстракт (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-10%), с получением указанного в заголовке соединения (98 мг, 81%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 253,1 (M+H).

[01212] Стадия C. 2-Хлор-3-метоксинафталин-1-ол. К раствору 2-хлор-3-метокси-1-(метоксиметокси)нафталина (90 мг, 0,36 ммоль) в метаноле (1,2 мл) добавляли HCl (6,0 M, 0,24 мл, 1,44 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 2 часов и нагревали при 50 °C в течение 2 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным солевым

раствором. Полученный раствор сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (70 мг, 94%) в виде розоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 8,13 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,68 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,00 (с, 3H).

[01213] Стадия D. 2-Хлор-3-метоксинафталин-1-илтрифторметансульфонат. К раствору 2-хлор-3-метоксинафталин-1-ола (70 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 0 °C добавляли Et_3N (61 мкл, 0,44 ммоль), затем Tf_2O (74 мкл, 0,44 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 15 минут и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-10%), с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г, 97%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,99 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 4,10 (с, 3H).

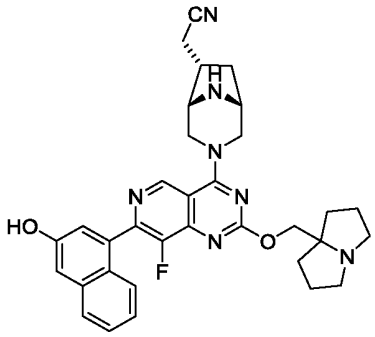
[01214] Стадия E. 2-(2-Хлор-3-метоксинафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. В колбу, содержащую смесь 2-хлор-3-метоксинафталин-1-илтрифторметансульфоната (0,10 мг, 0,29 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0,15 мг, 0,59 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (21 мг, 0,029 ммоль) и KOAc (58 мг, 0,59 ммоль), в атмосфере N_2 добавляли 1,4-диоксан (2 мл). Закрывали колбу и нагревали смесь при 90 °C в течение 18 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и добавляли $PdCl_2$(dppf) (21 мг, 0,029 ммоль), KOAc (58 мг, 0,59 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,15 мг, 0,59 ммоль) в атмосфере N_2. Нагревали смесь при 90 °C в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и экстрагировали этилацетатом. Концентрировали фильтрат и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-10%), с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 86%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,78 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,26 (с, 12H).

[01215] Стадия F. трет-Бутил-3-(7-(2-хлор-3-метоксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу, содержащую 2-(2-хлор-3-метоксинафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (32 мг, 0,10 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (синтезировали в

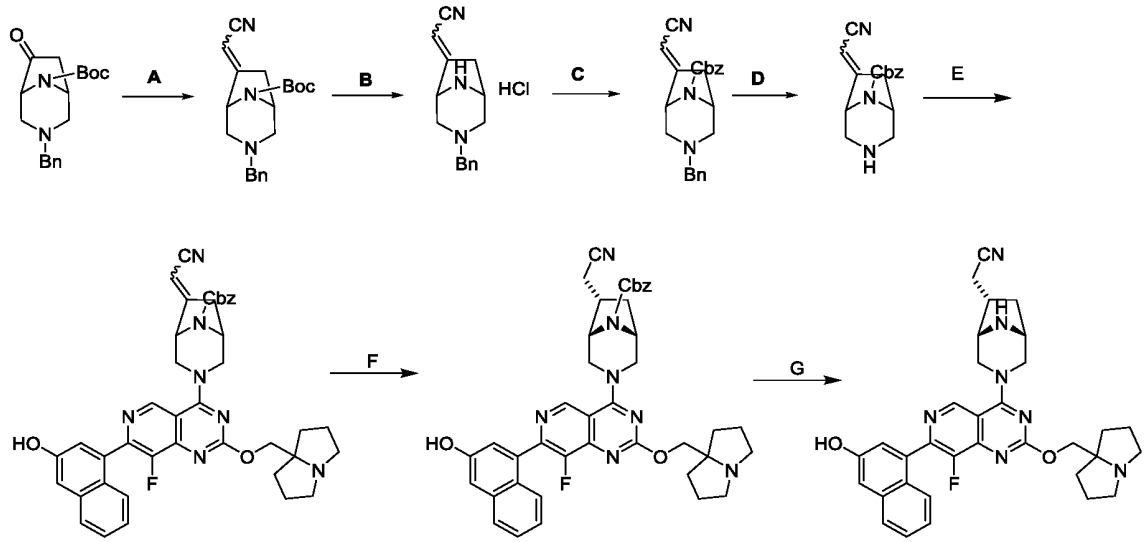
соответствии с примером 3, стадии A-G, используя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола, 17 мг, 0,034 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (1,5 мг, 0,0067 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (5,5 мг, 0,013 ммоль), в атмосфере N_2 добавляли CH_3CN (0,5 мл), затем K_2CO_3 (2,0 М, 40 мкл, 0,080 ммоль). Закрывали колбу и нагревали при 80 °C в течение 2,5 часа. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, промывали насыщенным солевым раствором и сушили (Na_2SO_4). Концентрировали раствор с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 663,3 (M+H).

[01216] Стадия G. 4-(4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-3-хлорнафталин-2-ол, трис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-хлор-3-метоксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (10 мг, 0,0151 ммоль) в ДХМ (0,50 мл) при 0 °C по каплям добавляли раствор BCl3 (1,0 М в ДХМ, 75 мкл, 0,075 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 15 минут и при комнатной температуре в течение 1 часа. Охлаждали смесь до 0 °C и добавляли BBr_3 (1,0 М в ДХМ, 0,1 мл, 0,10 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли дополнительное количество BBr_3 (1,0 М в ДХМ, 0,1 мл, 0,10 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию раствором Na_2CO_3 (2,0 М, 0,5 мл, 1,0 ммоль). Концентрировали смесь досуха и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 39%) в форме соли с ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 549,2 (M+H).

ПРИМЕР 338



2-((1R,5S,6S)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)ацетонитрил



[01217] Стадия A. трет-Бутил-3-бензил-6-(цианометилен)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К перемешанной суспензии иодида (цианометил)триметилфосфания (0,41 мг, 1,7 ммоль) в тетрагидрофуране (11 мл) в атмосфере N_2 одной порцией добавляли NaH (60%, 70 мг, 1,8 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К полученной смеси добавляли трет-бутил-(1R,5R)-3-бензил-6-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,36 г, 1,1 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Гасили реакционную смесь раствором NH_4Cl (насыщ.) и экстрагировали этилацетатом. Сушили экстракт (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-30%), с получением указанного в заголовке соединения (0,38 г,

98%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 340,3 (M+H).

[01218] Стадия B. 2-(3-Бензил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илиден)ацетонитрил, гидрохлорид. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-бензил-6-(цианометилен)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,24 г, 0,71 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (7 мл) в колбе добавляли 1-хлорэтилхлороформиат (0,31 мл, 2,8 ммоль). Закрывали колбу и нагревали раствор при 80 °C в течение 8 часов. Охлаждали раствор и концентрировали досуха. Обрабатывали остаток MeOH (10 мл) при 50 °C в течение 2 часов и концентрировали досуха с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде черного твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 240,2 (M+H).

[01219] Стадия C. Бензил-3-бензил-6-(цианометилен)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К суспензии гидрохлорида 2-((1R,5S)-3-бензил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илиден)ацетонитрила в ДХМ (7,0 мл) при 0 °C добавляли Et_3N (0,29 мл, 2,1 ммоль), затем бензилхлорформиат (0,12 мл, 0,84 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-30%), с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, 66% за 2 стадии) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 374,2 (M+H).

[01220] Стадия D. Бензил-6-(цианометилен)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат, гидрохлорид. К раствору бензил-(1R,5S,E)-3-бензил-6-(цианометилен)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (98 мг, 0,26 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (3 мл) в колбе добавляли 1-хлорэтилхлороформиат (0,11 мл, 1,0 ммоль). Закрывали колбу и нагревали смесь при 80 °C в течение 2 дней и при 90 °C в течение 18 часов. Охлаждали смесь, концентрировали досуха и гасили метанолом (2 мл). Нагревали раствор при 50 °C в течение 2 часов и концентрировали досуха. Растирали остаток с гексанами и сушили с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 284,2 (M+H).

[01221] Стадия E. Бензил-6-(цианометилен)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси 8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (25 мг, 0,056 ммоль), гидрохлорида бензил-6-(цианометилен)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-

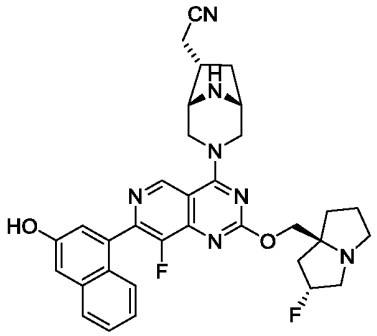
карбоксилата (38 мг, 0,12 ммоль), гексафторфосфата (V) 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония (64 мг, 0,17 ммоль) в колбе добавляли DMA (1 мл), затем DIPEA (68 мкл, 0,39 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа и нагревали при 60 °C в течение 10 минут. Охлаждали раствор до комнатной температуры и гасили двумя каплями $NH_3.H_2O$ (28%). Очищали смесь препаративной ВЭЖХ C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали для удаления CH_3CN. Оставшийся раствор подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали этилацетатом. Объединенный экстракт сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 712,3 (M+H).

[01222] Стадия F. Бензил-(1R,5S,6S)-6-(цианометил)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору бензил-(1R,5S,E)-6-(цианометилен)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (17 мг, 0,024 ммоль) в ТГФ (0,80 мл) при -20 °C по каплям добавляли L-Selectride (1,0 M в ТГФ, 72 мкл, 0,072 ммоль). Перемешивали раствор при -20 °C в течение 0,5 часа, гасили раствором NH_4Cl (насыщ., 0,2 мл) и нагревали до комнатной температуры. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали для удаления CH_3CN. Оставшийся раствор подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали ДХМ. Объединенный ДХМ экстракт сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 714,3 (M+H).

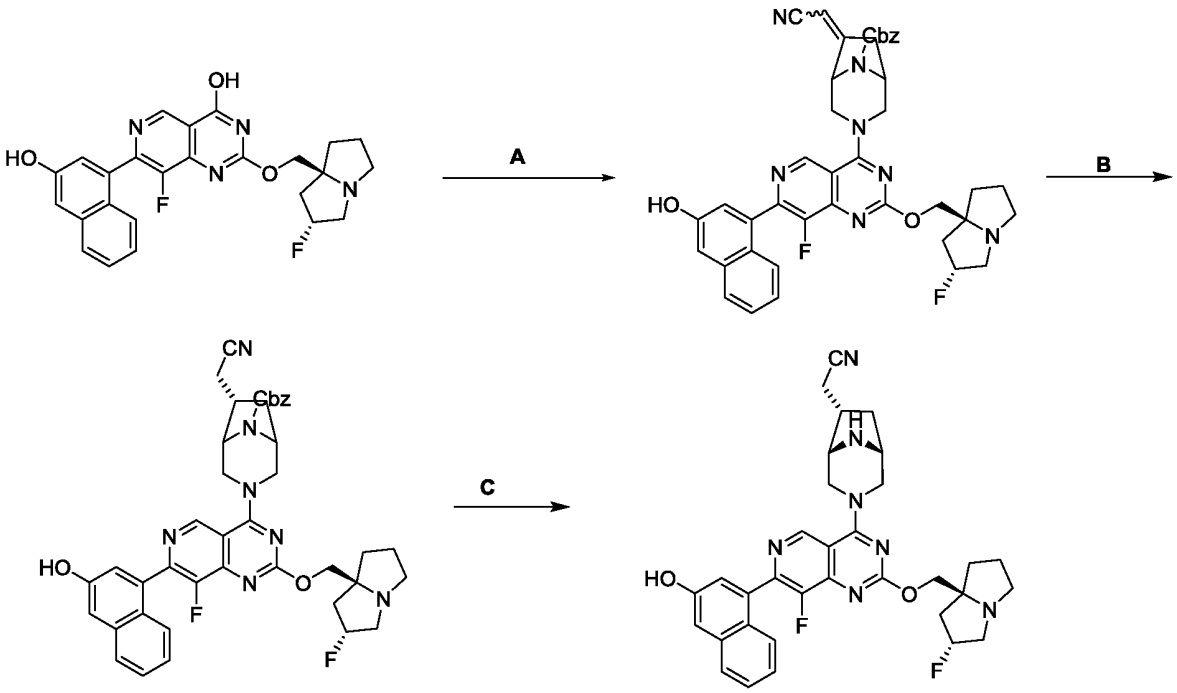
[01223] Стадия G. 2-((1R,5S,6S)-3-(8-Фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)ацетонитрил, тригидрохлорид. К раствору бензил-(1R,5S,6S)-6-(цианометил)-3-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (12 мг, 0,017 ммоль) в ДХМ (0,80 мл) при комнатной температуре добавляли BCl_3 (1,0 M в гексанах, 84 мкл, 0,084 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. К полученной

смеси добавляли дополнительное количество BCl_3 (1,0 М в гексанах, 0,10 мл, 0,10 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь досуха и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 67%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 580,3 (M+H).

ПРИМЕР 339



2-((1R,5S,6S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)ацетонитрил (рацемический, транс)



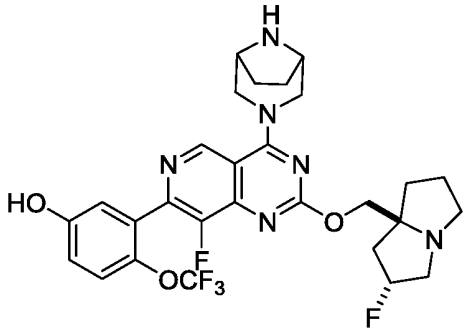
[01224] Стадия A. Бензил-6-(цианометилен)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). К раствору 8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (рацемический, транс) (25 мг, 0,054 ммоль) и гексафторфосфата (V) 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония (45 мг, 0,12 ммоль) в DMA (1 мл) добавляли DIPEA (47 мкл, 0,27 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 3 минут, затем добавляли гидрохлорид бензил-(1R,5S,Z)-6-(цианометилен)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (34 мг, 0,11 ммоль) в течение 2 минут. Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 5 минут и гасили двумя каплями $NH_3.H_2O$ (28%). Очищали смесь препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали. Нейтрализовали водный слой раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали этилацетатом. Объединенный экстракт сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества с большим содержанием примесей. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 730,2 (M+H).

[01225] Стадия B. Бензил-(6S)-6-(цианометил)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). К раствору бензил-(1R,5S,Z)-6-(цианометилен)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (25 мг, 0,034 ммоль) в ТГФ (1,1 мл) при -20 °C по каплям добавляли L-Selectride (1,0 M в ТГФ, 0,10 мл, 0,10 ммоль). Перемешивали раствор при -20 °C в течение 0,5 часа и гасили MeOH. Концентрировали раствор досуха и очищали остаток флэш-хроматографией, элюирумя смесью MeOH/ДХМ (0-40%), с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 732,2 (M+H).

[01226] Стадия C. 2-((1R,5S,6S)-3-(8-Фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)ацетонитрил, тригидрохлорид (рацемический, транс). К раствору бензил-(1R,5S,6S)-6-(цианометил)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-

ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (4 мг, 0,00547 ммоль) в ДХМ (1,1 мл) при комнатной температуре добавляли BCl_3 (1,0 М в гексанах, 0,11 мл, 0,11 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, концентрировали досуха и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (2,5 мг, 65%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 598,2 (M+H).

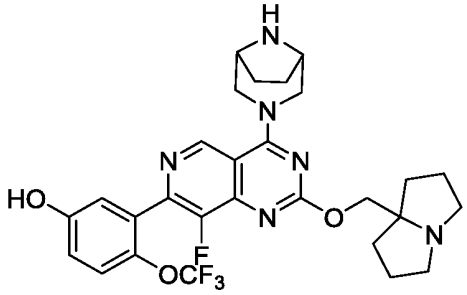
ПРИМЕР 340



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(трифторметокси)фенол (рацемический, транс)

[01227] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (рацемический, транс) вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и (5-гидрокси-2-(трифторметокси)фенил)бороновую кислоту вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(трифторметокси)фенола (рацемический, транс) (20 мг, 32%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 593,2 (M+H).

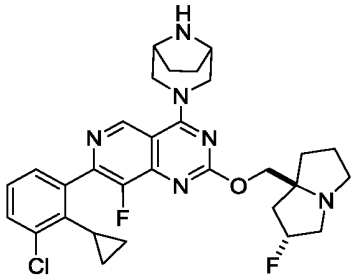
ПРИМЕР 341



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(трифторметокси)фенол

[01228] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и (5-гидрокси-2-(трифторметокси)фенил)бороновую кислоту вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(трифторметокси)фенола (17 мг, 32%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 575,2 (M+H).

ПРИМЕР 342

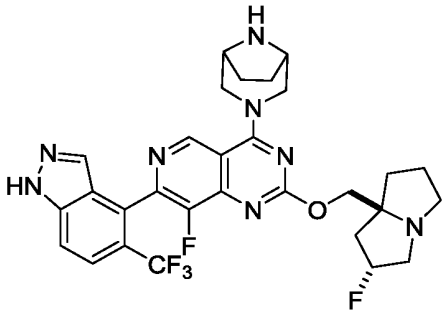


4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01229] Синтезировали в соответствии с примером 196, используя (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (рацемический, транс) вместо (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола на стадии A, а также используя (3-хлор-2-циклопропилфенил)бороновую кислоту 2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-4-бороновой кислоты на стадии B, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-хлор-2-

циклопропилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (19 мг, 48%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 567,2 (M+H).

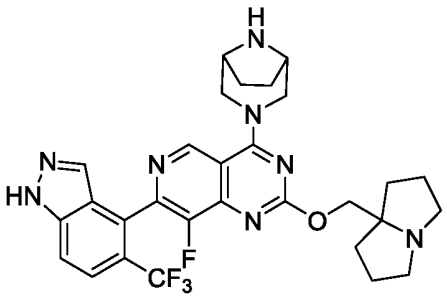
ПРИМЕР 343



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01230] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-H, используя (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (рацемический, транс) вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-индазол вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с последующим снятием защиты с применением примера 391, стадии A, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (28 мг, 84%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 601,2 (M+H).

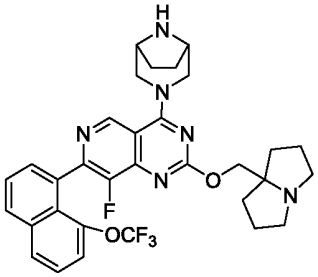
ПРИМЕР 344



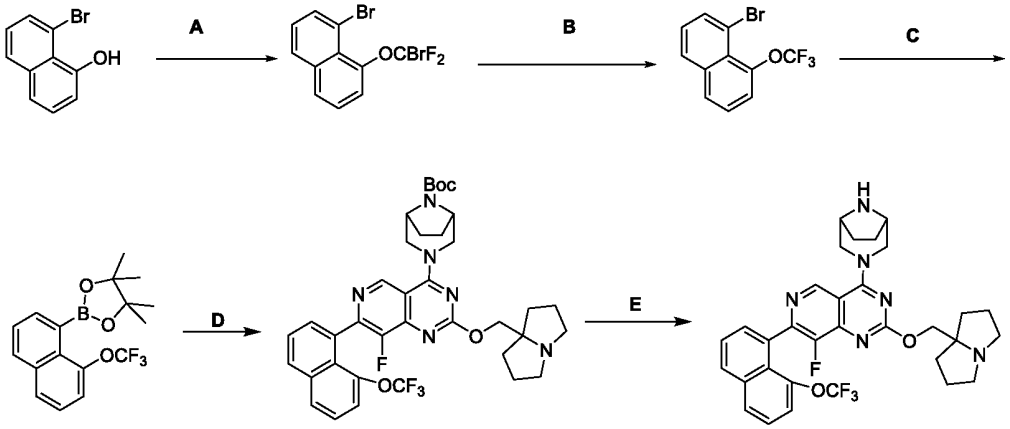
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01231] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-H, используя (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-индазол вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с последующим снятием защиты с применением примера 391, стадии A, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (9,8 мг, 63%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 583,3 (M+H).

ПРИМЕР 345



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01232] Стадия A. 1-Бром-8-(бромдифторметокси)нафталин и 1-бром-8-(дифторметокси)нафталин. К раствору 8-бромнафталин-1-ола (0,23 г, 1,0 ммоль) в ДМФА

(2,6 мл) в атмосфере N_2 при 0 °C добавляли NaH (60%, 0,12 г, 3,1 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 10 минут. Добавляли KOtBu (0,13 г, 1,1 ммоль), затем медленно добавляли дифтордибромметан (0,38 мл, 4,1 ммоль). Закрывали колбу и нагревали при 70 °C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Сушили органический слой (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-20%), с получением 1-бром-8-(бромдифторметокси)нафталина (0,20 г, 0,58 ммоль, 57%) и бром-8-(дифторметокси)нафталина (23 мг, 8%). 1-Бром-8-(бромдифторметокси)нафталин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,90 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,52 (м, 2 H), 7,33 (м, 1H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$): δ 7,86 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,75 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,45 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,62 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H).

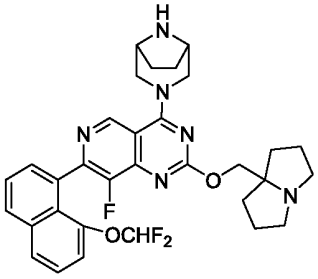
[01233] Стадия B. 1-Бром-8-(трифторметокси)нафталин. К раствору 1-бром-8-(бромдифторметокси)нафталина (0,20 мг, 0,56 ммоль) в ДХМ (4 мл) при -78 °C добавляли тетрафторборат серебра (0,21 г, 1,1 ммоль) в атмосфере N_2. Медленно нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение выходных дней. Гасили смесь раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и ДХМ. Фильтровали суспензию и разделяли два слоя. Органический слой сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя гексанами, с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г, 85%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$): δ 7,89 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,49 (м, 2 H), 7,32 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H).

[01234] Стадия C. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(8-(трифторметокси)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 1-бром-8-(трифторметокси)нафталина (0,13 г, 0,45 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0,28 г, 1,1 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (33 мг, 0,045 ммоль) и KOAc (0,11 г, 1,1 ммоль) в атмосфере N_2 добавляли 1,4-диоксан (3 мл). Нагревали смесь при 90 °C в течение 18 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-20%), с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$): δ 7,89 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,52 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,44 (м, 2 H), 1,43 (с, 12H).

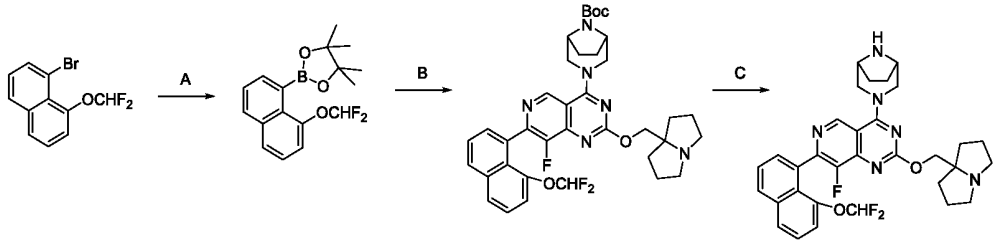
[01235] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу, содержащую 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(трифторметокси)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан (23 мг, 0,068 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (20 мг, 0,038 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (1,7 мг, 0,008 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (6,2 мг, 0,015 ммоль), в атмосфере N_2 добавляли 1,4-диоксан (1 мл), затем K_2CO_3 (2,0 М, 50 мкл, 0,10 ммоль). Закрывали колбу и нагревали смесь при 80 °C в течение 3 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, промывали насыщенным солевым раствором и сушили (Na_2SO_4). Концентрировали раствор с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 709,3 (M+H).

[01236] Стадия E. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин, трис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (14 мг, 0,020 ммоль) в ДХМ (1 мл) при комнатной температуре добавляли ТФК (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 69%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 609,3 (M+H).

ПРИМЕР 346



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-(дифторметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



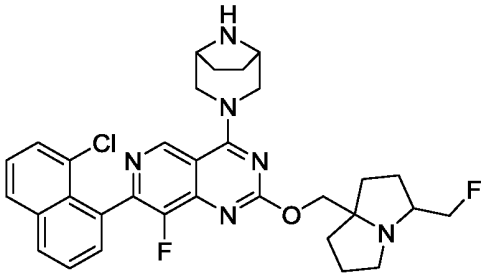
[01237] Стадия A. 2-(8-(Дифторметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 1-бром-8-(дифторметокси)нафталина (синтезировали в соответствии с примером 345, стадия A, 23 мг, 0,084 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (64 мг, 0,25 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (6,2 мг, 0,0084 ммоль) и KOAc (25 мг, 0,25 ммоль) в атмосфере N_2 добавляли 1,4-диоксан (1 мл). Нагревали смесь при 90 °C в течение 18 часов, охлаждали до комнатной температуры и добавляли $PdCl_2$(dppf) (6,2 мг, 0,0084 ммоль), KOAc (25 мг, 0,25 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (64 мг, 0,25 ммоль) в атмосфере N_2. Нагревали смесь при 90 °C в течение 15 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Концентрировали фильтрат и очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-20%), с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 63%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$): δ 7,85 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,51 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,39 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,18 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (т, *J* = 74 Гц, 1H), 1,44 (с, 12 H).

[01238] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-(дифторметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу, содержащую 2-(8-(дифторметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (16 мг, 0,051

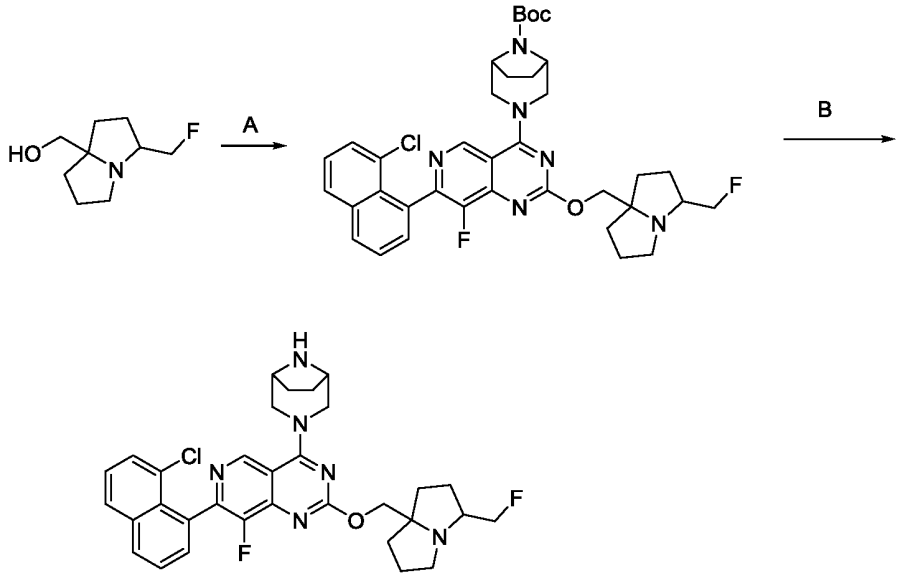
ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (27 мг, 0,051 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (2,3 мг, 0,010 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (8,3 мг, 0,020 ммоль), в атмосфере N_2 добавляли ацетонитрил (0,50 мл), затем K_2CO_3 (2,0 М, 60 мкл, 0,12 ммоль). Закрывали колбу и нагревали смесь при 80 °C в течение 4 часов и при 90 °C в течение 2 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли, концентрировали для удаления CH_3CN и подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.), и экстрагировали этилацетатом. Сушили экстракт (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 14%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 691,3 (M+H).

[01239] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-(дифторметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, трис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-(дифторметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (5 мг, 0,007 ммоль) в ДХМ (1 мл) при комнатной температуре добавляли ТФК (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 44%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 591,3 (M+H).

ПРИМЕР 347



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (смесь изомеров)

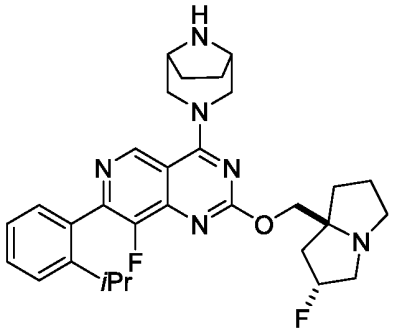


[01240] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь изомеров). Раствор (3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (смесь изомеров, синтезировали в соответствии с примером 400, стадии A-I, 10 мг, 0,06 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (48 мг, 0,087 ммоль), предкатализатора RuPhos Pd 3 поколения (5 мг, 0,006 ммоль) и Cs_2CO_3 (75 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (0,6 мл) продували аргоном в течение 5 минут и нагревали до 90 °C в течение ночи в закрытой колбе. Раствор очищали хроматографией на силикагеле (1-20% MeOH/ДХМ с 1% NH4OH в качестве модификатора). Фракции, содержащие продукт, концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (5-95% MeCN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора). Фракции, содержащие продукт, объединяли и разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-

ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (16 мг, 40%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 691,3 (M+H).

[01241] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3S,7aR)-3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (16 мг, 0,023 ммоль) в 4 М растворе HCl/диоксан (0,1 мл) и ДХМ (0,1 мл) перемешивали в течение 45 минут. Добавляли диэтиловый эфир (0,3 мл) и фильтровали суспензию. Твердое вещество сушили в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазовой хроматографией (5-95% MeCN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора). Объединенные фракции продукта лиофилизировали с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (1,5 мг, 11%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 591,2 (M+H).

ПРИМЕР 348



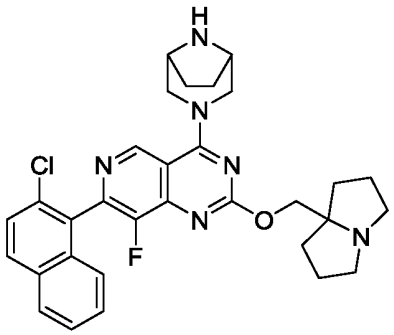
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01242] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя (2-изопропилфенил)бороновую кислоту вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

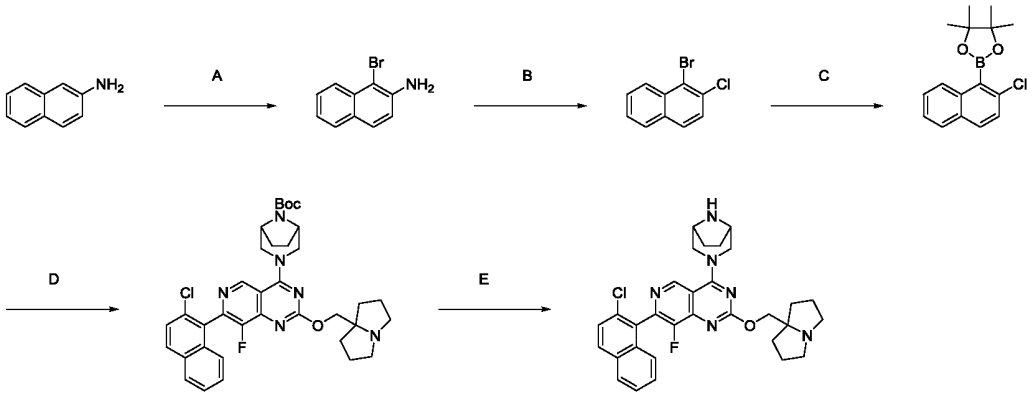
диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (57 мг, 89%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 635,3 (M+H).

[01243] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин, дигидрохлорид (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 229, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением дигидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (1 мг, 2%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 535,3 (M+H).

ПРИМЕР 349



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01244] Стадия A. 1-Бромнафталин-2-амин. N-бромсукцинимид (934 мг, 5,25 ммоль) добавляли к раствору нафталин-2-амина (0,72 г, 5,0 ммоль) в ДМФА (14 мл) при 0 °C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь насыщенным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали EtOAc. Слой EtOAc сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, гексаны) с получением 1-бромнафталин-2-амина в виде пурпурного твердого вещества (0,87 г, 79%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,04 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,3, 7,1 Гц, 1H), 7,29 (дд, *J* = 8,6, 7,1 Гц, 1H), 7,01 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H).

[01245] Стадия B. 1-Бром-2-хлорнафталин. Раствор $NaNO_2$ (0,72 г, 10 ммоль) в воде (5 мл) добавляли к раствору 1-бромнафталин-2-амина (0,92 г, 4,2 ммоль) в 12,5 M HCl (4,2 мл, 52 ммоль) и воде (5,2 мл) при 0 °C. К реакционной смеси добавляли паствор CuCl (2,9 г, 29 ммоль) в 12,5 M HCl (4,2 мл, 52 ммоль) при 0 °C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, нагревали при 65 °C в течение 1 часа и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли реакционную смесь EtOAc и три раза промывали водой. Слой EtOAc сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, гексаны) с получением 1-бром-2-хлорнафталина в виде белого твердого вещества (0,51 г, 51%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,28 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,62 (дд, *J* = 8,8, 6,9 Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H).

[01246] Стадия C. 2-(2-Хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. 1-Бром-2-хлорнафталин (0,24 г, 1,0 ммоль), ацетат калия (0,29 г, 3,0 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,76 г, 3,0 ммоль) и диоксан (5,0 мл) добавляли в колбу с мешалкой. Продували колбу N_2 в течение 15 минут,

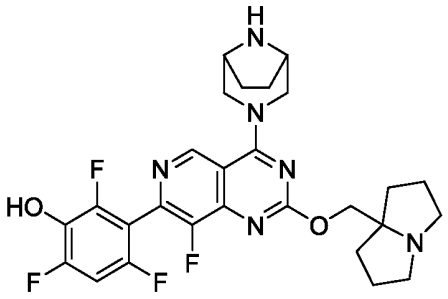
затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (73 мг, 0,10 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 14 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и 2 раза экстрагировали EtOAc. Слои EtOAc объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-10% EtOAc в гексанах) с получением 2-(2-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде белого твердого вещества (0,11 г, 38%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,90 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,81-7,74 (м, 2H), 7,53-7,42 (м, 2H), 7,40 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H) 1,51 (с, 12H).

[01247] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (27 мг, 0,05 ммоль), 2-(2-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (22 мг, 0,075 ммоль) и XPhos Pd G2 (8 мг, 0,01 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли дегазированный ТГФ (0,1 мл) и дегазированный 0,5 М водный раствор K_3PO_4 (0,2 мл, 0,1 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 40 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества (10 мг, 30%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 659,3 (M+H).

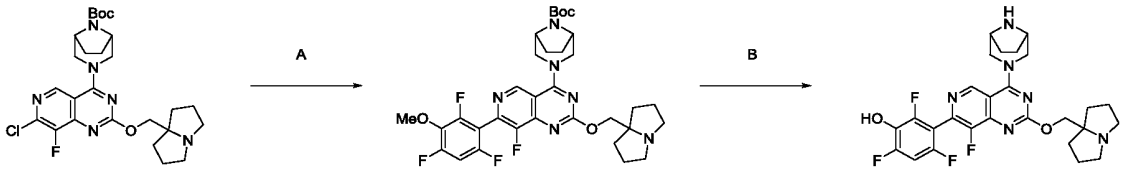
[01248] Стадия E. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (10 мг, 0,015 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой. Добавляли ДХМ (0,5 мл) и ТФК (0,15 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-

хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (9,3 мг, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 559,2 (M+H).

ПРИМЕР 350



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-2,4,6-трифторфенол

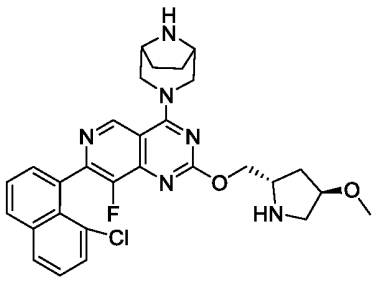


[01249] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (53 мг, 0,1 ммоль), 3-метокси-2,4,6-трифенилбороновую кислоту (31 мг, 0,15 ммоль) и XPhos Pd G2 (8 мг, 0,01 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли дегазированный ТГФ (0,2 мл) и дегазированный 0,5 М водный раствор K_3PO_4 (0,4 мл, 0,2 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 40 °C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением 29 мг трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде смеси 2:1. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 659,3 (M+H).

[01250] Стадия B. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-2,4,6-трифторфенол, трис(2,2,2-трифторацетат). Полученную смесь 2:1 трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (29 мг) добавляли в круглодонную колбу с мешалкой и резиновой пробкой. Круглодонную колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли сухой ДХМ. Охлаждали круглодонную колбу до 0 °C и по каплям добавляли 1 M трихлорборан (0,10 мл, 0,10 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 30 минут. Добавляли 1 M раствор BBr_3 (0,10 мл, 0,10 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество BBr_3 (0,10 мл, 0,10 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Добавляли 1 M раствор NaOH (1,5 мл), чтобы погасить реакцию. Водный слой 6 раз промывали ДХМ, затем очищали на системе Biotage (0-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением трис(2,2,2-трифторацетата) 3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-2,4,6-трифторфенола (7,7 мг, 39%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 545,3 (M+H).

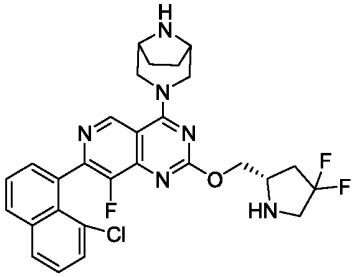
ПРИМЕР 351



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-метоксипирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01251] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя трет-бутил-(2S,4R)-2-(гидроксиметил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат вместо (S)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием защиты с применением примера 2, стадии I (21 мг, 10%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 549,3 (M+H).

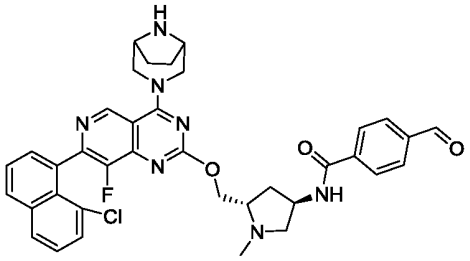
ПРИМЕР 352



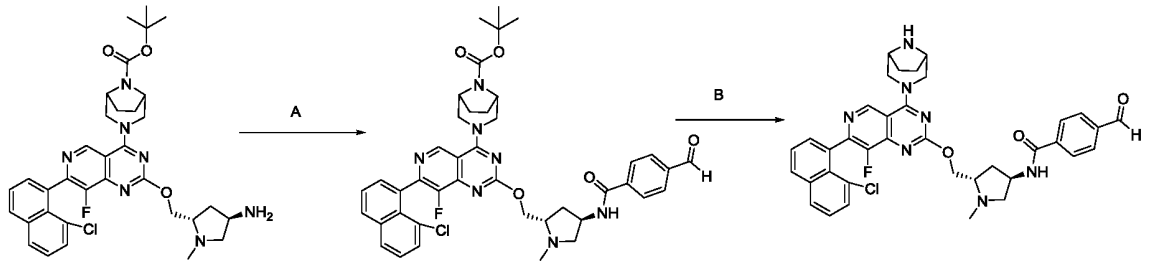
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат)

[01252] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя (S)-трет-бутил-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат вместо (S)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием защиты с применением примера 2, стадии I (29 мг, 15%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 555,2 (M+H).

ПРИМЕР 353



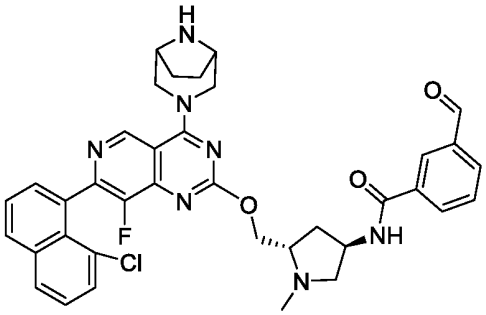
N-((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-формилбензамид



[01253] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(4-формилбензамидо)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу, содержащую смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((2S,4R)-4-амино-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (синтезировали в соответствии с примером 165, стадия A, 20 мг, 0,031 ммоль, синтез описан в примере 165), 4-формилбензойной кислоты (9,3 мг, 0,062 ммоль), HOBT (8,3 мг, 0,062 ммоль) и EDC (12 мг, 0,062 ммоль), добавляли ДМФА (0,6 мл), затем DIPEA (22 мкл, 0,12 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 3 часов. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали этилацетатом. Объединенный экстракт промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 780,3 (M+H).

[01254] Стадия B. N-((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-формилбензамид, трис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,4R)-4-(4-формилбензамидо)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (14 мг, 0,018 ммоль) в ДХМ (0,60 мл) добавляли ТФК (0,30 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 45 минут и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта (7,0 мг, 38%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 680,3 (M+H).

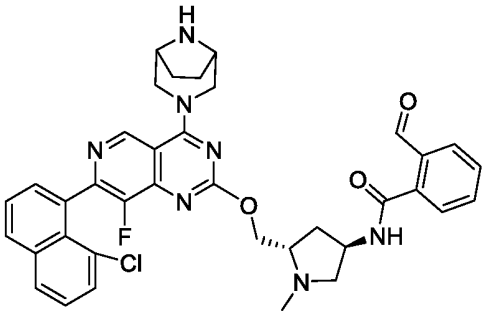
ПРИМЕР 354



N-((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)-3-формилбензамид

[01255] Синтезировали в соответствии с примером 353, используя 3-формилбензойную кислоту вместо 4-формилбензойной кислоты на стадии A, с получением продукта в форме бис-соли ТФК (11 мг, 66%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 680,3 (M+H).

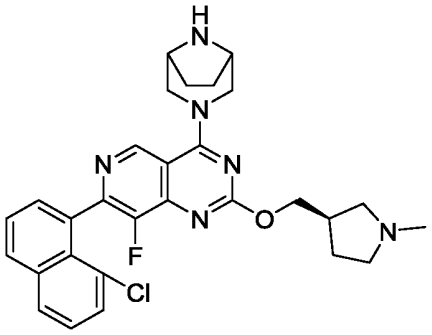
ПРИМЕР 355



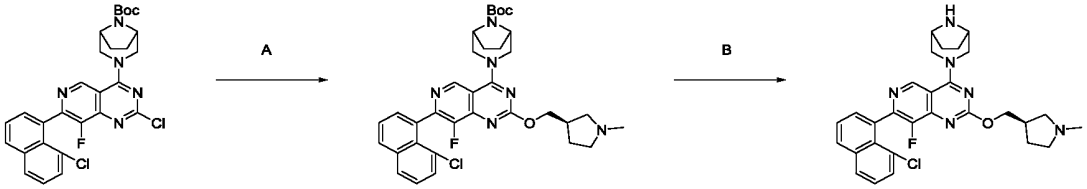
N-((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)-2-формилбензамид

[01256] Синтезировали в соответствии с примером 353, используя 2-формилбензойную кислоту вместо 4-формилбензойной кислоты на стадии A, с получением продукта в форме бис-соли ТФК (4,5 мг, 37%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 680,3 (M+H).

ПРИМЕР 356



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

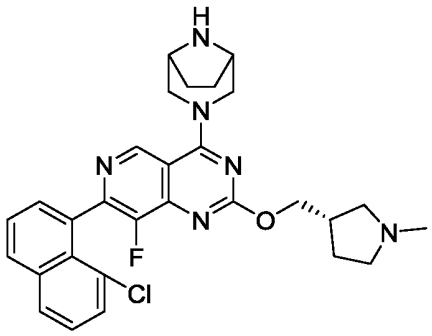


[01257] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. (R)-(1-Метилпирролидин-3-ил)метанол (16 мг, 0,14 ммоль) добавляли к 60% раствору NaH (6 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (0,2 мл) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при 0 °C, затем добавляли раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (55 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (0,3 мл). Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 30 минут, затем нагревали до комнатной температуры. Разбавляли реакционную смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (36 мг, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 633,3 (M+H).

[01258] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (36 мг, 0,056 ммоль) добавляли в круглодонную колбу с мешалкой. Добавляли ДХМ (1 мл) и ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха и очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (C18, 0-60% MeCN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина в виде белого твердого вещества (42 мг, 98%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 533,3 (M+H).

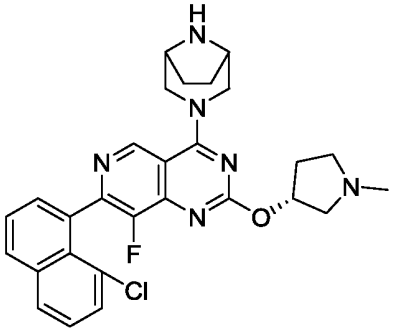
ПРИМЕР 357



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01259] Синтезировали в соответствии с примером 356, используя (S)-(1-метилпирролидин-3-ил)метанол вместо (R)-(1-метилпирролидин-3-ил)метанола на стадии A, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина в форме бис-соли ТФК (54 мг, 85%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 533,2 (M+H).

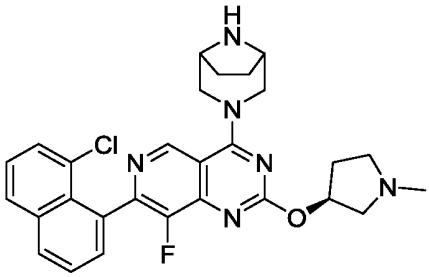
ПРИМЕР 358



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01260] Синтезировали в соответствии с примером 356, используя (R)-1-метилпирролидин-3-ол вместо (R)-(1-метилпирролидин-3-ил)метанола на стадии A, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидина в форме бис-соли ТФК (30 мг, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 519,2 (M+H).

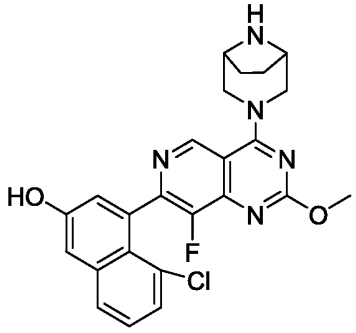
ПРИМЕР 359



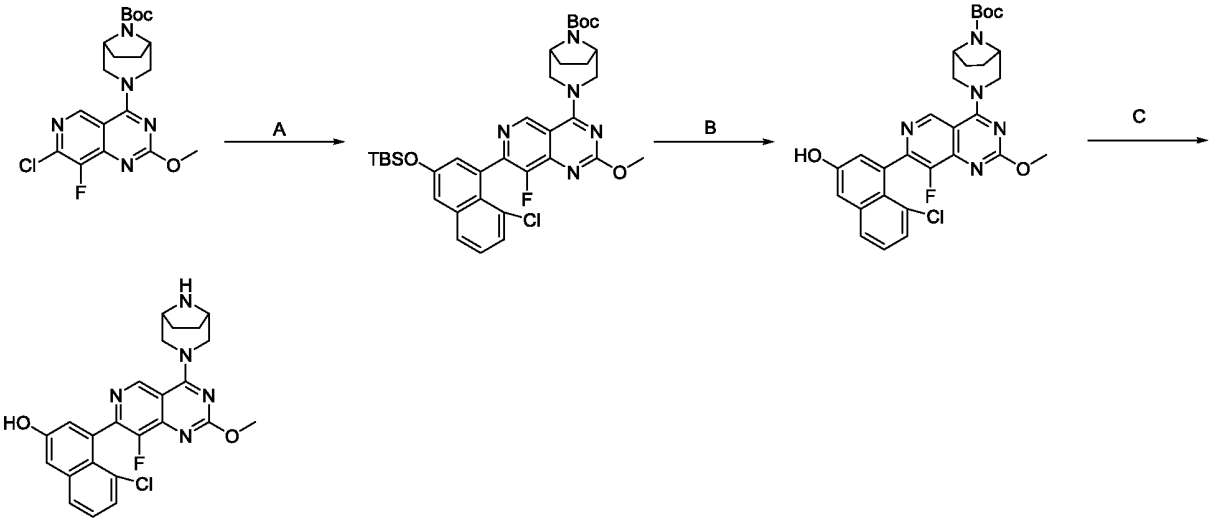
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01261] Синтезировали в соответствии с примером 356, используя (S)-1-метилпирролидин-3-ол вместо (R)-(1-метилпирролидин-3-ил)метанола на стадии A, с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидина в форме бис-соли ТФК (27 мг, 62%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 519,2 (M+H).

ПРИМЕР 360



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол



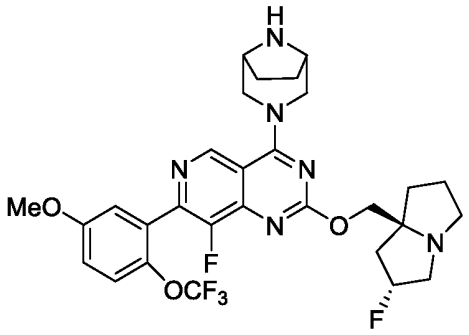
[01262] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (50 мг, 0,12 ммоль, синтезировали в соответствии с примером 317, стадия A), трет-бутил-((5-хлор-4-(триметилстаннил)нафталин-2-ил)окси)диметилсилан (81 мг, 0,18 ммоль, синтезировали в соответствии с примером 330, стадии A-B), BINAP (15 мг, 0,024 ммоль) и CuI (7 мг, 0,035 ммоль) объединяли в толуоле (1 мл) и дегазировали Ar в течение 5 минут. Добавляли Pd(dppf)2Cl2 (10 мг, 0,012 ммоль) и перемешивали смесь в закрытой пробирке при 95 °C в течение 16 часов. Разделяли смесь между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией элюируя 0-30% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (21 мг, 26%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 680,3 [M+H].

[01263] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (21 мг, 0,031 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли TBAF (150 мкл, 1,0 М, 0,15 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем разделяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и EtOAc (10 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией элюируя 0-60% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (6,1 мг, 35%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 566,2 [M+H].

[01264] Стадия C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол: К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (6,1 мг, 0,011 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли 4 н раствор HCl/диоксан (0,5 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в вакууме. Растирали остаток с Et_2O, фильтровали и сушили в вакууме с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ола в форме соли с HCl. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 466,1 [M+H].

ПРИМЕР 361

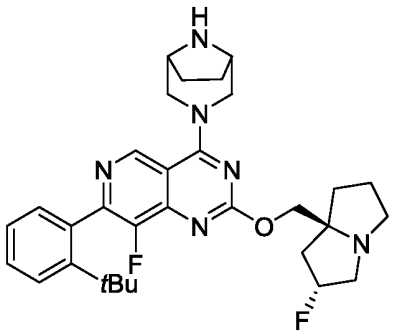


4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-метокси-2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01265] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-метокси-2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя (5-метокси-2-(трифторметокси)фенил)бороновую кислоту вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-метокси-2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (39 мг, 61%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 707,3 (M+H).

[01266] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-метокси-2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин, дигидрохлорид (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 229, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-метокси-2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением дигидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-метокси-2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (15 мг, 40%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 607,2 (M+H).

ПРИМЕР 362

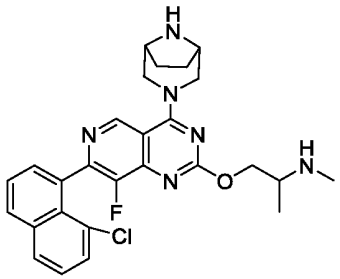


4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-(трет-бутил)фенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01267] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-(трет-бутил)фенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя (2-(трет-бутил)фенил)бороновую кислоту вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-(трет-бутил)фенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (24 мг, 41%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 649,4 (M+H).

[01268] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-(трет-бутил)фенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, дигидрохлорид (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 229, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-(трет-бутил)фенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением дигидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-(трет-бутил)фенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (15 мг, 65%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 549,3 (M+H).

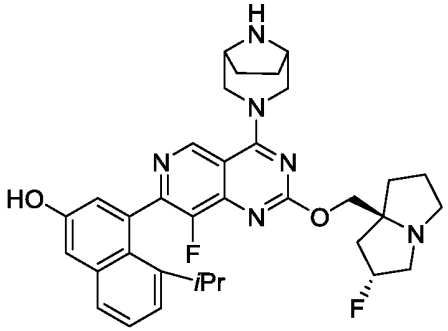
ПРИМЕР 363



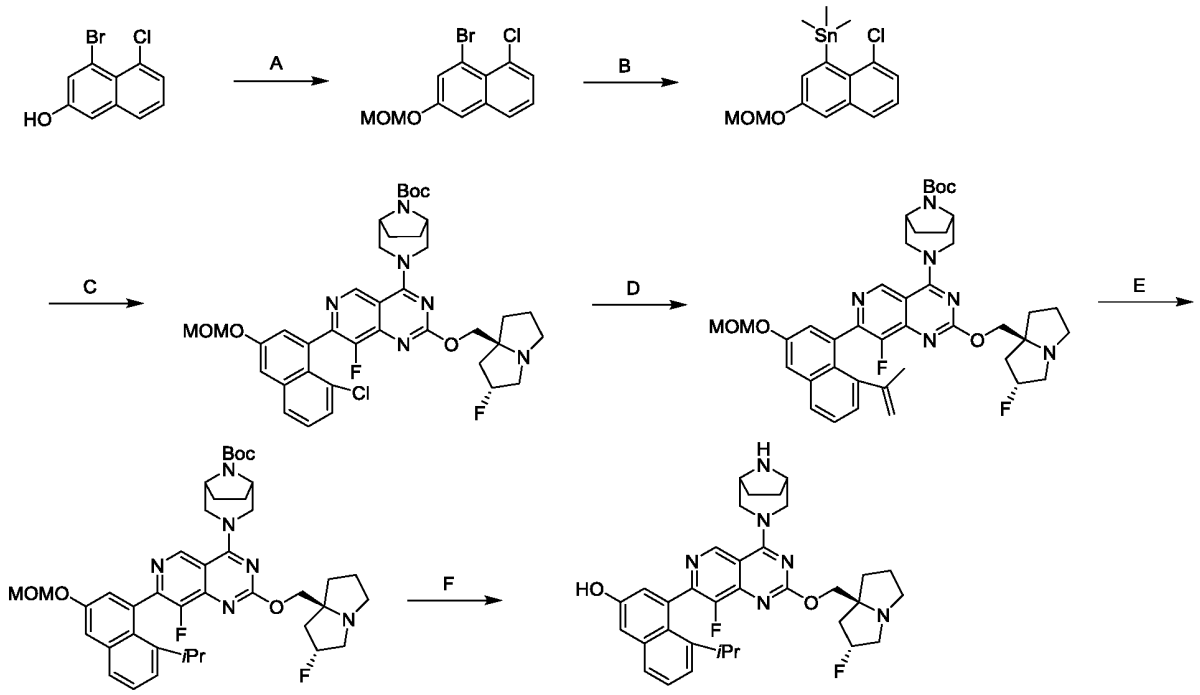
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат)

[01269] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя 2-(метиламино)-1-пропанол вместо (S)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием защиты с применением примера 2, стадии I (19 мг, 21%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 507,2 (M+H).

ПРИМЕР 364



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-изопропилнафталин-2-ол (рацемический, транс)



[01270] Стадия A. 1-Бром-8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин. Раствор 4-бром-5-хлорнафталин-2-ола (0,40 г, 1,6 ммоль) в ТГФ (8 мл) охлаждали до 0 °C. Одной порцией добавляли NaH (60% в минеральном масле, 93 мг, 2,3 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 минут при 0 °C. Добавляли хлорметилметиловый эфир (0,15 мл, 2 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой и 3 раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и конденсировали. Очищали флэш-хроматографией (колонка RediSep Gold 24 г, 0-10% смесь EtOAc/гексаны) с получением 1-бром-8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталина (0,34 г, 73%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,69 (с, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,30 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,51 (с, 3H).

[01271] Стадия B. (8-Хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннан. Синтезировали в соответствии с примером 330, стадия B, используя 1-бром-8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин вместо ((4-бром-5-хлорнафталин-2-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана, с получением (8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннана (0,35 г, 80%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,67 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,31 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 0,49-0,36 (м, 9H).

[01272] Стадия C. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 330, стадия C, используя (8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннан вместо трет-бутил((5-хлор-4-(триметилстаннил)нафталин-2-ил)окси)диметилсилана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (30 мг, 45%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 737,3 (M+H).

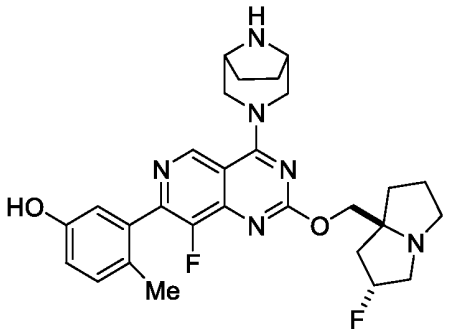
[01273] Стадия D. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)-8-(проп-1-ен-2-ил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) (50 мг, 0,068 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,051 мл, 0,271 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл). Добавляли водный раствор K_2CO_3 (2 н., 0,10 мл, 0,20 ммоль). После дегазирования аргоном добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (7,8 мг, 0,007 ммоль). Дегазировали колбу аргоном, закрывали и нагревали до 100 °C в течение 16 часов. Фильтровали смесь через $MgSO_4$ и конденсировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (5-95% MeCN/H_2O/0,1% ТФК за 15 минут) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)-8-(проп-1-ен-2-ил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (26 мг, 52%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 743,4 (M+H).

[01274] Стадия E. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-изопропил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)-8-(проп-1-ен-2-ил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) растворяли в смеси MeOH (0,5 мл) и EtOAc (0,5 мл). Дегазировали

раствор и продували аргоном, и добавляли 105 палладий на углероде (4 мг, 0,004 ммоль). Продували реакционную смесь водородом и перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь через целит, конденсировали и очищали препаративной ВЭЖХ (50-95% MeCN/H_2O/0,1% ТФК за 15 минут) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-изопропил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (8 мг, 53%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 745,4 (M+H).

[01275] Стадия F. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-изопропилнафталин-2-ол, дигидрохлорид (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 229, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-изопропил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением дигидрохлорида 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-изопропилнафталин-2-ола (рацемический, транс) (4,0 мг, 55%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 601,3 (M+H).

ПРИМЕР 365

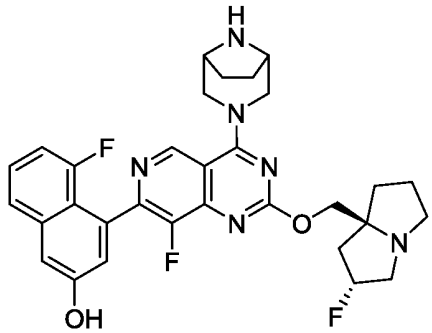


3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-метилфенол (рацемический, транс)

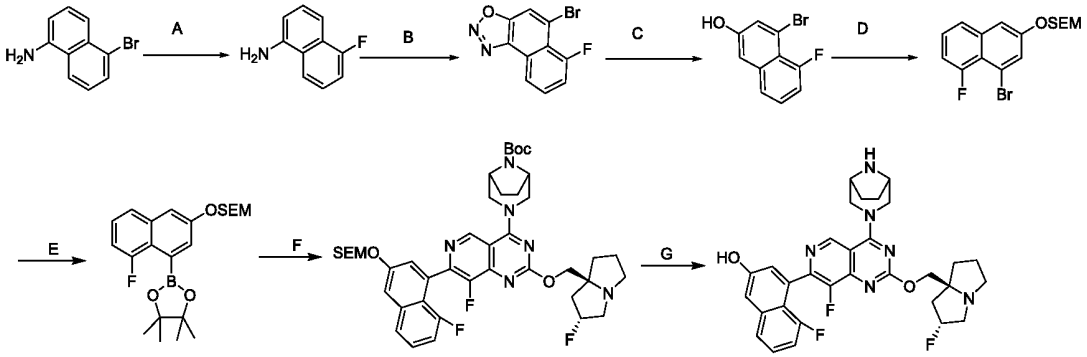
[01276] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-гидрокси-2-метилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя (5-гидрокси-2-метилфенил)бороновую кислоту вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-гидрокси-2-метилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (31 мг, 55%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 623,3 (M+H).

[01277] Стадия B. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-метилфенол, дигидрохлорид (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 229, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-гидрокси-2-метилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением дигидрохлорида 3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-метилфенола (рацемический, транс) (34 мг, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 523,2 (M+H).

ПРИМЕР 366



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол (рацемический, транс)



[01278] Стадия A. 5-Фторнафталин-1-амин. К раствору 5-бромнафталин-1-амина (2,2 г, 10 ммоль) в ТГФ (33 мл) в атмосфере N_2 при -78 °C добавляли LHMDS (1,0 M, 22,0 мл, 22,0 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 минут. Охлаждали раствор до -78 °C. По каплям добавляли TMS-Cl (2,7 мл, 21 ммоль) и медленно нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. Концентрировали раствор досуха и экстрагировали остаток гексанами, и отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат до красного маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество растворяли в ТГФ (40,0 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали раствор до -78 °C. Медленно добавляли n-BuLi (2,5 M в гексанах, 5,6 мл, 14 ммоль). Перемешивали смесь в течение 15 минут и одной порцией добавляли N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид (4,7 г, 15 ммоль). Медленно нагревали смесь до комнатной температуры. Гасили смесь водой и экстрагировали этилацетатом. Промывали экстракт насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Растворяли остаток в MeOH (10 мл), добавляли HCl (1,0 M, 2,0 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 минут. Концентрировали смесь, подщелачивали с помощью $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Концентрировали экстракт и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и концентрировали для удаления CH_3CN. Оставшуюся смесь экстрагировали этилацетатом. Сушили экстракт (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,50 г, 31%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 162,2 (M+H).

[01279] Стадия B. 5-Бром-6-фторнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазол. К раствору 5-фторнафталин-1-амина (0,42 г, 2,6 ммоль) в CH_3CN (13 мл) при 0 °C добавляли NBS (0,92 г, 5,2 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа и гасили водой (20 мл).

Суспензию обрабатывали ультразвуком и фильтровали, осадок на фильтре промывали водой и сушили на воздухе с получением коричневого твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяли в уксусной кислоте (13 мл) и пропионовой кислоте (2,6 мл) и охлаждали смесь до 0 °C. Добавляли нитрит натрия (0,22 г, 3,1 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли смесь этилацетатом и промывали водой. Сушили органический слой (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-100%), с получением указанного в заголовке соединения (0,63 г, 91%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 267,0 (M+H).

[01280] Стадия C. 4-Бром-5-фторнафталин-2-ол. К суспензии 5-бром-6-фторнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазола (0,60 г, 2,3 ммоль) в EtOH (23 мл) и ТГФ (11 мл) при 0 °C добавляли $NaBH_4$ (0,17 г, 4,5 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1,5 часа и гасили NaHSO4 (2,5%, 40 мл). Экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-50%), с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, 55%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,46 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,05 (м, 1H), 5,18 (с, 1H).

[01281] Стадия D. (2-(((4-Бром-5-фторнафталин-2-ил)окси)метокси)этил)триметилсилан. К раствору 4-бром-5-фторнафталин-2-ола (0,30 г, 1,2 ммоль) в ТГФ (12 мл) при 0 °C добавляли NaH (60%, 60 мг, 1,5 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 5 минут, затем добавляли SEM-Cl (0,27 мл, 1,5 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Концентрировали смесь и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-10%), с получением указанного в заголовке соединения (0,29 г, 62%) в виде красного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$): δ 7,56 (с, 1H), 7,51 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,06 (м, 1 H), 5,31 (с, 2H), 3,78 (т, *J* = 8,3 Гц, 2H), 0,97 (т, *J* = 8,3 Гц, 2H), 0,00 (с, 9H).

[01282] Стадия E. (2-(((5-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)метокси)этил)триметилсилан. 1,4-Диоксан (4,7 мл) добавляли в колбу, содержащую смесь (2-(((4-бром-5-фторнафталин-2-

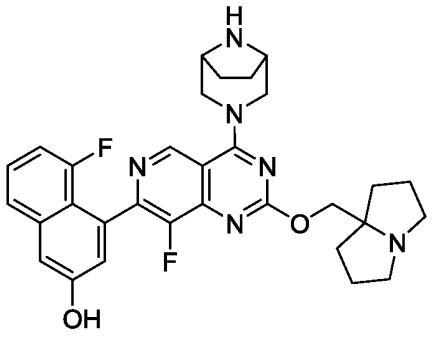
ил)окси)метокси)этил)триметилсилана (0,18 г, 0,47 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0,30 г, 1,2 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (38 мг, 0,047 ммоль) и KOAc (0,14 г, 1,4 ммоль) в атмосфере N_2. Нагревали смесь при 90 °C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и гасили этилацетатом. Фильтровали смесь, концентрировали фильтрат и очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-30%), с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г, 55%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 301,2 (M-TMSCH2CH$_2$O).

[01283] Стадия F. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-фтор-3-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)нафталин-1-ил)-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). В колбу, содержащую (2-(((5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)метокси)этил)триметилсилан (49 мг, 0,12 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) (40 мг, 0,073 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (3,3 мг, 0,015 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (12 мг, 0,029 ммоль), в атмосфере N_2 добавляли CH_3CN (0,73 мл), затем K_2CO_3 (2,0 М, 0,11 мл, 0,22 ммоль). Закрывали колбу и нагревали смесь при 80 °C в течение 3 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали этилацетатом. Промывали экстракт водой и насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 807,3 (M+H).

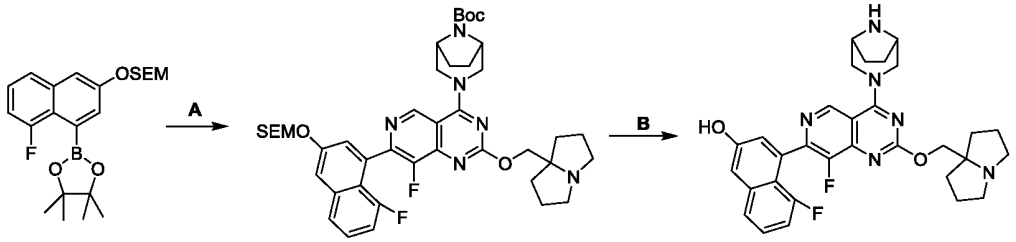
[01284] Стадия G. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, трис(2,2,2-трифторацетат) (рацемический, транс). В колбу, содержащую трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-фтор-3-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)нафталин-1-ил)-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) (20 мг, 0,025 ммоль), добавляли ДХМ (0,5 мл) и ТФК (1 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95%

CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 101%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 577,3 (M+H).

ПРИМЕР 367



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, трис(2,2,2-трифторацетат)

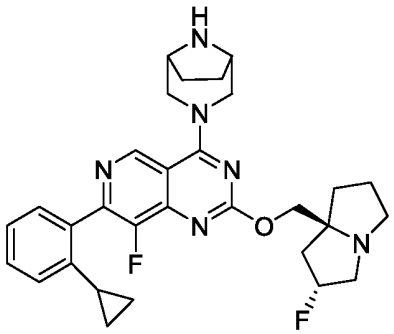


[01285] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-фтор-3-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу, содержащую (2-(((5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)метокси)этил)триметилсилан (38 мг, 0,090 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (30 мг, 0,056 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (2,5 мг, 0,011 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (9,2 мг, 0,023 ммоль), в атмосфере N_2 добавляли CH_3CN (0,6 мл), затем K_2CO_3 (2,0 М, 85 мкл, 0,17 ммоль). Закрывали колбу и нагревали смесь при 90 °C в течение 2 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли, подщелачивали

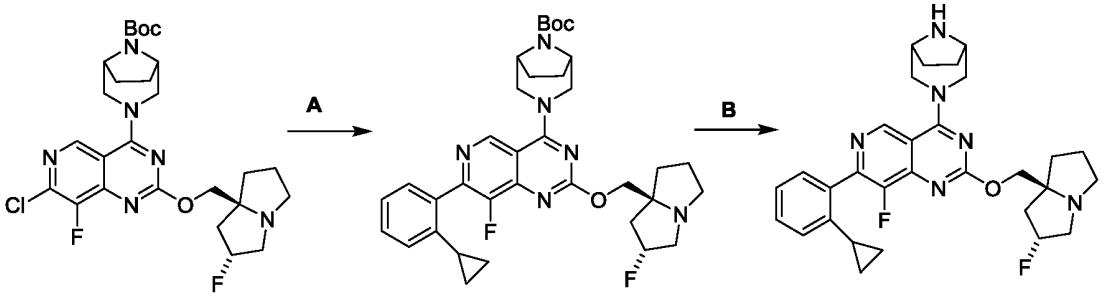
раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 789,3 (M+H).

[01286] Стадия B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, трис(2,2,2-трифторацетат). В колбу, содержащую трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-фтор-3-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (20 мг, 0,025 ммоль), добавляли ТФК (1 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 101%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 559,3 (M+H).

ПРИМЕР 368



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

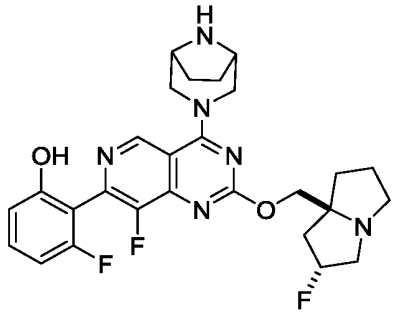


[01287] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) (50 мг, 0,091 ммоль), (2-циклопропилфенил)бороновую кислоту (30 мг, 0,18 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2′,6′-диизопропокси-1,1′-бифенил)-[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия (II) (30 мг, 0,036 ммоль) и 2 М водный раствор K_2CO_3 (0,13 мл, 0,27 ммоль) суспендировали в 1,4 диоксане (1 мл). Дегазировали колбу аргоном, закрывали и нагревали до 100 °C в течение 20 часов. Охлаждали смесь и конденсировали до черного маслянистого вещества. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% MeCN/H_2O/0,1% ТФК за 15 минут). Реакционную смесь разделяли между ДХМ и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Отделяли органический слой, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (48 мг, 83%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 633,3 (M+H).

[01288] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, дигидрохлорид (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 229, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением дигидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-((2-

фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (25 мг, 55%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 533,3 (M+H).

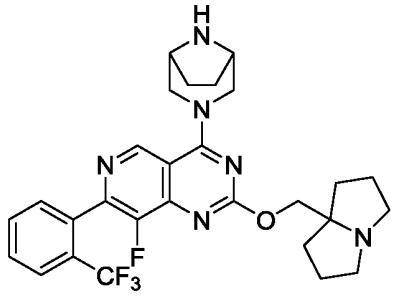
ПРИМЕР 369



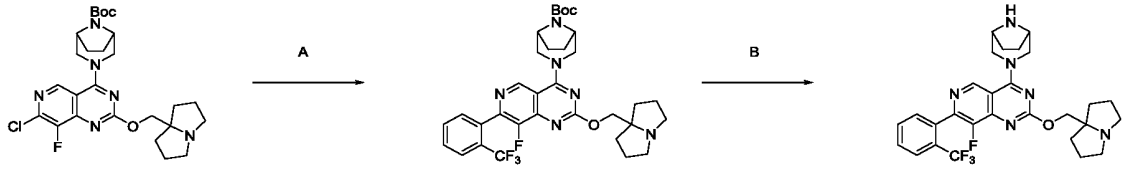
2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-3-фторфенол (рацемический, транс)

[01289] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (рацемический, транс) вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновую кислоту вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-3-фторфенола (рацемический, транс) (31 мг, 83%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 527,2 (M+H).

ПРИМЕР 370



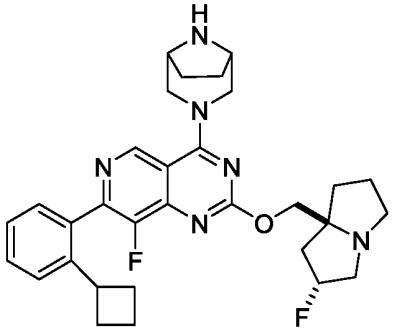
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01290] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (53 мг, 0,1 ммоль), (2-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (38 мг, 0,2 ммоль) и XPhos Pd G2 (8 мг, 0,01 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли дегазированный ТГФ (0,2 мл) и дегазированный 0,5 М водный раствор K_3PO_4 (0,4 мл, 0,2 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 40 °C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (36 мг, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 643,3 (M+H).

[01291] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин бис(2,2,2-трифторацетат). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (36 мг, 0,056 ммоль) добавляли в круглодонную колбу с мешалкой. Добавляли ДХМ (1 мл) и ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (C18, 0-80% MeCN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидина (35 мг, 82%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 543,3 (M+H).

ПРИМЕР 371

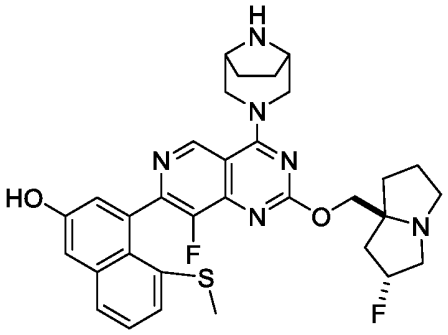


4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-циклобутилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

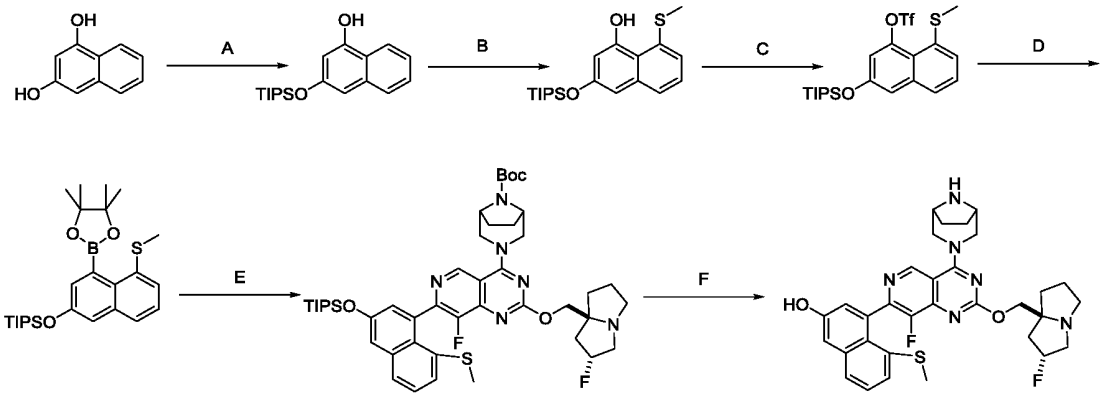
[01292] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-циклобутилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 368, стадия A, используя (2-циклобутилфенил)бороновую кислоту вместо (2-циклопропилфенил)бороновой кислоты, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-циклобутилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (30 мг, 51%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 647,3 (M+H).

[01293] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-циклобутилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, дигидрохлорид (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 229, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-циклобутилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением дигидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-циклобутилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (9,0 мг, 31%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 547,3 (M+H).

ПРИМЕР 372



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-(метилтио)нафталин-2-ол (рацемический, транс)



[01294] Стадия A. 3-((Триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ол. Смесь 1,3-дигидроксинафталина (2,0 г, 13 ммоль), N,N-диметилформамила (13 мл), 1H-имидазола (1,3 г, 19 ммоль) и хлортриизопропилсилана (2,9 мл, 14 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между водой (50 мл) и МТБЭ (50 мл). Органический слой промывали водой (15 мл), промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме и хроматографировали на силикагеле в смеси от 5до 20% EtOAc/гексан, с получением продукта в виде бесцветного маслянистого вещества (1,0 г, 26%). Первый элюированный изомер представляет собой требуемый продукт. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 8,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,41 (ддд, J = 8,0, 6,0, 1,0 Гц, 1H), 7,31 (ддд, J = 8,0, 6,0, 1,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,52 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,26 (с, 1H), 1,31 (септет, J = 7,7 Гц, 3H), 1,13 (д, J = 7,4 Гц, 18 H).

[01295] Стадия B. 8-(Метилтио)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ол. К перемешанному 2,5 М раствору н-бутиллития (2,7 мл, 6,7 ммоль) в гексанах по каплям добавляли N1,N1,N2,N2-тетраметилэтан-1,2-диамин (0,29 мл, 1,9 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Охлаждали реакционную смесь до -20 °C и по каплям добавляли раствор 3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ола (0,61 г, 1,9 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) в течение 10 минут. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Охлаждали смесь до -10 °C и по каплям добавляли 1,2-диметилдисульфат (0,51 мл, 5,8 ммоль). Нагревали смесь до комантной температуры в течение 10 минут, разбавляли МТБЭ (3 мл) и гасили 1 М раствором HCl. Разделяли смесь между водой (10 мл) и МТБЭ (10 мл) и разделяли слои. Органический слой промывали водой (5 мл), промывали насыщенным солевым раствором (5 мл) и сушили над Na_2SO_4. Органический слой выпаривали под потоком N_2 и хроматографировали на силикагеле в 2% смеси EtOAc/гексан с получением требуемого продукта в виде желтого маслянистого вещества (0,32 г, 45%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 10,75 (с, 1H), 7,65 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,27(т, *J* =7,5 Гц, 1H), 6,82 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,70 (д, *J* =2,4 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,32 (sept, *J* = 7,6 Гц, 3H), 1,13 (д, *J* = 7,4 Гц, 18H).

[01296] Стадия C. 8-(Метилтио)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-илтрифторметансульфонат. Перемешанный раствор 8-(метилтио)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ола (0,32 г, 0,87 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,23 мл, 1,3 ммоль) в дихлорметане (9 мл) охлаждали до -78 °C и по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,18 мл, 1,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь, нагревая до комнатной температуры, в течение ночи и разделяли между 0,5 М раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и гексаном (10 мл). Органическую фазу промывали водой (5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, выпаривали в потоке N_2 и хроматографировали на силикагеле в 2% смеси EtOAc/гексан, с получением требуемого продукта в виде желтого маслянистого вещества (0,31 г, 72%).

[01297] Стадия D. Триизопропил((5-(метилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)силан. Смесь 8-(метилтио)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (0,10 г, 0,20 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,15 г, 0,61 ммоль), ацетата калия (60 мг, 0,61 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$ (16 мг, 0,020 ммоль) и 1,4-диоксана (0,5 мл) дегазировали и нагревали

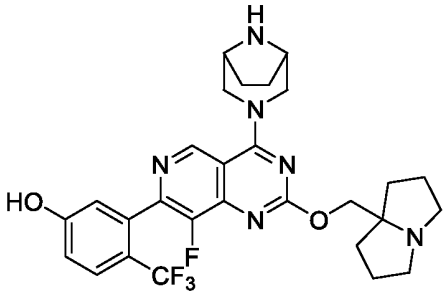
до 80 °C при перемешивании в атмосфере N_2 в течение 3 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разделяли между 0,5 М раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и МТБЭ (15 мл). Органическую фазу промывали водой (5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, выпаривали в вакууме и хроматографировали на силикагеле в 2% смеси EtOAc/гексан с получением требуемого продукта в виде бесцветного кристаллического вещества (64 мг, 67%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 7,65-7,57 (м, 2H), 7,33 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,44 (с, 12H), 1,32 (септет, J = 7,6 Гц, 3H), 1,13 (д, *J* = 7,4 Гц, 18H).

[01298] Стадия E. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(метилтио)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Перемешанную смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (35 мг, 0,064 ммоль), триизопропил-((5-(метилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)силана (64 мг, 0,14 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (7,3 мг, 0,0064 ммоль), 1,4-диоксана (0,6 мл), и 2 М Na_2CO_3 (95 мкл, 0,19 ммоль) дегазировали и нагревали до 80 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Полученный материал хроматографировали на обращенно-фазовой колонке, элюируя смесью от 5 до 99% MeCN-H_2O + 0,1% ТФК, с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (12 мг, 22%).

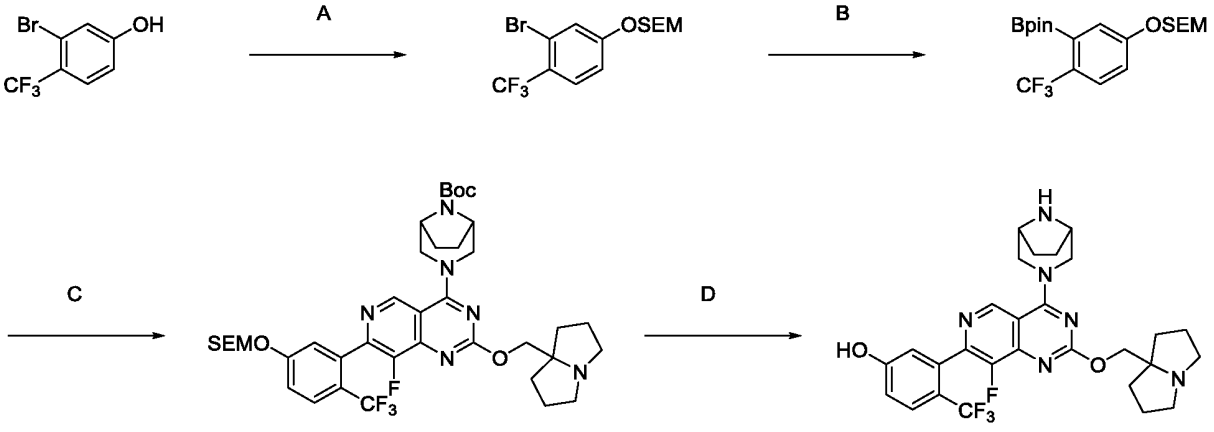
[01299] Стадия F. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-(метилтио)нафталин-2-ол (рацемический, транс). Перемешанный раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(метилтио)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (12 мг, 0,014 ммоль) в ДХМ охлаждали до -20 °C и добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,35 мл, 1,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа, разбавляли хлороформом, охлаждали до -70 °C и выпаривали под высоким вакуумом. Остаток растворяли в 1 М растворе фторида тетрабутиламмония в ТГФ (0,14

мл, 0,14 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Разбавляли раствор водным буфером с pH ~8 (3 мл) и насыщали NaCl. Экстрагировали раствор ДХМ (5 x 7 мл) и 10% MeOH/ДХМ (3x 5 мл). Объединенные органические фазы хроматографировали на обращенно-фазовой колонке C18, используя 5-95% MeCN/H_2O + 0,1% ТФК, и превращали в форму свободного основания (трубка Agilent PL-HCO3 MP SPE) с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (6,0 мг, 65%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 605,3 (M+H).

ПРИМЕР 373



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(трифторметил)фенол



[01300] Стадия A. (2-((3-Бром-4-(трифторметил)фенокси)метокси)этил)триметилсилан. 3-Бром-4-(трифторметил)фенол (0,50 г, 2,1 ммоль) и ТГФ (21 мл) добавляли в круглодонную колбу с мешалкой. Охлаждали круглодонную колбу до 0 °C, затем одной порцией добавляли 60% гидрид натрия (60 мг, 2,49 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 15 минут, затем по каплям добавляли SEM-Cl (0,44 мл, 2,5 ммоль). Нагревали реакционную смесь до

комнатной температуры и перемешивали в течение 45 минут. Разбавляли реакционную смесь H_2O и 2 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, гексаны) с получением (2-((3-бром-4-(трифторметил)фенокси)метокси)этил)триметилсилана (0,45 г, 58%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,58 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,04 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,76 (т, *J* = 8,2 Гц, 2H), 0,96 (т, *J* = 8,2 Гц, 2H), 0,01 (с, 9H).

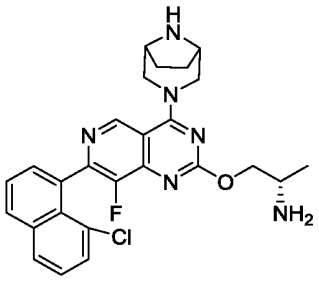
[01301] Стадия B. Триметил-(2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)метокси)этил)силан. В колбу с мешалкой добавляли (2-((3-бром-4-(трифторметил)фенокси)метокси)этил)триметилсилан (0,45 г, 1,2 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,92 г, 3,6 ммоль), ацетат калия (0,36 мг, 3,6 ммоль), аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,20 г, 0,24 ммоль) и диоксан (6,0 мл). Колбу продували N_2 в течение 15 минут и нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 5 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O и 2 раза экстрагировали гексанами. Гексановые слои объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, гексаны) с получением триметил(2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)метокси)этил)силана (0,29 г, 58%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,58 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,12 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,75 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 1,36 (с, 12H), 0,94 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 0,00 (с, 9 H).

[01302] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (53 мг, 0,1 ммоль), триметил(2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)метокси)этил)силан (63 мг, 0,15 ммоль) и XPhos Pd G2 (16 мг, 0,02 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли дегазированный ТГФ (0,2 мл) и дегазированный 0,5 М водный раствор K_3PO_4 (0,4 мл, 0,2 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 40 °C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (41 мг, 53%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 789,4 (M+H).

[01303] Стадия D. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(трифторметил)фенол, бис(2,2,2-трифторацетат). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (41 мг, 0,053 ммоль) добавляли в круглодонную колбу с мешалкой. Добавляли ДХМ (1 мл) и ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (C18, 0-80% MeCN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(трифторметил)фенола (30 мг, 72%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 559,3 (M+H).

ПРИМЕР 374

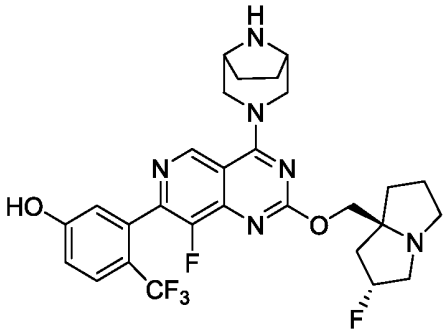


(S)-1-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)пропан-2-амин, бис(2,2,2-трифторацетат)

[01304] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя BOC-L-аланинол вместо (S)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием

защиты с применением примера 2, стадии I, (9 мг, 23%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 493,2 (M+H).

ПРИМЕР 375



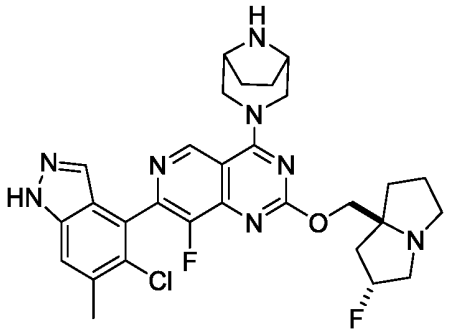
3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(трифторметил)фенол (рацемический, транс)

[01305] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя триметил(2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)метокси)этил)силан вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (43 мг, 59%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 807,3 (M+H).

[01306] Стадия B. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(трифторметил)фенол, бис(2,2,2-трифторацетат) (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 417, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-

3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изобутилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс), с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(трифторметил)фенола (рацемический, транс) (30 мг, 59%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 577,3 (M+H).

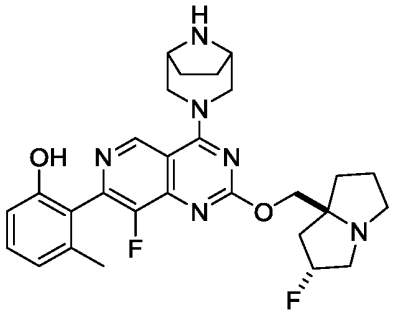
ПРИМЕР 376



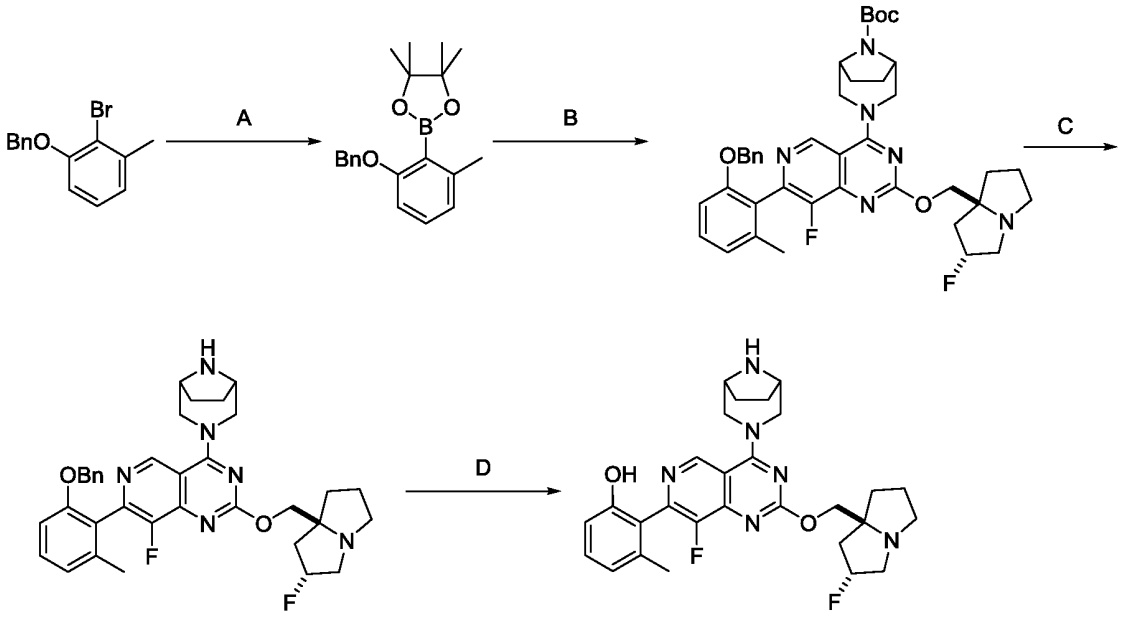
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01307] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-I, используя (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (рацемический, транс) вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и 5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (18 мг, 59%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 581,3 (M+H).

ПРИМЕР 377



2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилфенол (рацемический, транс)



[01308] Стадия A. 2-(2-(Бензилокси)-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. В круглодонной колбе в атмосфере N_2 охлаждали тетрагидрофуран (7 мл) до -78 °C. По каплям добавляли н-бутиллитий (0,35 мл, 0,87 ммоль) в течение 2 минут, затем раствор 1-(бензилокси)-2-бром-3-метилбензола (0,20 г, 0,72 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). Перемешивали раствор в течение 1 часа и по каплям добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,16 г, 0,87 ммоль). Перемешивали реакционную смесь, нагревая до комнатной температуры, в течение ночи. Гасили реакционную смесь 0,5 М раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали МТБЭ (15 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, выпаривали в вакууме и хроматографировали на силикагеле, элюируя 2% смесью EtOAc/гексан, с получением

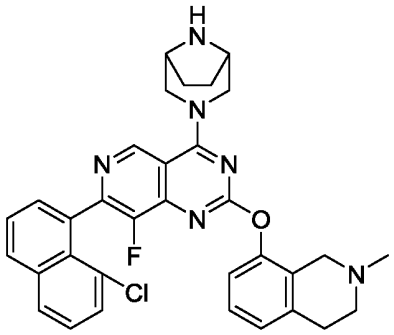
требуемого продукта в виде бесцветного кристаллического вещества (0,14 г, 59%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 7,50-7,43 (м, 2H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,29 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,69 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,30 (с, 12H).

[01309] Стадия B. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-(бензилокси)-6-метилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (50 мг, 0,091 ммоль), 2-(2-(бензилокси)-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (64 мг, 0,20 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг, 0,0091 ммоль), 1,4-диоксан (1 мл) и 2 M Na_2CO_3 (0,14 мл, 0,27 ммоль) дегазировали и перемешивали в атмосфере N_2 при 80 °C в течение 3 дней. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разделяли между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл) и разделяли слои. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, выпаривали в вакууме и хроматографировали на силикагеле, элюируя от 2 до 4% смесью MeOH/ДХМ, с получением требуемого продукта в виде бесцветного твердого вещества (30 мг, 46%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 713,4 (M+H).

[01310] Стадия C. 7-(2-(Бензилокси)-6-метилфенил)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс). Перемешанный раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-(бензилокси)-6-метилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (30 мг, 0,042 ммоль) в ДХМ охлаждали на бане с соленым льдом и добавляли 4 M раствор хлороводорода в диоксане (0,53 мл, 2,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь, нагревая до комнатной температуры, в течение 2 часов. Выпаривали смесь под вакуумом, подщелачивали 2 M раствором Na_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (3 x 5 мл). Объединенный экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в атмосфере N_2 в течение ночи. Полученный материал использовали для следующей реакции без очистки. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 613,3 (M+H).

[01311] Стадия D. 2-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилфенол (рацемический, транс). Смесь 7-(2-(бензилокси)-6-метилфенил)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (26 мг, 0,042 ммоль), метанола (4 мл) и 10% палладия на углероде (20 мг) дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, выпаривали фильтрат в вакууме и хроматографировали на обращенно-фазовой колонке C18, Gilson, элюируя 5-95% смесью MeCN/H_2O + 0,1% ТФК. Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме, подщелачивали фосфатным буфером до pH 10 и дважды экстрагировали ДХМ с получением продукта (4,0 мг, 18%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 523,3 (M+H).

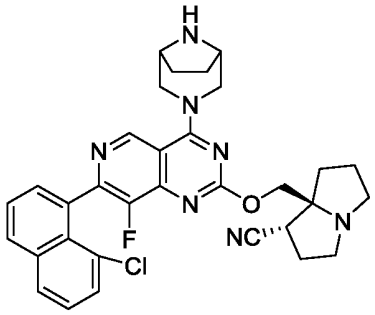
ПРИМЕР 378



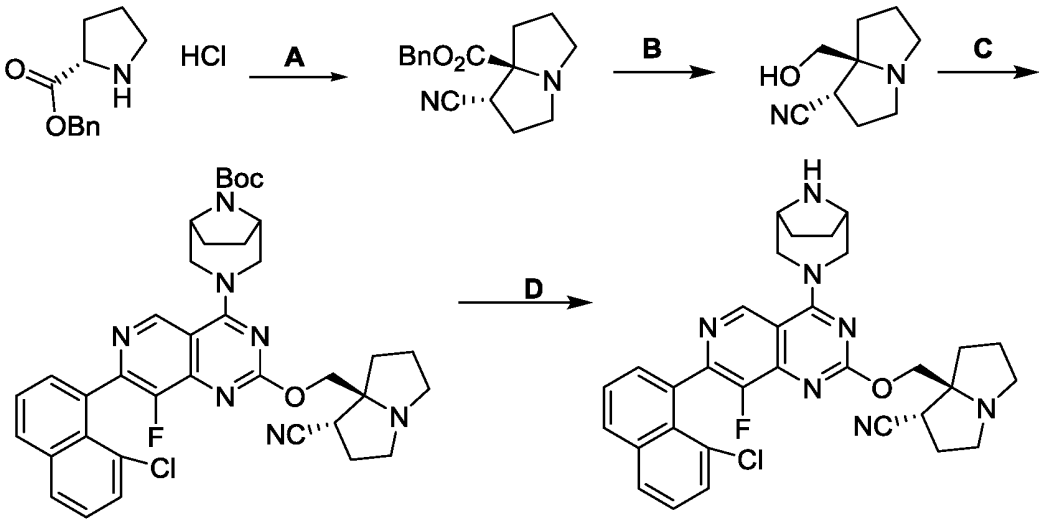
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01312] Синтезировали в соответствии с примером 356, используя 2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ол вместо (R)-(1-метилпирролидин-3-ил)метанола на стадии A, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)пиридо[4,3-d]пиримидина в форме бис-соли ТФК (45 мг, 60%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 581,2 (M+H).

ПРИМЕР 379



7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-1-карбонитрил (смесь транс-диастереомеров)



[01313] Стадия A. Бензил-1-цианотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров). К смеси гидрохлорида бензил-L-пролината (0,24 г, 1,0 ммоль), параформальдегида (30 мг, 1,0 ммоль) и акрилонитрила (0,10 мл, 1,5 ммоль) в Et_3N (0,14 мл, 1,02 ммоль) и толуоле (4 мл) добавляли AgOAc (0,17 г, 1,0 ммоль). Перемешивали смесь в темноте при 50 °C в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали осадок на фильтре МТБЭ. Концентрировали фильтрат и очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-35%), с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г, 80%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 271,2 (M+H).

[01314] Стадия B. 7a-(Гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-1-карбонитрил (смесь транс-диастереомеров). К раствору бензил-1-цианотетрагидро-1H-пирролизин-

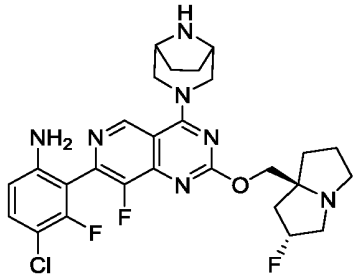
7a(5H)-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (0,13 г, 0,49 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0 °C добавляли LiBH4 (1,0 M, 0,49 мл, 0,49 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 5 часов. Гасили смесь сегнетовой солью (1,0 M, 1,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Экстрагировали смесь этилацетатом (2 мл × 5). Концентрировали объединенные экстракты и очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-50%), с получением указанного в заголовке соединения (41 мг, 51%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 167,2 (M+H).

[01315] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((1-цианотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров). Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (27 мг, 0,049 ммоль), Cs_2CO_3 (64 мг, 0,19 ммоль), 7a-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-1-карбонитрила (смесь транс-диастереомеров) (16 мг, 0,10 ммоль) и DMA (0,4 мл) нагревали до 110 °C в течение 5 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали этилацетатом. Промывали экстракт водой, промывали насыщенным солевым раствором и сушили (Na_2SO_4). Концентрировали раствор с получением указанного в заголовке соединения (4,0 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 684,3 (M+H).

[01316] Стадия D. 7a-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-1-карбонитрил (смесь транс-диастереомеров). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((1-цианотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (4,0 мг, 0,0058 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при комнатной температуре добавляли ТФК (0,25 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали ДХМ. Объединенный экстракт сушили

(Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,0 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 584,2 (M+H).

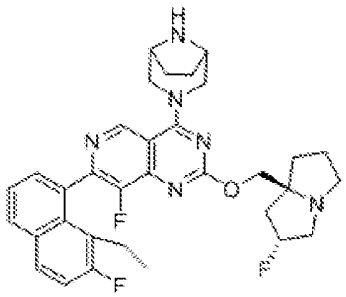
ПРИМЕР 380



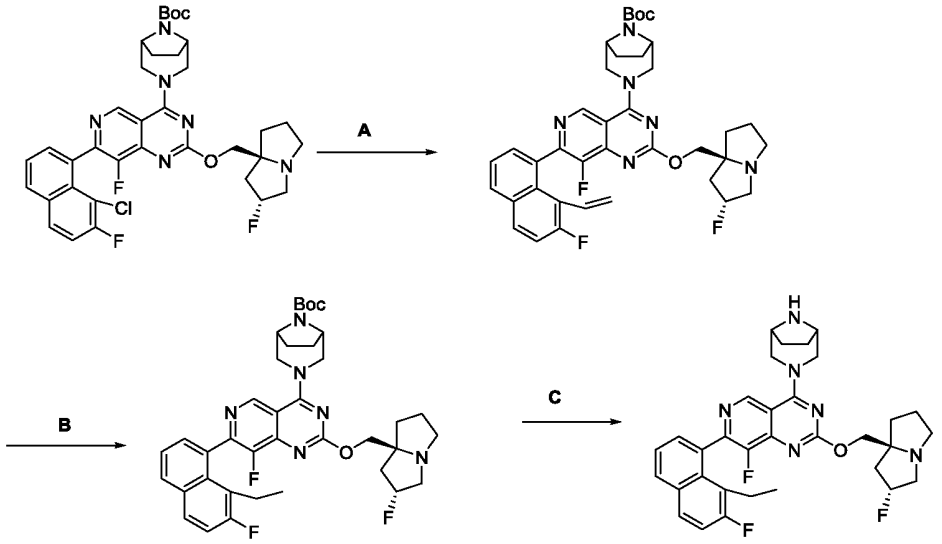
2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-хлор-3-фторанилин, бис(2,2,2-трифторацетат) (рацемический, транс)

[01317] Синтезировали в соответствии с примером 196, используя (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (рацемический, транс) вместо (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола на стадии A и используя (6-амино-3-хлор-2-фторфенил)бороновую кислоту вместо 2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-4-бороновой кислоты на стадии B, с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-хлор-3-фторанилина (рацемический, транс) (5,6 мг, 39%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 560,2 (M+H).

ПРИМЕР 381



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01318] трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Синтезировали в соответствии с примером 29, стадии A-H, используя 2-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (синтезировали в соответствии с примером 44, стадии A-C) вместо 2-(8-хлорнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на стадии C и (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (рацемический, транс) вместо (S)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола на стадии H (49 мг, 40%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 695,2 [M+H].

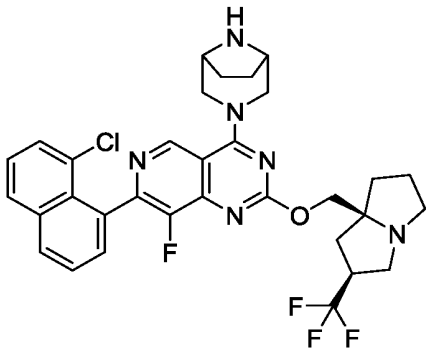
[01319] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-фтор-8-винилнафталин-1-ил)-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (49 мг, 0,07 ммоль), винилтрифторбората калия (0,028 г, 0,21 ммоль), фторида цезия (0,048 г, 0,32 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,008 г, 0,007 ммоль) в диоксане (2,8 мл) и воде (0,54 мл) продували Ar и нагревали при 95 °C в течение 18 часов в закрытой колбе. Разделяли смесь между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-фтор-8-винилнафталин-1-ил)-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-

d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс), который использовали для следующей реакции без очистки. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 687,3 [M+H].

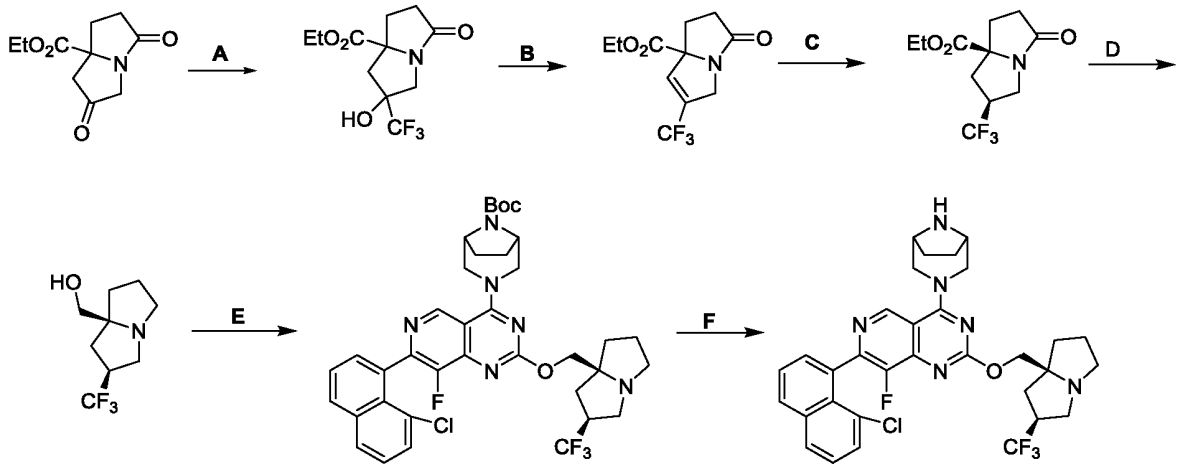
[01320] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: Раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-фтор-8-винилнафталин-1-ил)-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (48 мг, 0,07 ммоль) в EtOH (2 мл) обрабатывали 20% Pd(OH)2/C (5 мг) и перемешивали в атмосфере H_2 в течение 16 часов. Обрабатывали смесь метанолом (2 мл), добавляли дополнительное количество Pd(OH)2/C (10 мг) и перемешивали в атмосфере H_2 в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество Pd(OH)2/C (10 мг) и перемешивали суспензию в атмосфере H_2 еще 16 часов. Фильтровали смесь через бумагу GF и концентрировали фильтрат. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией, элюируя 0-7,5% смесью MeOH/ДХМ, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (19 мг, 39%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 689,3 [M+H].

[01321] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс): Раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (18,5 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) обрабатывали 4 н. раствором HCl в диоксане (0,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (5-95% ACN/вода + 0,1% ТФК в качестве модификатора). Лиофилизировали с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина в форме ди-соли ТФК (рацемический, транс) (11 мг, 51%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 589,3 [M+H].

ПРИМЕР 382



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aS)-2-(трифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин) (смесь цис-диастереомеров)



[01322] Стадия A. Этил-2-гидрокси-5-оксо-2-(трифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К раствору этил-2,5-диоксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (0,42 г, 2,0 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °C добавляли (трифторметил)триметилсилан (0,31 мл, 2,1 ммоль), затем TBAF (1,0 M в ТГФ, 3,0 мл, 3,0 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов. Добавляли (трифторметил)триметилсилан (0,059 мл, 0,40 ммоль) и перемешивали смесь в течение 20 часов. К полученной смеси добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут и добавляли TBAF (1,0 мл, 0,020 мл, 0,020 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и гасили водой. Смесь экстрагировали смесью этилацетат/гексаны (1:1). Сушили органический экстракт (Na_2SO_4) и концентрировали с

получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,49 г, 87%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 282,2 (M+H).

[01323] Стадия B. Этил-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К раствору этил-2-гидрокси-5-оксо-2-(трифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (0,50 г, 1,8 ммоль) в пиридине (12 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 добавляли тионилхлорид (1,3 мл, 18 ммоль). Нагревали смесь при 80 °C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Разбавляли остаток HCl (1 M, 80 мл) и 2 раза экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали раствором HCl (1 M, 30 мл) и $NaHCO_3$ (насыщ.). Слой EtOAc сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-50%), с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, 37%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 264,2 (M+H).

[01324] Стадия C. Этил-5-оксо-2-(трифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (смесь цис-диастереомеров). Смесь этил-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (0,16 г, 0,59 ммоль), Pd-C (10%, 31 мг, 0,029 ммоль) и этанола (6 мл) перемешивали в атмосфере H_2 из баллона при комнатной температуре в течение 2 часов. Фильтровали смесь через целит и концентрировали фильтрат с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,16 г, 101%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 266,1 (M+H).

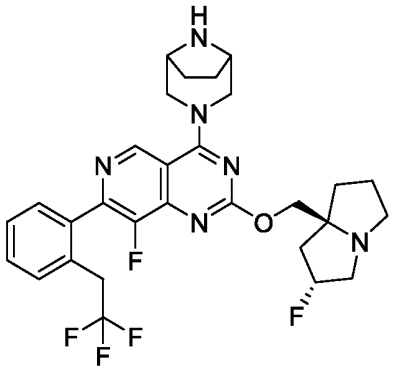
[01325] Стадия D. (2-(Трифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (смесь цис-диастереомеров). К раствору этил-5-оксо-2-(трифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (смесь цис-диастереомеров) (0,15 г, 0,57 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0 °C по каплям добавляли LAH (2,4 M в ТГФ, 0,47 мл, 1,13 ммоль). Нагревали раствор при 60 °C в течение 3 часов. Охлаждали смесь до 0 °C и добавляли сегнетову соль (1 M, 0,5 мл). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 10 минут. Фильтровали суспензию и промывали твердое вещество ТГФ. Объединенный фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (80 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 210,3 (M+H).

[01326] Стадия E. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-(трифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-

ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь цис-диастереомеров). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (27 мг, 0,049 ммоль) и (2-(трифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (смесь цис-диастереомеров) (15 мг, 0,073 ммоль) в ТГФ (0,50 мл) при 0 °C добавляли NaH (60%, 3,9 мг, 0,097 ммоль). Перемешивали раствор при 0 °C в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 6 часов. Очищали раствор препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали для удаления CH_3CN. Полученный раствор подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали этилацетатом. Сушили экстракт (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 727,2 (M+H).

[01327] Стадия F. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-(трифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат) (смесь цис-диастереомеров). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-(трифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь цис-диастереомеров) (22 мг, 0,030 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 73%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 627,2 (M+H).

ПРИМЕР 383

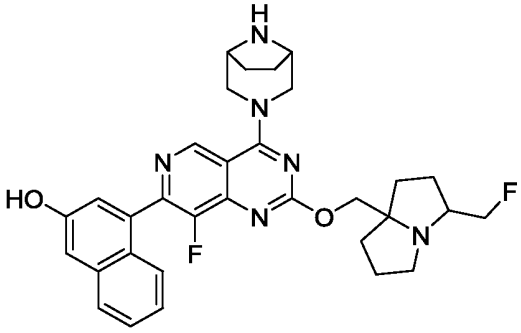


4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

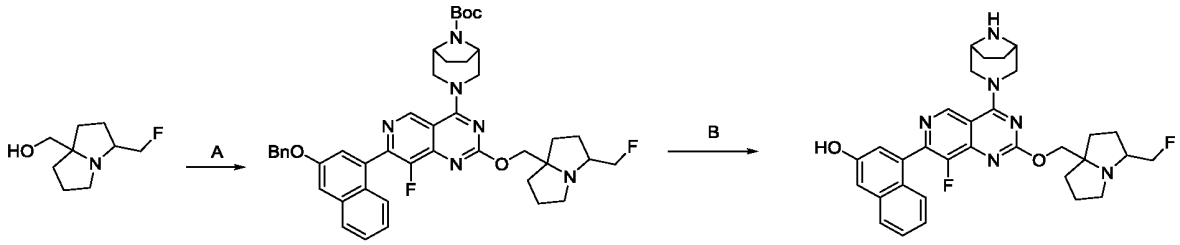
[01328] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (40 мг, 65%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 675,3 (M+H).

[01329] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин, дигидрохлорид (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 229, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением дигидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (26 мг, 67%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 575,3 (M+H).

ПРИМЕР 384



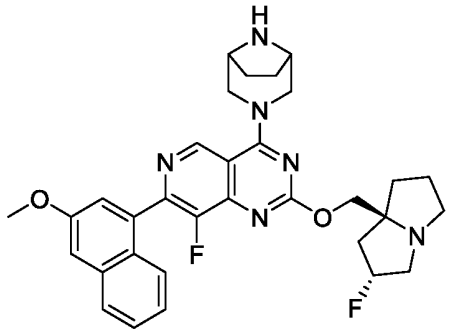
4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол (смесь изомеров)



[01330] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь изомеров). Раствор (3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (смесь изомеров, синтезировали в соответствии с примером 400, стадии A-I, 10 мг, 0,06 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-2-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (54 мг, 0,087 ммоль), предкатализатора RuPhos Pd 3 поколения (5 мг, 0,006 ммоль) и Cs_2CO_3 (75 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) продували аргоном в течение 5 минут и нагревали до 90 °C в течение ночи в закрытой колбе. Очищали раствор хроматографией на силикагеле (1-20% MeOH/ДХМ с 1% NH4OH в качестве модификатора). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь изомеров) (19 мг, 43%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 763,4 (M+H).

[01331] Стадия B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол (смесь изомеров). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь изомеров) (19 мг, 0,025 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) при -78 °C добавляли 1,2,3,4,5-пентаметилбензол (18 мг, 0,12 ммоль) и трихлорборан (130 мкл, 0,12 ммоль). Перемешивали раствор в течение 30 минут при -78 °C и в течение 1 часа при 0 °C. гасили раствор с помощью $NaHCO_3$ и разделяли с использованием 4:1 смеси ДХМ:ИПС. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на обращенно-фазовой колонке (5-95% MeCN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора). Фракции, содержащие продукт, объединяли и разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (смесь изомеров) (3,5 мг, 25%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 573,3 (M+H).

ПРИМЕР 385

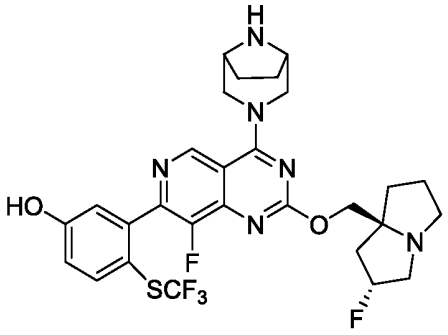


4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-метоксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

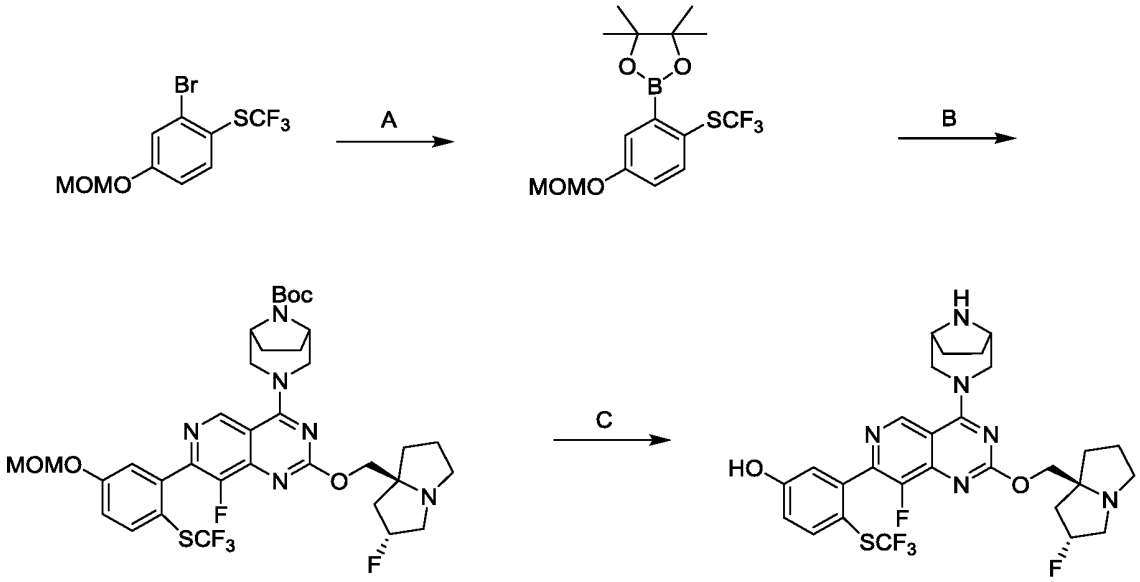
[01332] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-H, используя (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (рацемический, транс) вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и (3-метоксинафталин-1-ил)бороновую

кислоту вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с последующим снятием защиты с применением примера 391, стадии A, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-метоксинафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (38 мг, 85%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 573,3 (M+H).

ПРИМЕР 386



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-((трифторметил)тио)фенол (рацемический, транс)



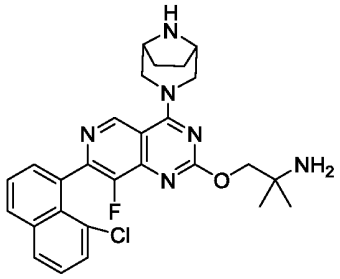
[01333] Стадия A. 2-(5-(Метоксиметокси)-2-((трифторметил)тио)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Синтезировали в соответствии с примером 399, стадия E, используя (2-бром-4-(метоксиметокси)фенил)(трифторметил)сульфан вместо 2-

изопропил-5-(метоксиметокси)фенилтрифторметансульфоната, с получением 2-(5-(метоксиметокси)-2-((трифторметил)тио)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (50 мг, 55%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,60 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,10 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 1,37 (с, 12H).

[01334] Стадия B. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-(метоксиметокси)-2-((трифторметил)тио)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя 2-(5-(метоксиметокси)-2-((трифторметил)тио)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-(метоксиметокси)-2-((трифторметил)тио)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (49 мг, 72%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 753,3 (M+H).

[01335] Стадия C. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-((трифторметил)тио)фенол (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 422, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-(метоксиметокси)-2-((трифторметил)тио)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением 3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-((трифторметил)тио)фенола (рацемический, транс) (29 мг, 73%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 609,2 (M+H).

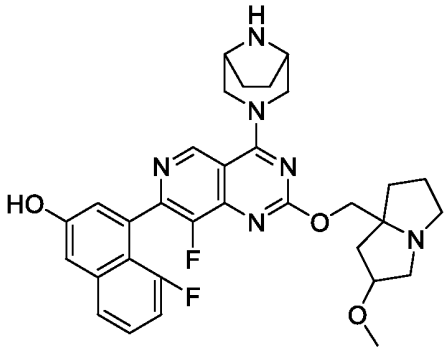
ПРИМЕР 387



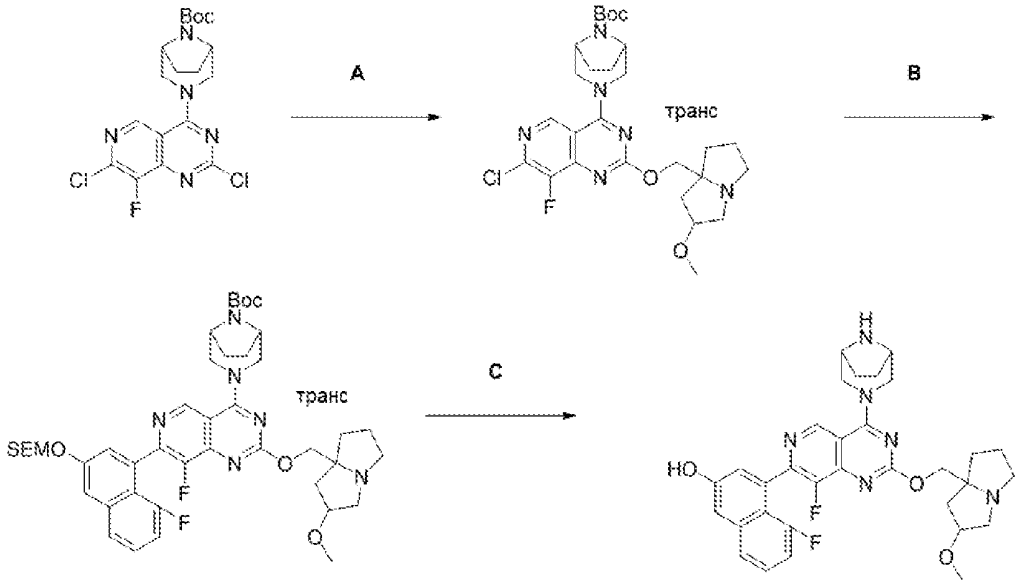
(S)-1-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)пропан-2-амин, бис(2,2,2-трифторацетат)

[01336] Синтезировали в соответствии с примером 29, стадия H, используя N-Boc-2-амино-2-метил-1-пропанол вместо (S)-(1-изопропилпирролидин-2-ил)метанола, с последующим снятием защиты с применением примера 2, стадии I (28 мг, 30%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 507,2 (M+H).

ПРИМЕР 388



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол (смесь транс-диастереомеров)



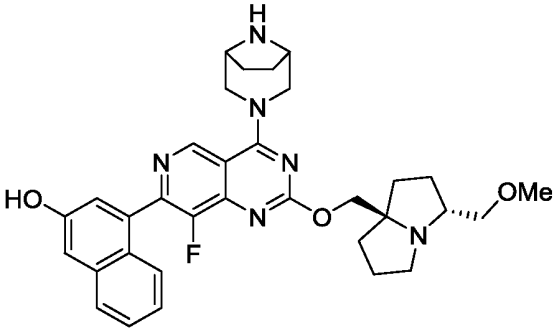
[01337] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,18 г, 0,41 ммоль), (2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (смесь транс-диастереомеров, синтезировали в соответствии с примером 219, стадии A-C, 70 мг, 0,41 ммоль) и карбонат цезия (0,40 г, 1,2 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой и крышкой с резиновой пробкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли диоксан (4,1 мл). Нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 18 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (99 мг, 43%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 563,3 (M+H).

[01338] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-фтор-3-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)нафталин-1-ил)-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

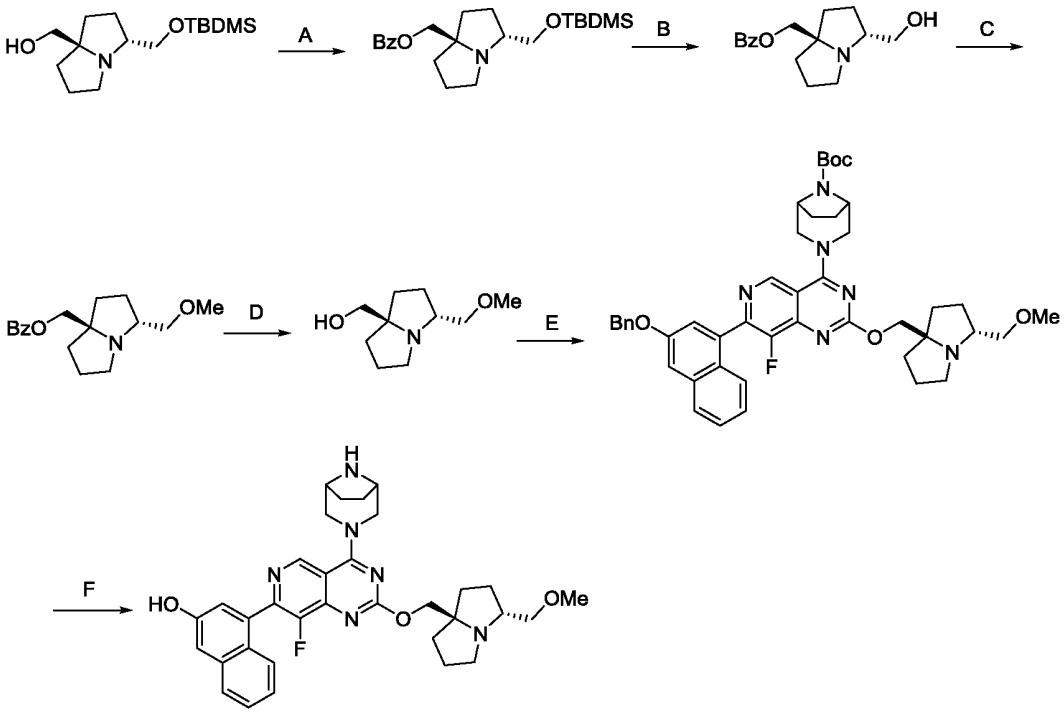
диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров) (42 мг, 0,075 ммоль), (2-(((5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)метокси)этил)триметилсилана (46 мг, 0,11 ммоль, синтезировали в соответствии с примером 366, стадии A-F) и XPhos Pd G2 (12 мг, 0,015 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли дегазированный ТГФ (0,15 мл) и дегазированный 0,5 М водный раствор K_3PO_4 (0,3 мл, 0,15 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 40 °C в течение 1,5 часа. Разбавляли реакционную смесь водой и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния,, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-фтор-3-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)нафталин-1-ил)-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (29 мг, 47%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 819,4 (M+H).

[01339] Стадия C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, бис(2,2,2-трифторацетат) (смесь транс-диастереомеров). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-фтор-3-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)нафталин-1-ил)-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров) (29 мг, 0,035 ммоль) добавляли в круглодонную колбу с мешалкой. Добавляли ДХМ (1 мл) и ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (C18, 0-80% MeCN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ола (смесь транс-диастереомеров) (21 мг, 71%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 589,3 (M+H).

ПРИМЕР 389



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((3-(метоксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол (смесь транс-диастереомеров)



[01340] Стадия A. (3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метилбензоат (смесь транс-диастереомеров). К раствору (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (смесь транс-диастереомеров) (0,30 г, 1,1 ммоль) и триэтиламина (0,59 мл, 4,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0 °C добавляли бензоилхлорид (0,24 мл, 2,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Разделяли раствор между дихлорметаном и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили с помощью

Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (1-10% MeOH/ДХМ с 1% NH4OH в качестве модификатора) с получением (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метилбензоата (смесь транс-диастереомеров) (0,23 г, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 390,2 (M+H).

[01341] Стадия B. (3-(Гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метилбензоат (смесь транс-диастереомеров). К раствору (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метилбензоата (рацемический, транс) (0,23 г, 0,59 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония (1,2 мл, 1,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Концентрировали раствор и очищали хроматографией на силикагеле (1-20% MeOH/ДХМ с 1% NH_4OH в качестве модификатора) с получением (3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метилбензоата (смесь транс-диастереомеров) (147 мг, 90%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 276,2 (M+H).

[01342] Стадия C. (3-(Метоксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метилбензоат (смесь транс-диастереомеров). К раствору (3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метилбензоата (смесь транс-диастереомеров) (44 мг, 0,16 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при 0 °C добавляли 60% гидрид натрия в минеральном масле (13 мг, 0,32 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 10 минут. Добавляли иодметан (10 мкл, 0,16 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Разделяли раствор между дихлорметаном и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Концентрировали органический слой и очищали хроматографией на силикагеле (1-20% MeOH/ДХМ с 1% NH4OH в качестве модификатора) с получением (3-(метоксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метилбензоата (смесь транс-диастереомеров) (3,2 мг, 7%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 290,2 (M+H).

[01343] Стадия D. (3-(Метоксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (смесь транс-диастереомеров). К раствору (3-(метоксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метилбензоата (смесь транс-диастереомеров) (3,2 мг, 0,011 ммоль) в тетрагидрофуране (0,1 мл) при 0 °C добавляли 1 M LiAlH4 (44 мкл, 0,044 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 30 минут. Разбавляли реакционную смесь диэтиловым эфиром (0,1 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли воду (10 мкл), 15%

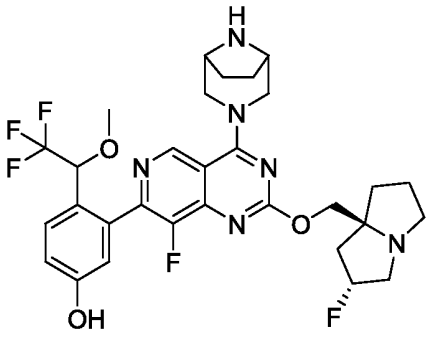
NaOH (15 мкл) и воду (30 мкл) и перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли $MgSO_4$ и перемешивали суспензию в течение 15 минут. Фильтровали суспензию и выпаривали фильтрат под потоком азота с получением (3-(метоксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (смесь транс-диастереомеров) (2,0 мг, 98%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 186,2 (M+H).

[01344] Стадия E. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(метоксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров). Раствор (3-(метоксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (смесь транс-диастереомеров) (5,8 мг, 0,031 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-2-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (59 мг, 0,094 ммоль), предкатализатора RuPhos Pd 3 поколения (2,6 мг, 0,0031 ммоль) и Cs_2CO_3 (41 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) продували аргоном в течение 5 минут и нагревали до 90 °C в закрытой колбе. Очищали раствор хроматографией на силикагеле (1-10% MeOH/ДХМ с 1% NH4OH в качестве модификатора) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(метоксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (13 мг, 54%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 775,4 (M+H).

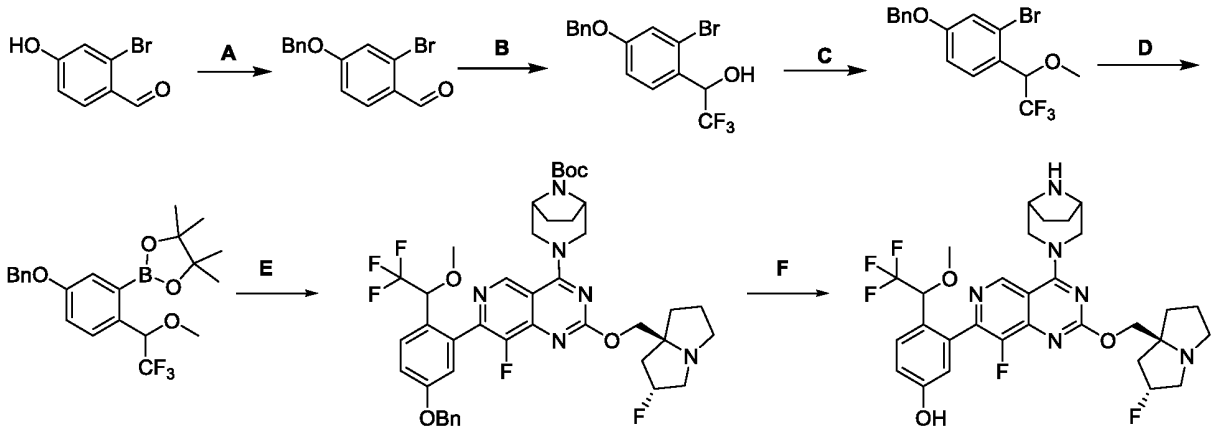
[01345] Стадия F. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((3-(метоксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол (смесь транс-диастереомеров). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-(бензилокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(метоксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (13 мг, 0,017 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) при -78 °C добавляли 1,2,3,4,5-пентаметилбензол (12 мг, 0,084 ммоль) и трихлорборан (84 мкл, 0,084 ммоль). Перемешивали раствор в течение 30 минут при -78 °C и в течение 1 часа при 0 °C. Полученный раствор гасили с помощью $NaHCO_3$ и разделяли с использованием 4:1 смеси ДХМ/ИПС. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на обращенно-фазовой колонке (5-95% MeCN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((3-

(метоксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол а(смесь транс-диастереомеров) (7,7 мг, 79%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 585,3 (M+H).

ПРИМЕР 390



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)фенол (рацемический, транс)



[01346] Стадия A. 4-Бензилокси-2-бром-бензальдегид. К раствору 2-бром-4-гидрокси-бензальдегид (25 г, 124 ммоль) в ДМФА (250 мл) добавляли K_2CO_3 (51,6 г, 373 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа и добавляли BnBr (25,5 г, 149 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Фильтровали суспензию и промывали осадок на фильтре EtOAc (200 мл). Фильтрат разбавляли водой (750 мл). Переносили смесь в делительную воронку и экстрагировали смесь водного слоя этилацетатом (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 3→10% этилацетат/петролейный эфир, получением требуемого продукта (30 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,23 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,48 - 7,33 (м, 5H), 7,24 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,01 (дд, *J* = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H)

[01347] Стадия B. 1-(4-Бензилокси-2-бром-фенил)-2,2,2-трифторэтанол. К раствору 4-бензилокси-2-бромбензальдегида (30 г, 103 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли TBAF (1 M, 155 мл) при 25 °C. Охлаждали смесь до 0 °C и по каплям добавляли $TMSCF_3$ (43,0 г, 309 ммоль) при 0 °C. Нагревали смесь до 25 °C и перемешивали в течение 1 часа. Фильтровали суспензию и промывали осадок на фильтре EtOAc (200 мл). Фильтрат разбавляли водой (500 мл). Переносили смесь в делительную воронку и экстрагировали водный слой этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 3→10% этилацетат/петролейный эфир, с получением требуемого продукта (25 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества.

[01348] Стадия C. 4-Бензилокси-2-бром-1-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)бензол. К раствору 1-(4-бензилокси-2-бром-фенил)-2,2,2-трифторэтанола (3,3 г, 9,14 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaH (548 мг, 60% дисперсия в минеральном масле, 13,7 ммоль) при 0 °C. Нагревали смесь до 25 °C и перемешивали в течение 0,5 часа. Добавляли CH_3I (2,59 г, 18,3 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Реакцию гасили, добавляя насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл). Переносили смесь в делительную воронку и экстрагировали водный слой этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0→3% градиент этилацетат/петролейный эфир, с получением 4-бензилокси-2-бром-1-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)бензола (2,1 г, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,50 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,46 - 7,34 (м, 5H), 7,24 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,02 (дд, *J* = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,13 - 5,04 (м, 3H), 3,40 (с, 3H).

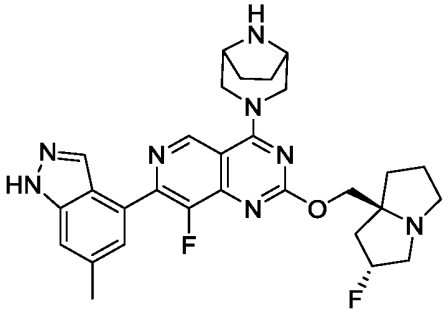
[01349] Стадия D. 2-[5-Бензилокси-2-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. В круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли 4-бензилокси-2-бром-1-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)бензол (4,7 г, 12,53 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (3,82 г, 15,0 ммоль), затем добавляли 1,4-диоксан (50 мл). Добавляли KOAc (3,69 г, 37,6 ммоль) и циклопентил(дифенил)фосфан-(дихлорпалладий)-железо (917 мг, 1,25 ммоль). Три раза вакуумировали колбу и наполняли азотом. Перемешивали смесь при 95 °C в атмосфере азота в течение 12 часов. Фильтровали суспензию и промывали осадок на фильтре этилацетатом (20 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0→2% этилацетат/петролейный эфир, с получением 2-[5-бензилокси-2-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,15 г, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,58 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,48 - 7,44 (м, 2H), 7,43 - 7,32 (м, 3H), 7,12 (дд, *J* = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 5,64 (к, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 1,36 (с, 12H).

[01350] Стадия E. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)фенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)фенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (40 мг, 54%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 811,3 (M+H).

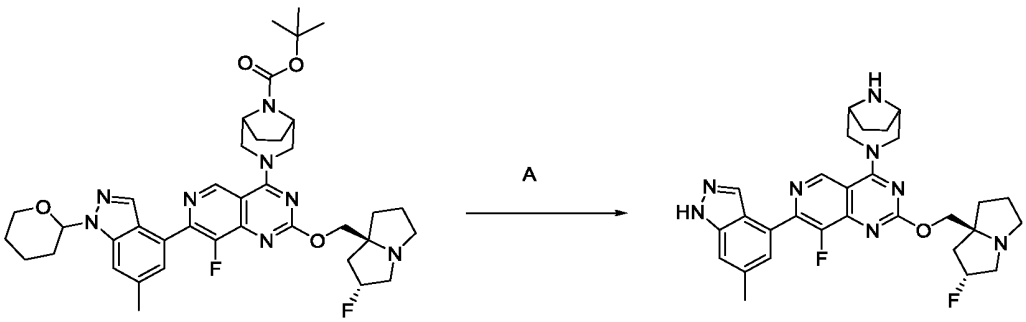
[01351] Стадия F. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)фенол (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)фенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

(рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс), с получением 3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)фенола (рацемический, транс) (10 мг, 26%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 621,3 (M+H).

ПРИМЕР 391



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(6-метил-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

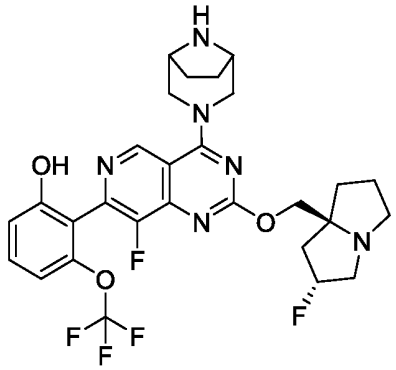


[01352] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-H, используя (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (рацемический, транс) вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и 6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (34 мг, 52%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 731,4 (M+H).

[01353] Стадия A. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(6-метил-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (34 мг, 0,048 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (1 мл, 4 ммоль). После перемешивания в течение 2,5 часа при комнатной температуре добавляли дополнительное количество 4 M HCl в диоксане (1 мл, 4 ммоль). Через 7 часов концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 5-95% смесью MeCN/вода, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(6-метил-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (13 мг, 51%) в виде желтого пенистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 547,3 (M+H).

ПРИМЕР 392



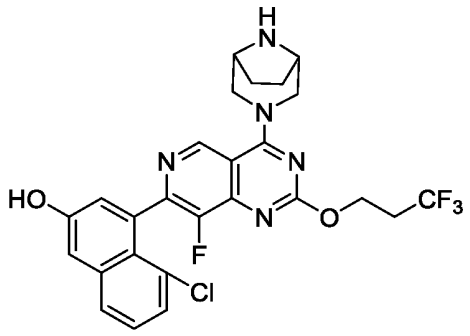
2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(трифторметокси)фенол (рацемический, транс)

[01354] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-гидрокси-6-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс).

Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)фенол вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-гидрокси-6-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (40 мг, 64%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 693,3 (M+H).

[01355] Стадия B. 2-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(трифторметокси)фенол (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 422, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-гидрокси-6-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением 2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(трифторметокси)фенола (рацемический, транс) (14 мг, 86%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 593,3 (M+H).

ПРИМЕР 393

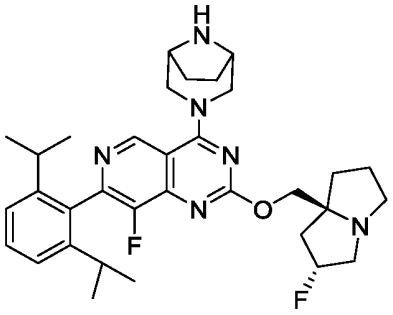


4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол

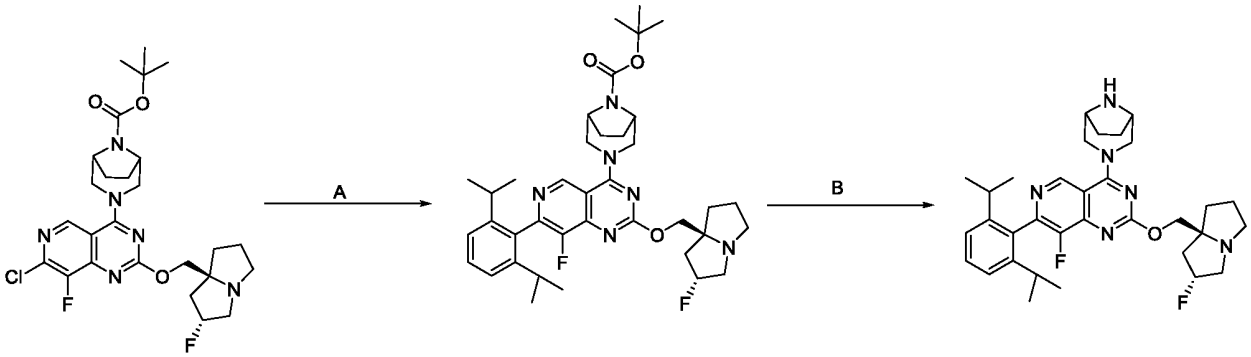
[01356] Синтезировали в соответствии с примером 36, используя 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-хлор-8-фтор-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[4,3-

d]пиримидин вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата на стадии F, с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ола (10 мг, 74%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 548,2 [M+H].

ПРИМЕР 394



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,6-диизопропилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

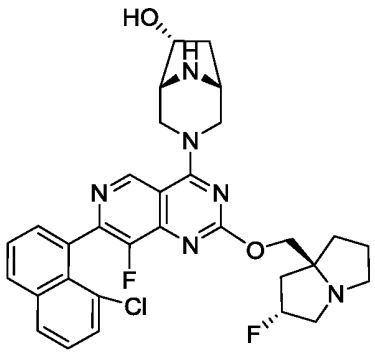


[01357] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2,6-диизопропилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс): Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (50 мг, 0,09 ммоль), (2,6-диизопропилфенил)бороновой кислоты (37 мг, 0,18 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (6,4 мг, 0,009 ммоль) и Cs_2CO_3 (89 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (1 мл)

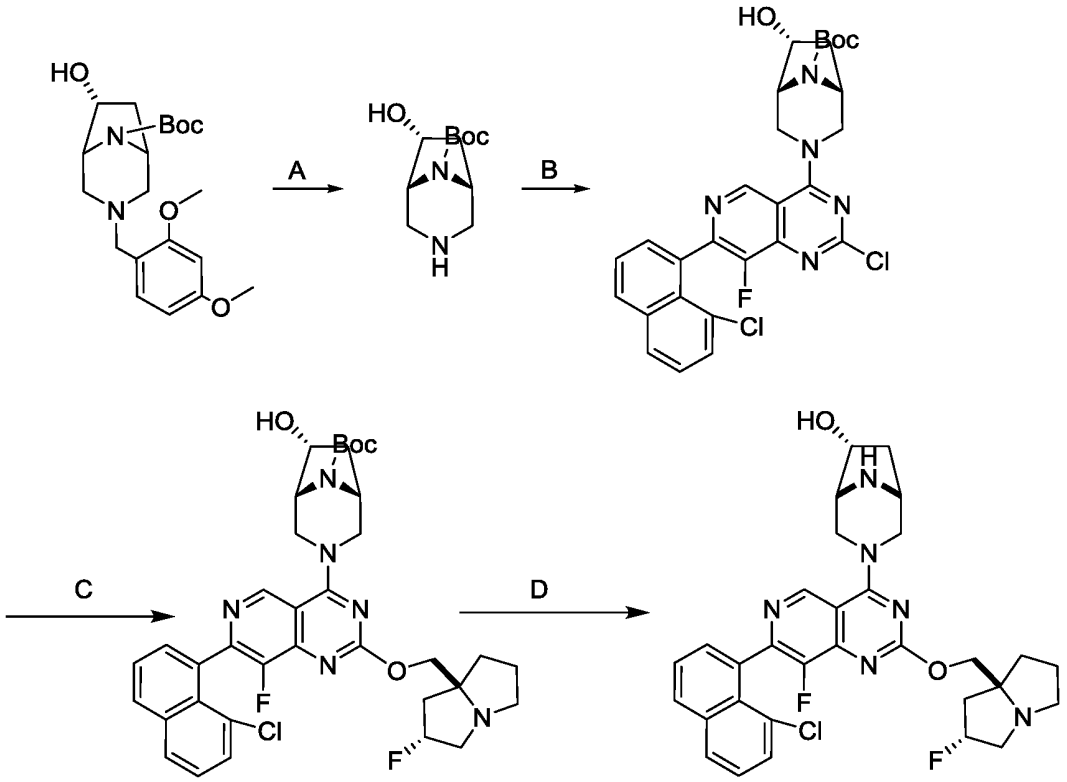
дегазировали Ar в течение 5 минут. Закрывали реакционную смесь и перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Разделяли смесь между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией элюируя 0-10% смесью MeOH/ДХМ, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2,6-диизопропилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (38 мг, 62%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 677,4 [M+H].

[01358] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,6-диизопропилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс): К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2,6-диизопропилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилаат (рацемический, транс) (38 мг, 0,056 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 4 н. HCl (1 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали. Растворяли остаток в метаноле (0,5 мл) и превращали в форму свободного основания, фильтруя через карбонатную фритту Agilent MP, промывая 3 x метанолом. Концентрировали фильтрат с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,6-диизопропилфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (31 мг, 96%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 577,3 [M+H].

ПРИМЕР 395



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол (рацемический, транс)



[01359] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5R,6R)-6-гидрокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: К перемешанному раствору трет-бутил-(1R,5R,6R)-3-(2,4-диметоксибензил)-6-гидрокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,30 г, 0,79 ммоль, синтезировали в соответствии с примером 31, стадии A-D) в метаноле (8 мл) добавляли 20% гидроксид палладия на углероде (0,10 г, 0,14 ммоль). Дегазировали реакционную смесь с помощью N_2 и обеспечивали атмосферу водорода (из баллона). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 3 часов. Фильтровали реакционную смесь через целит и промывали целит MeOH (3*2 мл). Выпаривали фильтрат в вакууме. Растворяли остаток в МТБЭ и фильтровали через ватный фильтр. Выпаривали фильтрат под потоком азота с получением трет-бутил-(1R,5R,6R)-6-гидрокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, который использовали для следующей реакции без очистки. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 229,3 (M+H).

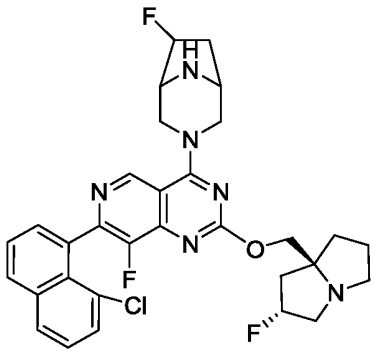
[01360] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5R,6R)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-гидрокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 2,4-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (0,16 г, 0,42 ммоль) в ДХМ (4 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутил-(1R,5R,6R)-6-гидрокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (80 мг, 0,35 ммоль), затем Et_3N (59 мкл, 0,42 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь и очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетат/гексаны (0-100%), с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, 86%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 570,2 (M+H).

[01361] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-гидрокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). К раствору трет-бутил-(1R,5R,6R)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-гидрокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,17 г, 0,29 ммоль) и (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (рацемический, транс) (0,14 г, 0,87 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 0 °C добавляли NaH (60%, 29 мг, 0,72 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов и концентрировали до примерно 1 мл. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и концентрировали для удаления CH_3CN. Подщелачивали раствор с помощью $NaHCO_3$ (насыщ.), экстрагировали этилацетатом, сушили (Na_2SO_4), и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,10 г, 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 693,2 (M+H).

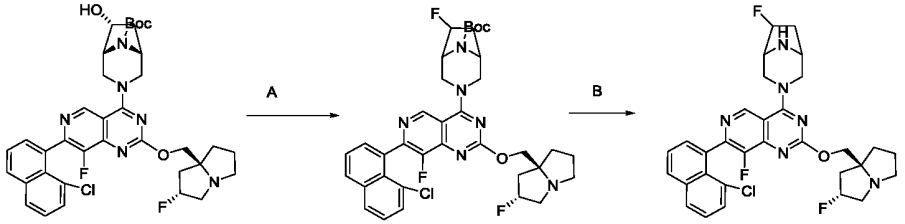
[01362] Стадия D. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-Хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ол, бис(2,2,2-трифторацетат) (рацемический, транс). К раствору трет-бутил-(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-гидрокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (7,0 мг, 0,010 ммоль) в ДХМ (0,50 мл) добавляли ТФК (0,25 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 минут, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и

лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (7,0 мг, 84%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 593,2 (M+H).

ПРИМЕР 396



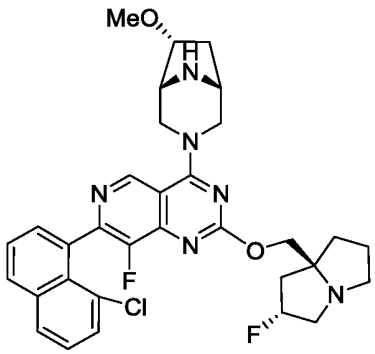
7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-4-(6-фтор-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)



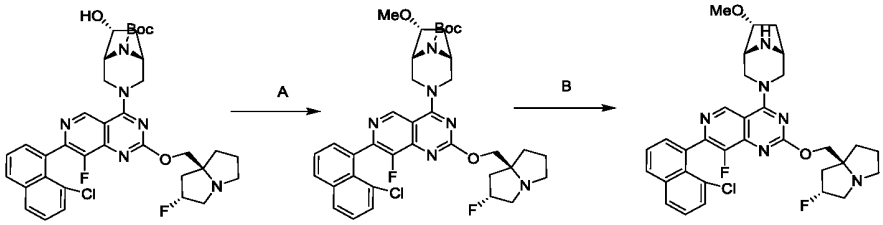
[01363] Стадия A. трет-Бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-фтор-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). К раствору трет-бутил-(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-гидрокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (36 мг, 0,052 ммоль) в ДХМ (1 мл) при комнатной температуре добавляли DAST (27 мкл, 0,21 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов, концентрировали и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали этилацетатом. Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (14 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 695,3 (M+H).

[01364] Стадия B. 7-(8-Хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-4-(6-фтор-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат) (рацемический, транс). К раствору трет-бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-фтор-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (5 мг, 0,007 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,5 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 15 минут и концентрировали досуха. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (2,0 мг, 34%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 595,2 (M+H).

ПРИМЕР 397



7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((1R,5R,6R)-6-метокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

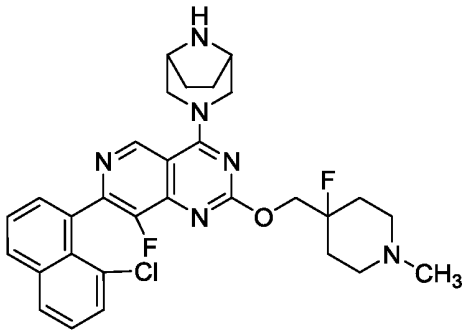


[01365] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). К раствору трет-бутил-(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-

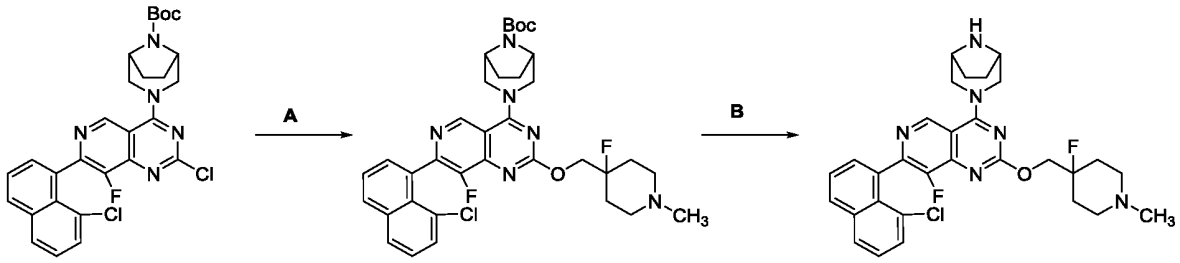
пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-гидрокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (24 мг, 0,035 ммоль) в ТГФ (0,7 мл) при комнатной температуре добавляли MeI (13 мкл, 0,20 ммоль), затем NaH (60%, 4,2 мг, 0,10 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали ДХМ. Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 707,2 (M+H).

[01366] Стадия B. 7-(8-Хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((1R,5R,6R)-6-метокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат) (рацемический, транс). К раствору трет-бутил-(1R,5R,6R)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (5,0 мг, 0,0071 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут, концентрировали досуха и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 51%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 607,2 (M+H).

ПРИМЕР 398



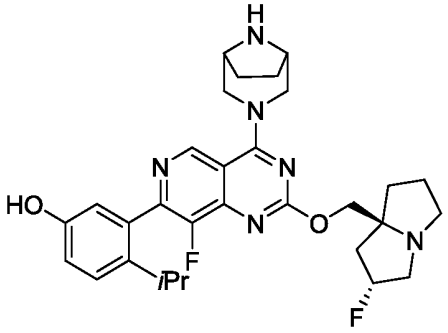
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



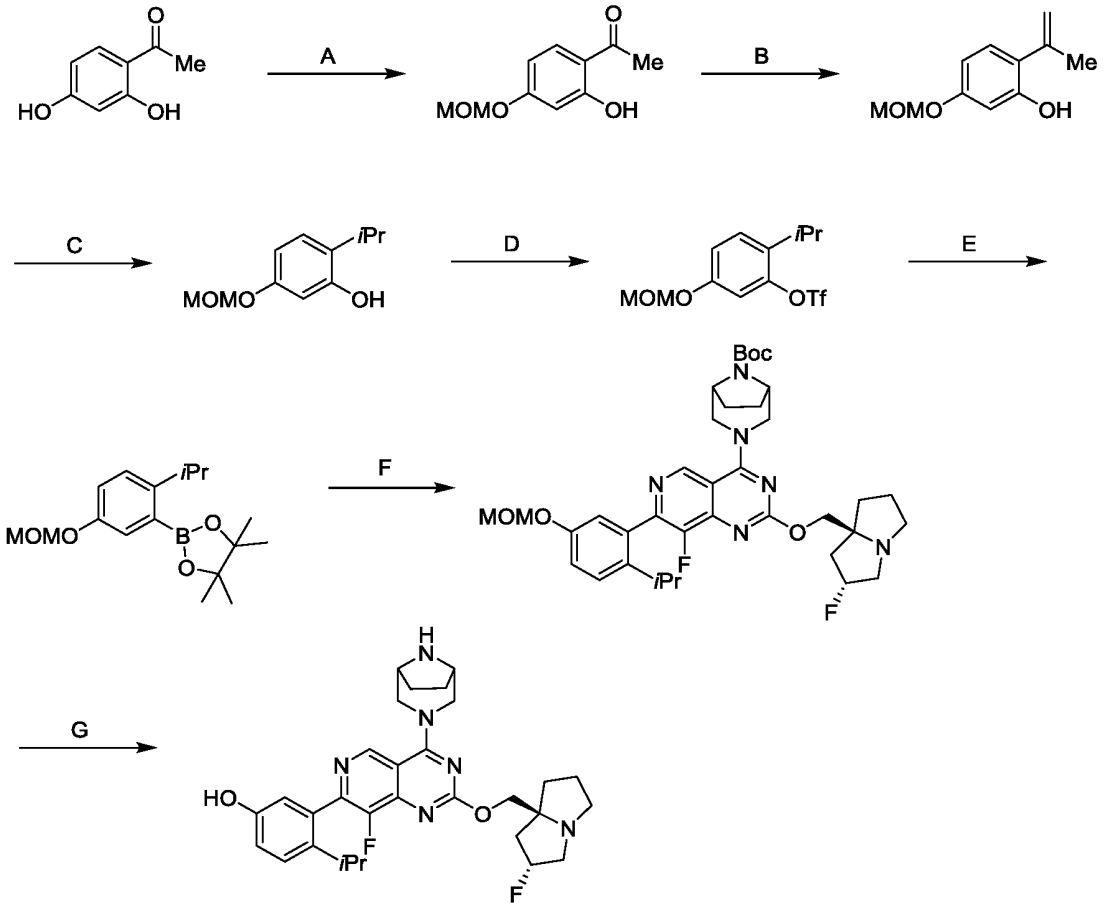
[01367] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,090 ммоль), (4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метанола (13 мг, 0,090 ммоль), Cs_2CO_3 (88 мг, 0,27 ммоль) и 1,4-диоксана (1 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 60 °C в течение 24 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разделяли между водой (5 мл) и EtOAc (15 мл). Промывали органическую фазу водой (5 мл), промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, выпаривали в вакууме и хроматографировали на силикагеле, используя 4% MeOH +10% NH4OH в ДХМ, с получением требуемого продукта в виде бесцветного твердого вещества (37 мг, 62%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 665,3 (M+H).

[01368] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Перемешанный раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (37 мг, 0,056 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) охлаждали до -20 °C и добавляли 4 М хлороводород в диоксане (1 мл, 4,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и концентрировали в вакууме. Остаток превращали в свободное основание, разделяя между насыщенным раствором $NaHCO_3$ и ДХМ, с получением требуемого соединения (28 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 565,2 (M+H).

ПРИМЕР 399



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-изопропилфенол (рацемический, транс)



[01369] Стадия A. 1-(2-Гидрокси-4-(метоксиметокси)фенил)этан-1-он. 1-(2,4-Дигидроксифенил)этан-1-он (1,0 г, 6,6 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,9 мл, 16 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл). Охлаждали смесь до 0 °C и добавляли

хлорметилметиловый эфир (0,75 мл, 9,9 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа разбавляли реакционную смесь H_2O и EtOAc. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и конденсировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (колонка RediSep Gold, 24 г, 0-10% EtOAc/гексан) с получением 1-(2-гидрокси-4-(метоксиметокси)фенил)этан-1-она (1,2 г, 89%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 12,62 (с, 1H), 7,66 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,55 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,58 (с, 3H).

[01370] Стадия B. 5-(Метоксиметокси)-2-(проп-1-ен-2-ил)фенол. Бромид метилтрифенилфосфония (2,2 г, 6,2 ммоль) суспендировали в диэтиловом эфире (40,0 мл) и охлаждали до 0 °C. Одной порцией добавляли трет-бутоксид калия (1,4 г, 12 ммоль). После перемешивания смеси в течение 15 минут добавляли 1-(2-гидрокси-4-(метоксиметокси)фенил)этан-1-он (1,2 г, 5,9 ммоль) в форме раствора в диэтиловом эфире (20 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ. Отделяли органический слой, сушили над $MgSO_4$ и конденсировали. Полученный материал очищали флэш-хроматографией (колонка RediSep Gold, 24 г, 0-15% смесь EtOAc/гексаны) с получением 5-(метоксиметокси)-2-(проп-1-ен-2-ил)фенола (0,26 г, 23%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,05 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,65 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,59 (дд, *J* = 2,6, 8,4 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,36 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 5,10 (шс, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

[01371] Стадия C. 2-Изопропил-5-(метоксиметокси)фенол. 5-(Метоксиметокси)-2-(проп-1-ен-2-ил)фенол (270 мг, 1,4 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и продували полученный раствор аргоном. Добавляли 10% палладий на углероде (0,15 г, 0,14 ммоль), продували смесь водородом и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода в течение 16 часов. Фильтровали смесь через целит и конденсировали с получением 2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенола (0,20 г, 74%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,08 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,60 (дд, *J* = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,50 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,77 (с, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,16-3,09 (м, 1H), 1,23 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H).

[01372] Стадия D. 2-Изопропил-5-(метоксиметокси)фенилтрифторметансульфонат. Раствор 2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенола (0,20 г, 1 ммоль) и 2,6-лутидина (0,15 мл, 1,3 ммоль) в ДХМ (5 мл) охлаждали до -78 °C. По каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,20 мл, 1,2 ммоль). Перемешивали смесь в

течение 1 часа при комнатной температуре и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Отделяли органический слой, конденсировали и очищали флэш-хроматографией (колонка RediSep Gold, 12 г, 0-15% смесь EtOAc/гексаны) с получением 2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенилтрифторметансульфоната (0,18 г, 54%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,29 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 2,5, 8,8 Гц, 1H), 6,94 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,25-3,18 (м, 1H), 1,24 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H).

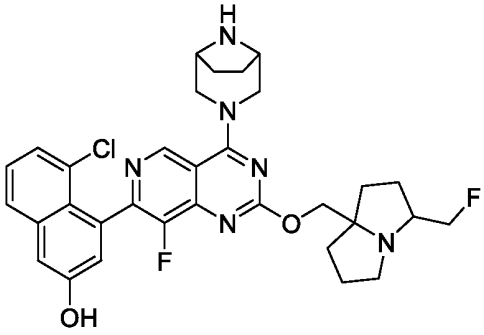
[01373] Стадия E. 2-(2-Изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. 2-Изопропил-5-(метоксиметокси)фенилтрифторметансульфонат (50 мг, 0,15 ммоль), бис(пинаколато)дибор (58 мг, 0,23 ммоль) и K_2CO_3 (45 мг, 0,46 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1 мл). После дегазирования аргоном добавляли аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (12 мг, 0,015 ммоль). Закрывали колбу и нагревали до 90 °C в течение 2 часов. Охлаждали смесь, фильтровали через целит, конденсировали и очищали (колонка RediSep Gold, 12 г, 0-10% смесь EtOAc/гексаны) с получением 2-(2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (32 мг, 69%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,30 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 7,16 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,00 (дд, *J* = 3,0, 8,6 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,58-3,49 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 1,27 (с, 12H), 1,13 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H).

[01374] Стадия F. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя 2-(2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (30 мг, 53%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 695,4 (M+H).

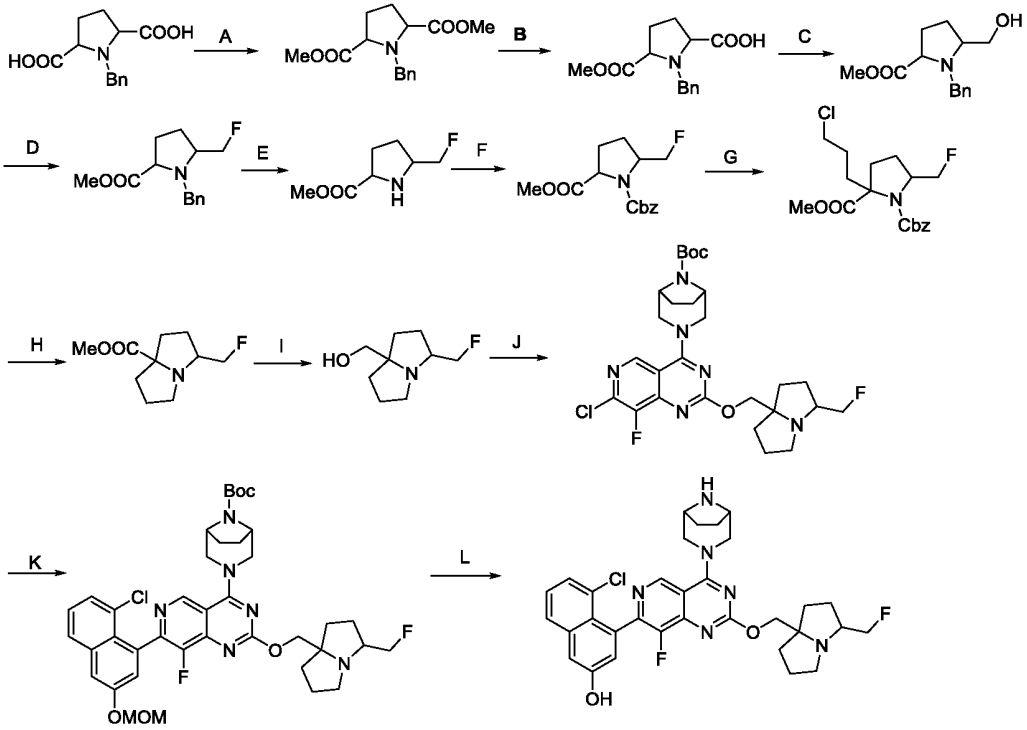
[01375] Стадия G. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-изопропилфенол, дигидрохлорид (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 229, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)пиридо[4,3-

d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением дигидрохлорида 3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-изопропилфенола (рацемический, транс) (10 мг, 37%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 551,3 (M+H).

ПРИМЕР 400



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол (смесь изомеров)



[01376] Стадия A. Диметил-1-бензилпирролидин-2,5-дикарбоксилат (смесь изомеров). К раствору гидрохлорида 1-бензилпирролидин-2,5-дикарбоновой кислоты (1,5 г, 5,2 ммоль) в тетрагидрофуране (21 мл) и метаноле (5 мл) при 0 °C добавляли (диазометил)триметилсилан (13 мл, 26 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 45 минут. Разделяли раствор между дихлорметаном и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc/гексан) с получением диметил-1-бензилпирролидин-2,5-дикарбоксилата (смесь изомеров) (0,9 г, 62%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 278,1 (M+H).

[01377] Стадия B. 1-Бензил-5-(метоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновая кислота (смесь изомеров). К раствору диметил-1-бензилпирролидин-2,5-дикарбоксилата (смесь изомеров) (0,73 г, 2,6 ммоль) в метаноле (4 мл) и воде (4 мл) добавляли 2 M NaOH (1,3 мл, 2,6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь для удаления MeOH и промывали водный раствор EtOAc. pH водного слоя доводили до 5 с помощью 4,0 M HCl и экстрагировали EtOAc. Слой EtOAc сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 1-бензил-5-

(метоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (смесь изомеров) (0,19 г, 28%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 264,1 (M+H).

[01378] Стадия C. Метил-1-бензил-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-карбоксилат (смесь изомеров). К раствору 1-бензил-5-(метоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (смесь изомеров) (190 мг, 0,73 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл) при 0 °C добавляли триэтиламин (0,11 мл, 0,80 ммоль) и этилхлороформиат (76 мкл, 0,80 ммоль) и перемешивали в течение 90 минут. Фильтровали реакционную смесь и добавляли фильтрат к суспензии боргидрида натрия (110 мг, 2,9 ммоль) в воде (0,4 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 0 °C. Разделяли раствор с использованием EtOAc. Органический слой сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением метил-1-бензил-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-карбоксилата (смесь изомеров) (0,17 г, 92%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 250,1 (M+H).

[01379] Стадия D. Метил-1-бензил-5-(фторметил)пирролидин-2-карбоксилат (смесь изомеров). К раствору 4-(трифтор-λ4-сульфанил)морфолина (37 мкл, 0,31 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) при 0 °C добавляли метил-1-бензил-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-карбоксилат (0,97 г, 3,9 ммоль). Медленно нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение 2 часов. Разделяли раствор между дихлорметаном и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Концентрировали органический слой и очищали хроматографией на силикагеле (5-15% EtOAc/гексан) с получением метил-1-бензил-5-фторпиперидин-2-карбоксилата (23 мг, 0,092 ммоль, 44%) и метил-1-бензил-5-(фторметил)пирролидин-2-карбоксилата (смесь изомеров) (24 мг, 46%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 251,3 (M+H).

[01380] Стадия E. Метил-5-(фторметил)пирролидин-2-карбоксилат (смесь изомеров). Раствор метил-1-бензил-5-(фторметил)пирролидин-2-карбоксилата (смесь изомеров) (15 мг, 0,060 ммоль) и Pd/C типа Degussa (6,4 мг, 0,006 ммоль) в метаноле (0,4 мл) перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 4 часов. Фильтровали раствор и концентрировали с получением метил-5-(фторметил)пирролидин-2-карбоксилата (смесь изомеров) (9 мг, 94%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 161,2 (M+H).

[01381] Стадия F. 1-Бензил-2-метил-5-(фторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (смесь изомеров). К раствору метил-5-(фторметил)пирролидин-2-карбоксилата (смесь

изомеров) (35 мг, 0,217 ммоль) и триэтиламина (0,12 мл, 0,869 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли бензилкарбонохлоридат (61 мкл, 0,43 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Разделяли раствор между дихлорметаном и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc/гексан) с получением 1-бензил-2-метил-5-(фторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (смесь изомеров) (61 мг, 95%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 296,2 (M+H).

[01382] Стадия G. 1-Бензил-2-метил-2-(3-хлорпропил)-5-(фторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (смесь изомеров). К раствору 1-бензил-2-метил-5-(фторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (смесь изомеров) (0,11 г, 0,38 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при -70 °C добавляли LDA (1 мл, 1,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при -75 °C. Добавляли 1-хлор-3-иодпропан (0,29 мл, 2,7 ммоль) и перемешивали раствор в течение 1 часа при комнатной температуре. Разделяли раствор между дихлорметаном и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Концентрировали органический слой и очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc/гексан) с получением 1-бензил-2-метил-2-(3-хлорпропил)-5-(фторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (смесь изомеров) (55 мг, 39%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 372,2 (M+H).

[01383] Стадия H. Метил-3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (смесь изомеров). Смесь 1-бензил-2-метил-2-(3-хлорпропил)-5-(фторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (смесь изомеров) (3,6 мг, 0,0097 ммоль) и Pd/C Degussa (1 мг, 0,001 ммоль) в метаноле (0,1 мл) перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 3 часов. Фильтрвоали смесь и концентрировали с получением метил-3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (смесь изомеров) (1,8 мг, 92%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 202,1 (M+H).

[01384] Стадия I. (3-(Фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (смесь изомеров). К раствору метил-3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (смесь изомеров) (29 мг, 0,14 ммоль) в тетрагидрофуране (0,4 мл) при 0 °C добавляли 1 M LiAlH4 (0,58 мл, 0,58 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 30 минут и разбавляли эфиром (0,3 мл). Охлаждали смесь до 0 °C и добавляли воду (30 мкл), затем 15% NaOH (30 мкл) и дополнительное количество воды (90 мкл).

Перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли $MgSO_4$ и перемешивали раствор в течение 15 минут. Фильтровали смесь и выпаривали фильтрат под потоком N_2 с получением (3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (смесь изомеров) (23 мг, 92%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 174,1 (M+H).

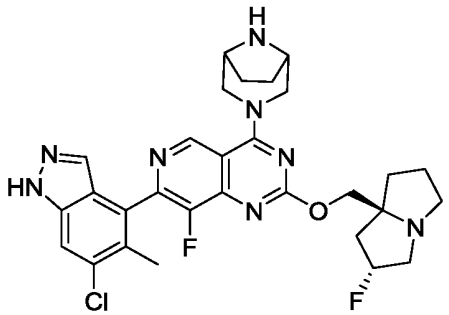
[01385] Стадия J. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь изомеров). Раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (59 мг, 0,14 ммоль), (3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (смесь изомеров) (12 мг, 0,069 ммоль) и карбоната цезия (68 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) нагревали до 95 °C в закрытой колбе в течение 3 дней. Раствор разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (5-95% MeCN/вода, 0,1% ТФК). Разделяли продукт между дихлорметаном и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь изомеров) (2,2 мг, 6%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 565,3 (M+H).

[01386] Стадия K. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь изомеров). Раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь изомеров) (2,2 мг, 0,0039 ммоль), (8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннана (3,0 мг, 0,0078 ммоль), BINAP (0,48 мг, 0,00078 ммоль), $PdCl_2$(dppf)-ДХМ (0,32 мг, 0,00039 ммоль) и иодида меди (I) (0,22 мг, 0,0012 ммоль) в толуоле (0,1 мл) продували аргоном в течение 5 минут, закрывали и нагревали до 95 °C в течение ночи. Фильтровали раствор, концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (5-95% MeCN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора). Фракции, содержащие продукт, объединяли и разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором $NaHCO_3$.

Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь изомеров) (1,2 мг, 41%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 751,1 (M+H).

[01387] Стадия L. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол (смесь изомеров). Раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,2 мг, 0,0016 ммоль) в ТФК (0,1 мл) и ДХМ (0,1 мл) перемешивали в течение 1 часа. Концентрировали раствор с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((3-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ола (смесь изомеров) (0,7 мг, 52%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 607,2 (M+H).

ПРИМЕР 401

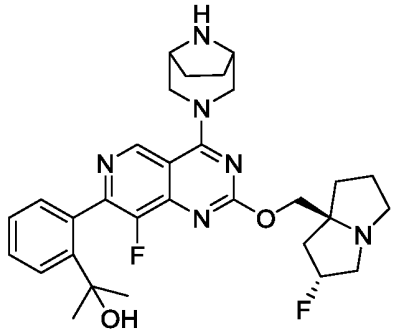


4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01388] Синтезировали в соответствии с примером 3, стадии G-H, используя (2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (рацемический, транс) вместо 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ола на стадии G и 6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола на стадии H, с

последующим снятием защиты с применением примера 391, стадии A с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (6,9 мг, 28%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 581,3 (M+H).

ПРИМЕР 402



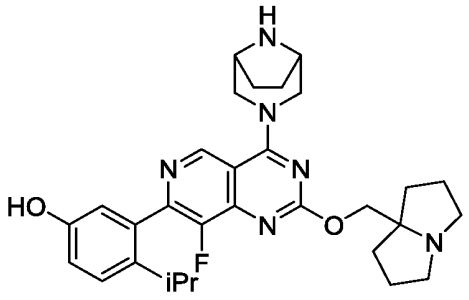
2-(2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)пропан-2-ол (рацемический, транс)

[01389] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя 3,3-диметилбензо[c][1,2]оксаборол-1(3H)-ол вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (59 мг, 99%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 651,3 (M+H).

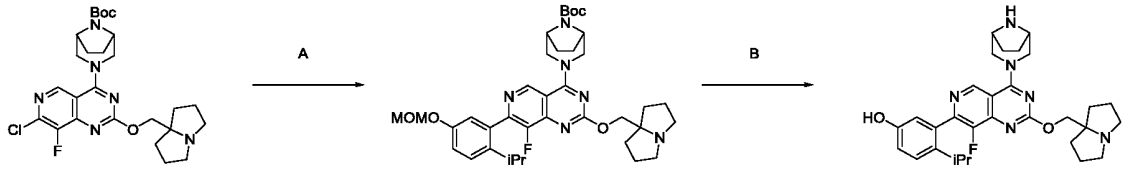
[01390] Стадия B. 2-(2-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)пропан-2-ол (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 417, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс)

вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изобутилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс), с получением 2-(2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)пропан-2-ола (рацемический, транс) (5,0 мг, 10%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 551,3 (M+H).

ПРИМЕР 403



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-изопропилфенол

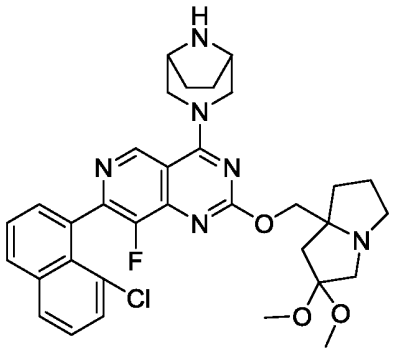


[01391] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (53 мг, 0,10 ммоль), 2-(2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (43 мг, 0,14 ммоль) и XPhos Pd G2 (16 мг, 0,02 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой и крышкой с резиновой пробкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли дегазированный ТГФ (0,2 мл) и дегазированный 0,5 М водный раствор K_3PO_4 (0,4 мл, 0,2 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 40 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид

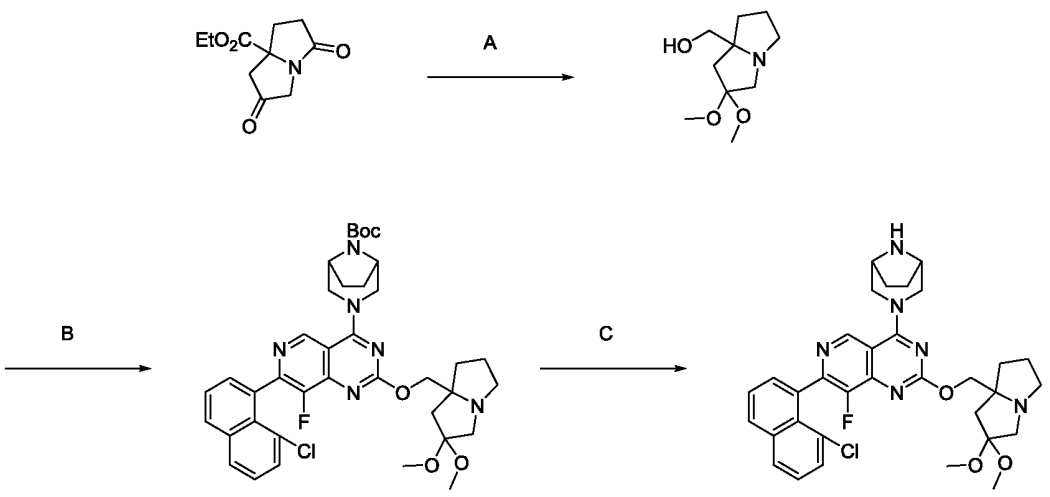
кремния, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества (33 мг, 49%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 677,3 (M+H).

[01392] Стадия B. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-изопропилфенол. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(2-изопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (33 мг, 0,049 ммоль) добавляли в круглодонную колбу с мешалкой. Добавляли ДХМ (1,5 мл) и 4 M HCl в диоксанах (1,5 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 40 минут. Концентрировали реакционную смесь досуха и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (C18, 0-80% MeCN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали. Кислотную соль пропускали через два слоя смолы PL-HCO3 ME с метанолом и концентрировали с получением твердого вещества. Растирали полученное твердое вещество с эфиром и сушили с получением 3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-изопропилфенола (9,2 мг, 34%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 533,3 (M+H).

ПРИМЕР 404



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин (смесь изомеров)



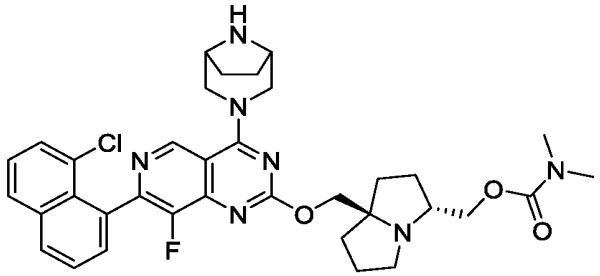
[01393] Стадия A. (2,2-диметокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (смесь изомеров). Добавляли тионилхлорид (0,50 мл, 6,91 ммоль) к раствору этил-2,5-диоксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (смесь изомеров) (0,29 г, 1,4 ммоль) в метаноле (7 мл) при 0 °C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха и разделяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$ и ДХМ. Слой ДХМ сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали с получением желтого маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество растворяли в ТГФ (3,5 мл) и по каплям добавляли 2,4 M LAH (1,2 мл, 2,8 ммоль) при 0 °C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Нагревали реакционную смесь до 45 °C в течение 1 часа и до 50 °C в течение 10 часов. Гасили реакцию льдом и 2 M NaOH (10 мл). Смесь 4 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли и концентрировали с получением (2,2-диметокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (смесь изомеров) в виде желтого маслянистого вещества (0,17 г, 60%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 202,3 (M+H).

[01394] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь изомеров). (2,2-Диметокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (смесь изомеров) (0,13 г, 0,65 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой и крышкой с резиновой пробкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли сухой ТГФ (4 мл). Охлаждали колбу до 0 °C и одной порцией добавляли 60% NaH (26 мг, 0,66 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 30 минут, затем по частям добавляли твердый трет-бутил-

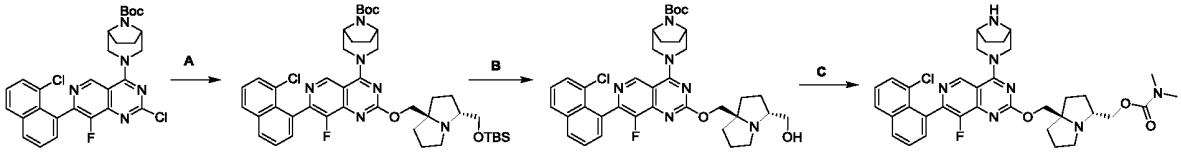
(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,28 г, 0,50 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 15 минут и при комнатной температуре в течение 4,5 часа. Разбавляли реакционную смесь водой и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь изомеров) в виде почти белого твердого вещества (0,26 г, 73%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 719,3 (M+H).

[01395] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин (смесь изомеров). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь изомеров) (10 мг, 0,014 ммоль) добавляли в круглодонную колбу с мешалкой. Добавляли ДХМ (1 мл), затем ТФК (0,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали досуха. Полученную соль с ТФК пропускали через три слоя смолы PL-HCO3 ME с метанолом и концентрировали с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество растирали с эфиром и сушили с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,2-диметокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (смесь изомеров) в виде воскоподобного белого твердого вещества (1,8 мг, 21%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 619,3 (M+H).

ПРИМЕР 405



(7a-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил диметилкарбамат (смесь транс-диастереомеров)

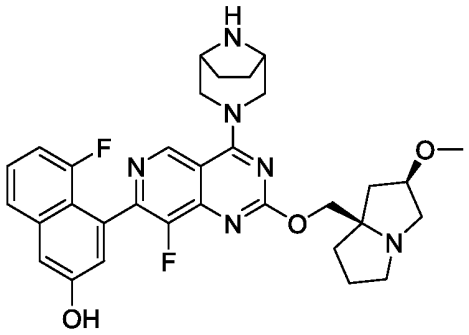


[01396] Стадия A. трет-Бутил-3-(2-((3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (554 мг, 1,00 ммоль) и (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (смесь транс-диастереомеров) (0,34 г, 1,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °C добавляли NaH (60%, 48 мг, 1,2 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Очищали смесь флэш-хроматографией, элюируя 0-20% смесью MeOH (с 5% $NH_3.H_2O$)/ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения (0,65 г, 80%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 803,2 (M+H).

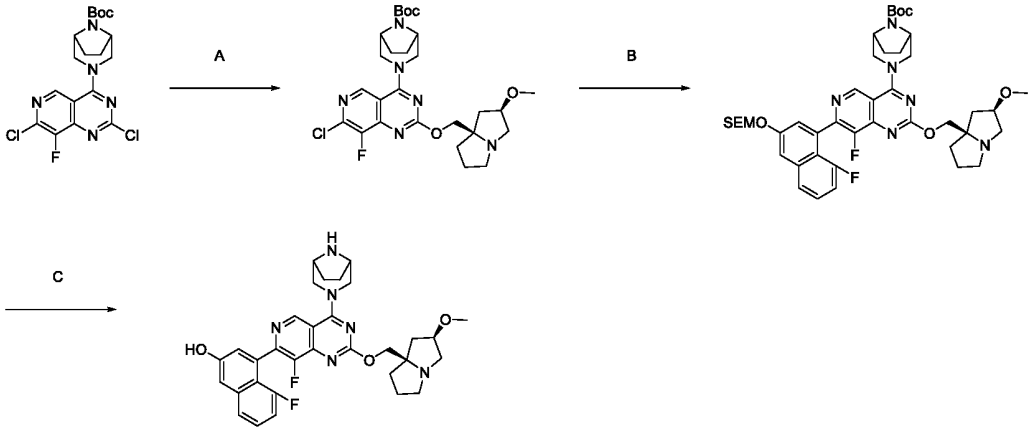
[01397] Стадия B. трет-Бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-((3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (0,64 г, 0,79 ммоль) в ТГФ (4 мл) при комнатной температуре добавляли TBAF (1,0 M в ТГФ, 1,5 мл, 1,20 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа, гасили раствором $NaHCO_3$ (насыщ.), и экстрагировали этилацетатом. Объединенный экстракт промывали водой (50 мл × 2), промывали насыщенным солевым раствором и сушили (Na_2SO_4). Концентрировали раствор досуха с получением твердого вещества, которое растирали с гексанами и сушили с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,61 г, 112%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 689,3 (M+H).

[01398] Стадия C. (7a-(((4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил диметилкарбамат (смесь транс-диастереомеров). К раствору неочищенного трет-бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (25 мг, 0,036 ммоль) и Et_3N (0,010 мл, 0,073 ммоль) в ТГФ (0,7 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (8,8 мг, 0,044 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа и добавляли диметиламин (2,0 М, 0,073 мл, 0,15 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха. Растворяли остаток в ДХМ (1 мл), добавляли ТФК (0,50 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Концентрировали раствор досуха и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали ДХМ/ИПС (5:1). Сушили объединенный экстракт (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 660,3 (M+H).

ПРИМЕР 406



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол (смесь цис-диастереомеров)



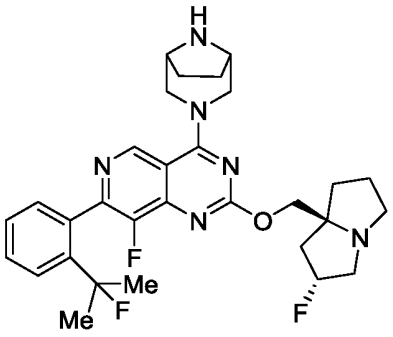
[01399] Стадия A. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь цис-диастереомеров). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,32 г, 0,76 ммоль), (2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (смесь цис-диастереомеров, синтезировали в соответствии с примером 225, стадии A-C) (0,13 г, 0,76 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,74 г, 2,3 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой и крышкой с резиновой пробкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли диоксан (8 мл) Нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 19 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-20% MeOH с ДХМ) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь цис-диастереомеров) (0,24 г, 57%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 563,3 (M+H).

[01400] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-фтор-3-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)нафталин-1-ил)-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь цис-диастереомеров). трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь цис-диастереомеров) (25 мг, 0,044 ммоль), (2-(((5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)метокси)этил)триметилсилана (18 мг, 0,044 ммоль, синтезировали в соответствии с примером 366, стадии A-F) и XPhos Pd G2 (7 мг, 0,009 ммоль) добавляли в колбу с

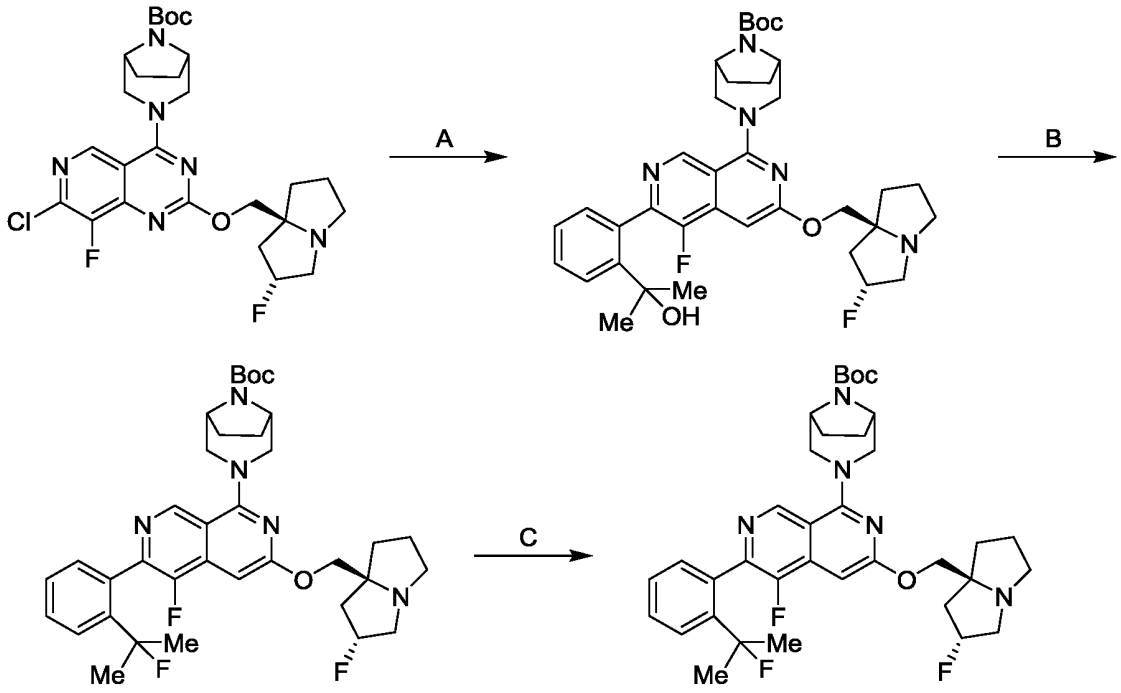
мешалкой и крышкой с резиновой пробкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли дегазированный ТГФ (88 мкл) и дегазированный 0,5 М водный раствор K_3PO_4 (0,18 мл, 0,088 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 40 °С в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-16% MeOH в ДХМ) с получением 7,8 мг 8:1 смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-фтор-3-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)нафталин-1-ил)-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь цис-диастереомеров) и трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь цис-диастереомеров). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 819,4 (M+H).

[01401] Стадия С. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол (смесь цис-диастереомеров). Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(8-фтор-3-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)нафталин-1-ил)-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь цис-диастереомеров) и трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь цис-диастереомеров) со стадии В добавляли в круглодонную колбу с мешалкой. Добавляли ДХМ (1 мл) и ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (C18, 0-80% MeCN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали. Полученную соль с ТФК пропускали через два слоя смолы PL-HCO3 ME с метанолом и концентрировали с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ола (смесь цис-диастереомеров) в виде бледно-желтого твердого вещества (2,8 мг, 51%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 589,2 (M+H).

ПРИМЕР 407



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-(2-фторпропан-2-ил)фенил)-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)



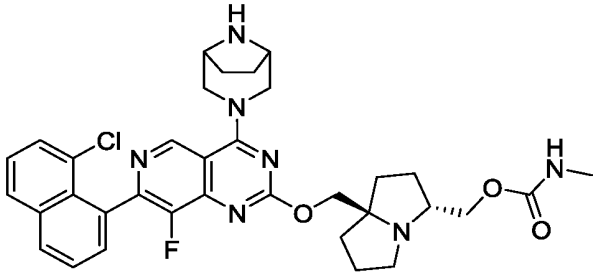
[01402] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя 3,3-диметилбензо[c][1,2]оксаборол-1(3H)-ол вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-

карбоксилата (рацемический, транс) (39 мг, 66%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 651,3 (M+H).

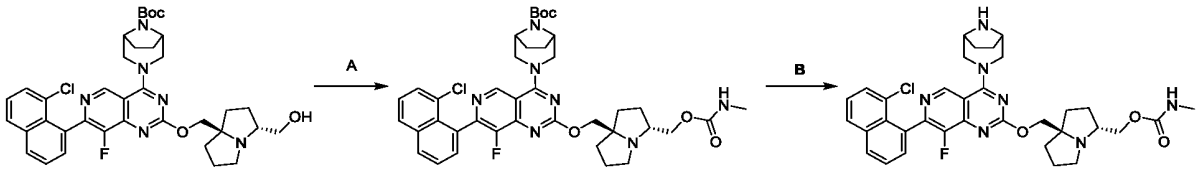
[01403] Стадия B. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(2-(2-фторпропан-2-ил)фенил)-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) (39 мг, 0,060 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл). После охлаждения до -78 °C добавляли трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (0,033 мл, 0,180 ммоль). Через 90 минут разбавляли реакционную смесь этилацетатом и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Отделяли органический слой, сушили над $MgSO_4$ и конденсировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (колонка RediSep Gold, 4 г, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(2-(2-фторпропан-2-ил)фенил)-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (22 мг, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 653,3 (M+H).

[01404] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-(2-фторпропан-2-ил)фенил)-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат) (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 417, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(2-(2-фторпропан-2-ил)фенил)-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изобутилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс), с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-(2-фторпропан-2-ил)фенил)-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (1,2 мг, 5%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 553,3 (M+H).

ПРИМЕР 408



(7a-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилметилкарбамат (смесь транс-диастереомеров)

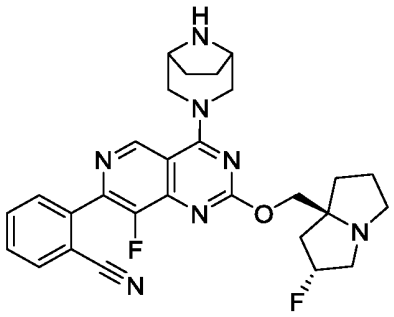


[01405] Стадия A. трет-Бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(((метилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров). К раствору трет-бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (28 мг, 0,041 ммоль, синтезировали в соответствии с примером 405, стадии A-B) в тетрагидрофуране (0,83 мл) добавляли 4-нитрофенилхлороформиат (12 мг, 0,061 ммоль), затем Et_3N (11 мкл, 0,081 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли метиламин (2,0 M, 0,16 мл, 0,32 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.), и экстрагировали этилацетатом. Объединенный экстракт сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 746,3 (M+H).

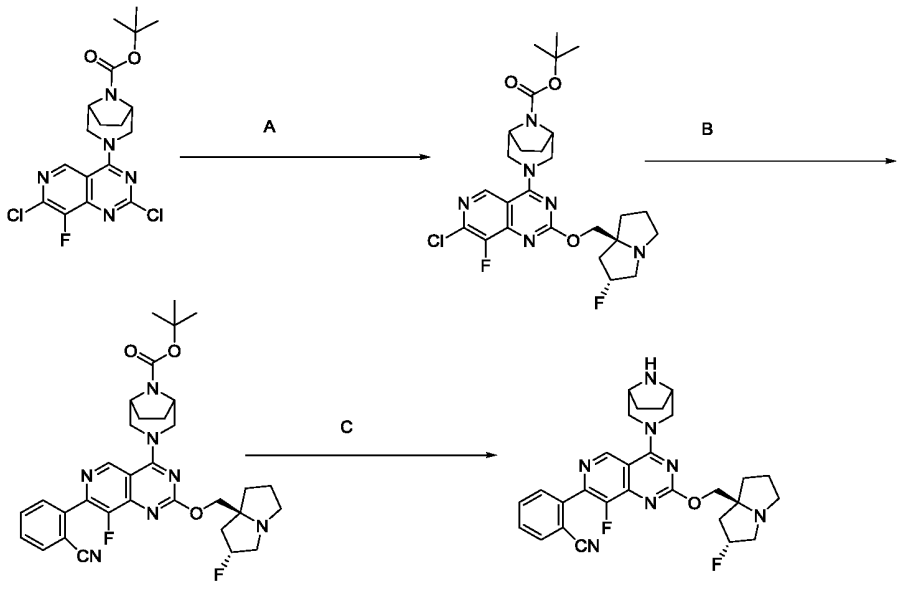
[01406] Стадия B. (7a-(((4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилметилкарбамат (смесь транс-диастереомеров). К раствору трет-бутил-3-(7-(8-

хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(((метилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (15 мг, 0,020 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,5 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Концентрировали раствор досуха, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.), и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС (5:1). Сушили экстракт (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 646,3 (M+H).

ПРИМЕР 409



2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)бензонитрил (рацемический, транс)

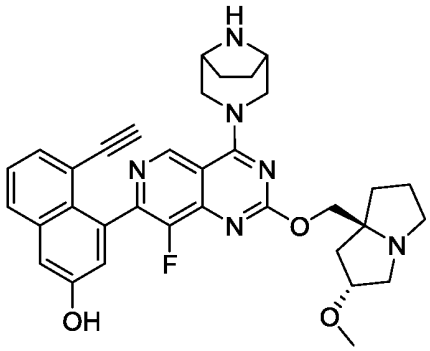


[01407] Стадия A: трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2,0 г, 4,7 ммоль) и 1,4-диоксана (45 мл) обрабатывали ((2R,7as)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанолом (1,5 г, 9,3 ммоль) и карбонатом цезия (4,5 г, 14 ммоль) при комнатной температуре. Добавляли измельченные в порошок молекулярные сита 3A (1,5 г) и перемешивали смесь при 95 °C в течение 3 дней. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат промывали водой и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали концентрат нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью от 0% до 10% ДХМ/MeOH + 2% NH4OH, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,98 г, выход 38%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 551,3 (M+H).

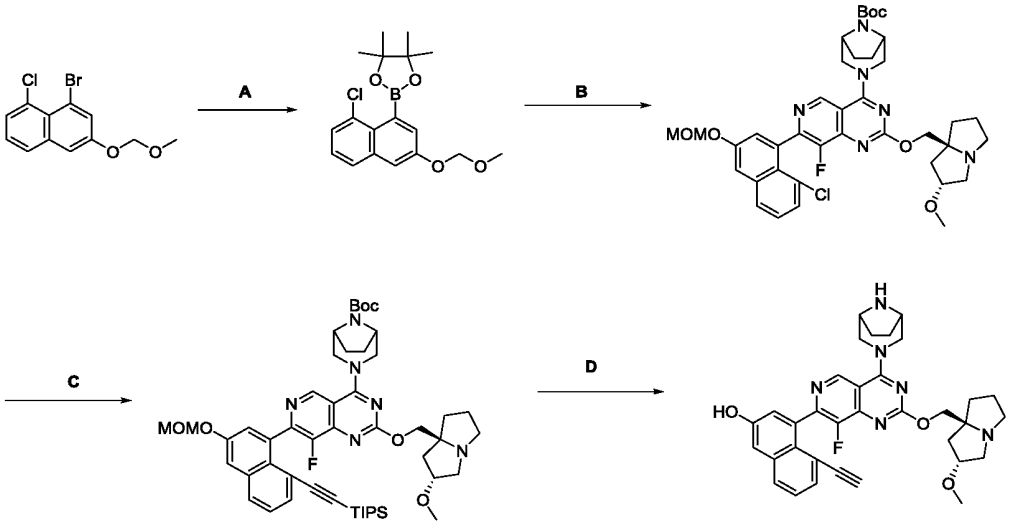
[01408] Стадия B: трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-цианофенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,10 г, 0,18 ммоль), 2-цианофенилбороновой кислоты (40 мг, 0,27 ммоль) и карбоната калия (0,18 мл, 0,36 ммоль) (2 M водн.) в диоксане (2 мл) продували аргоном в течение 15 минут. К полученной смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (21 мг, 0,02 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 90 °C в течение 1,5 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разделяли между водой и EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали концентрат нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью от 0% до 10% ДХМ/MeOH + 2% модификатора NH4OH, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-цианофенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (30 мг, выход 27%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 618,3 (M+H).

[01409] Стадия C. 2-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)бензонитрил. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-цианофенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (30 мг, 0,05 ммоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл) и обрабатывали ТФК (15 мкл, 0,19 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (Gilson, от 5 до 95% ACN/вода + 0,1% ТФК в качестве модификатора) и лиофилизировали в течение ночи. Полученное твердое вещество повторно суспендировали в 1 мл метанола и переводили в форму свободного основания, используя картридж PL-HCO3 MP SPE. Органический слой концентрировали в вакууме с получением 2-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)бензонитрила (9,4 мг, выход 37%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 518,2 (M+H).

ПРИМЕР 410



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ол (смесь транс-диастереомеров)



[01410] Стадия A. 2-(8-Хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. 1-Бром-8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин (0,25 г, 0,82 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,62 г, 2,4 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (60 мг, 0,082 ммоль) и KOAc (0,24 г, 2,4 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой и крышкой с резиновой пробкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли диоксан (4 мл). Колбу продували N_2 в течение 15 минут и нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и 2 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток четыре раза очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-20% EtOAc в гексанах). Выделяли 2-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан в виде бесцветного маслянистого вещества (0,17 г, 59%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,64 (дд, J = 8,2, 0,7 Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,35 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 1,43 (с, 12 H).

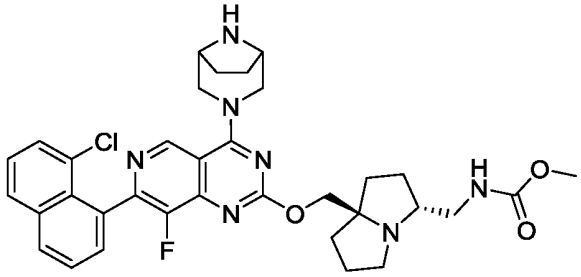
[01411] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (транс-диастереомеры, синтезировали в соответствии с примером 388, стадия A, 39 мг, 0,068 ммоль), 2-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (36 мг, 0,10 ммоль) и XPhos Pd 2 поколения (5,4 мг, 0,007 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой и

крышкой с резиновой пробкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли дегазированный ТГФ (0,2 мл) и дегазированный 0,5 М водный раствор K_3PO_4 (0,3 мл, 0,14 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 40 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (С18, 0-80% MeCN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли, разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором Na_2CO_3. Слой ДХМ сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (10 мг, 20%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 749,4 (M+H).

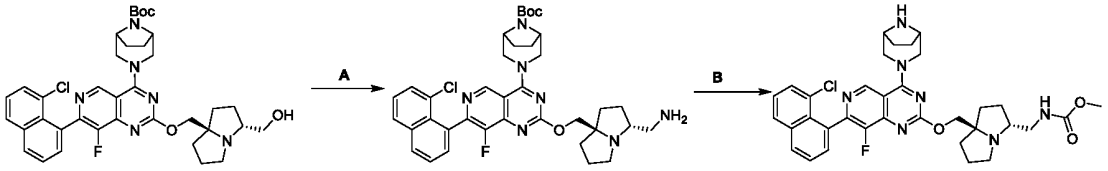
[01412] Стадия С. <u>трет-Бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((2-метокситетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров)</u>. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров) (10 мг, 0,014 ммоль), дихлорбис(ацетонитрил)палладия (II) (3,6 мг, 0,014 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2,4,6-триизопропилбифенила (6,7 мг, 0,014 ммоль) и Cs_2CO_3 (14 мг, 0,042 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой и крышкой с резиновой пробкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли этинилтриизопропилсилан (31 мкл, 0,14 ммоль) и MeCN (0,5 мл). Колбу продували N_2 в течение 10 минут, затем нагревали реакционную смесь до 80 °С в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-15% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((2-метокситетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (9 мг, 72%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 895,4 (M+H).

[01413] Стадия D. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ол (смесь транс-диастереомеров). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров) (9 мг, 0,01 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой и резиновой пробкой. Добавляли ТГФ (0,2 мл), затем 1,0 М TBAF в ТГФ (60 мкл, 0,06 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли ДХМ (1 мл) и 4 М раствор HCl в диоксанах (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали. Очищали остаток на обращенно-фазовой колонке (C18, 0-80% MeCN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали. Полученную кислую соль пропускали через слой смолы PL-HCO3 ME с метанолом и концентрировали с получением 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-метокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ола (смесь транс-диастереомеров) в виде коричневого твердого вещества (1,1 мг, 18%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 595,2 (M+H).

ПРИМЕР 411



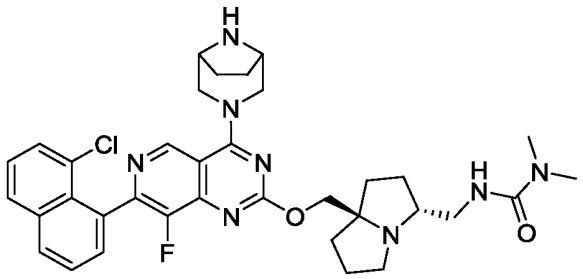
метил-((7a-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил)карбамат (смесь транс-диастереомеров)



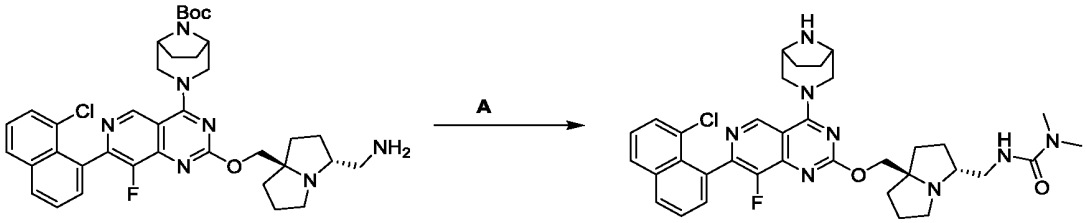
[01414] Стадия A. трет-Бутил-3-(2-((3-(аминометил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат бис(2,2,2-трифторацетат) (смесь транс-диастереомеров). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров, синтезировали в соответствии с примером 405, стадии A-B, 69 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °C добавляли Et_3N (0,021 мл, 0,15 ммоль), затем Ms-Cl (0,012 мл, 0,15 ммоль). Нагревали раствор до комнатной температуры, концентрировали, растворяли в MeOH (1 мл) и обрабатывали $NH_3.H_2O$ (28%, 1 мл). Закрывали колбу и нагревали раствор при 50 °C в течение 36 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 688,3 (M+H).

[01415] Стадия B. Метил-((7a-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил)карбамат, бис(2,2,2-трифторацетат) (смесь транс-диастереомеров). К раствору бис(2,2,2-трифторацетата) трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-((3-(аминометил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (8 мг, 0,009 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при комнатной температуре добавляли Et_3N (5 мкл, 0,035 ммоль), затем добавляли метилхлорформиат (3 мкл, 0,03 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем добавляли ТФК (0,44 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, 66%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 646,3 (M+H).

ПРИМЕР 412

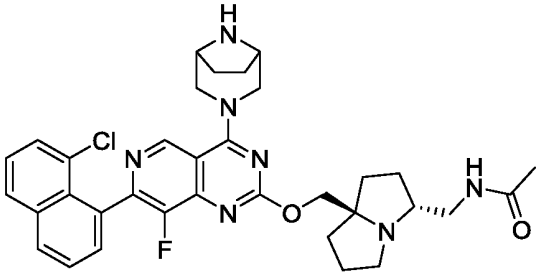


3-((7a-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил)-1,1-диметилмочевина (смесь транс-диастереомеров)

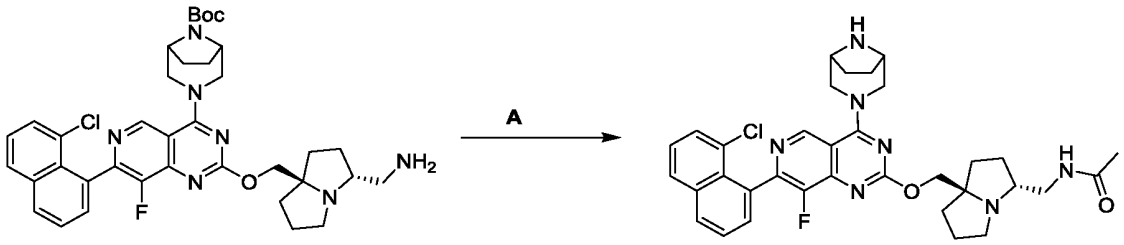


[01416] Стадия A. 3-((7a-(((4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил)-1,1-диметилмочевина, бис(2,2,2-трифторацетат) (смесь транс-диастереомеров). К раствору бис(2,2,2-трифторацетата) трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-((3-(аминометил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (8,0 мг, 0,0087 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при комнатной температуре добавляли Et_3N (5 мкл, 0,04 ммоль), затем добавляли диметилкарбамилхлорид (3 мкл, 0,04 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 15 часов, затем добавляли ТФК (0,44 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 77%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 659,3 (M+H).

ПРИМЕР 413

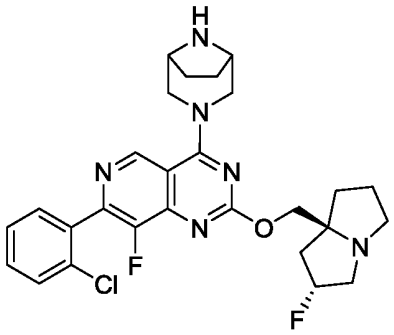


N-((7a-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил)ацетамид (смесь транс-диастереомеров)



[01417] Стадия A. N-((7a-(((4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил)ацетамид, бис(2,2,2-трифторацетат) (смесь транс-диастереомеров). К раствору бис(2,2,2-трифторацетата) трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-((3-(аминометил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (8 мг, 0,009 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли Et_3N (5 мкл, 0,04 ммоль) при комнатной температуре, затем добавляли уксусный ангидрид (3 мкл, 0,03 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа и добавляли ТФК (0,5 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 53%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 630,4 (M+H).

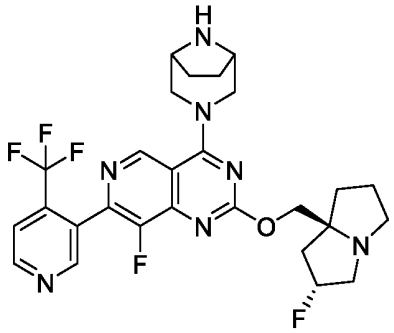
ПРИМЕР 414



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-хлорфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01418] Синтезировали в соответствии с примером 409 используя (2-хлорфенил)бороновую кислоту вместо 2-цианофенилбороновой кислоты на стадии B, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-хлорфенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (29 мг, 39%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 527,2 (M+H).

ПРИМЕР 415

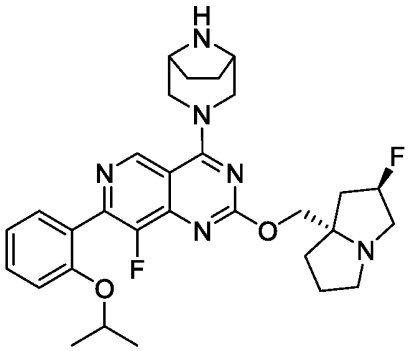


4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01419] Синтезировали в соответствии с примером 409, используя (2-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновую кислоту вместо 2-цианофенилбороновой кислоты на стадии B, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(4-(трифторметил)пиридин-3-

ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (20 мг, 67%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 562,2 (M+H).

ПРИМЕР 416



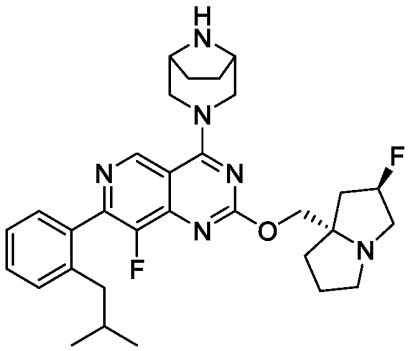
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01420] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя (2-изопропоксифенил)бороновую кислоту вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (45 мг, 76%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 651,3 (M+H).

[01421] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 417, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изобутилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс), с получением 4-((1R,5S)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изопропоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (22 мг, 58%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 551,3 (M+H).

ПРИМЕР 417



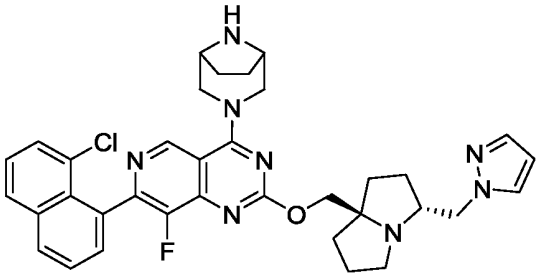
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изобутилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01422] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изобутилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 424, стадия A, используя 2-(2-изобутилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изобутилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (41 мг, 70%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 649,3 (M+H).

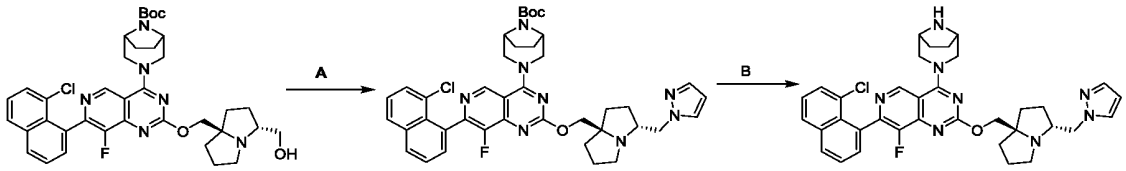
[01423] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изобутилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат) (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 426, стадия D, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((fluorotetрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изобутилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. Полученную дигидрохлоридную соль очищали препаративной ВЭЖХ (0-95% MeCN/H_2O + 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-изобутилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (29 мг, 68%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 549,3 (M+H).

ПРИМЕР 418



2-(((3R,7aR)-3-((1H-пиразол-1-ил)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин (смесь транс-диастереомеров)

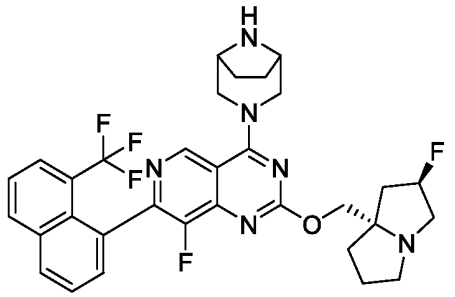


[01424] Стадия A. трет-Бутил-3-(2-((3-((1H-пиразол-1-ил)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь транс-диастереомеров). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров, синтезировали в соответствии с примером 405, стадии A-B, 20 мг, 0,029 ммоль,) в ДХМ (0,3 мл) при 0 °C добавляли Et_3N (12 мкл, 0,087 ммоль), затем Ms-Cl (7 мкл, 0,09 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, разбавляли ДХМ и промывали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.). Полученный раствор сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество растворяли в ДМФА (0,6 мл) и обрабатывали 1H-пиразолом (9,9 мг, 0,15 ммоль)

и NaH (60%, 5,8 мг, 0,15 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов и при 50 °C в течение 5 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС (5:1). Сушили экстракт (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (7,0 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 739,3 (M+H).

[01425] Стадия B. 2-((3-((1H-Пиразол-1-ил)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат) (смесь транс-диастереомеров). К раствору трет-бутил-3-(2-((3-((1H-пиразол-1-ил)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (7 мг, 0,009 ммоль) в ДХМ (0,50 мл) добавляли ТФК (0,25 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (4,0 мг, 49%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 639,3 (M+H).

ПРИМЕР 419



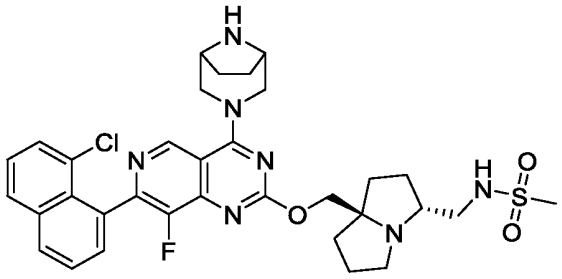
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

[01426] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс).

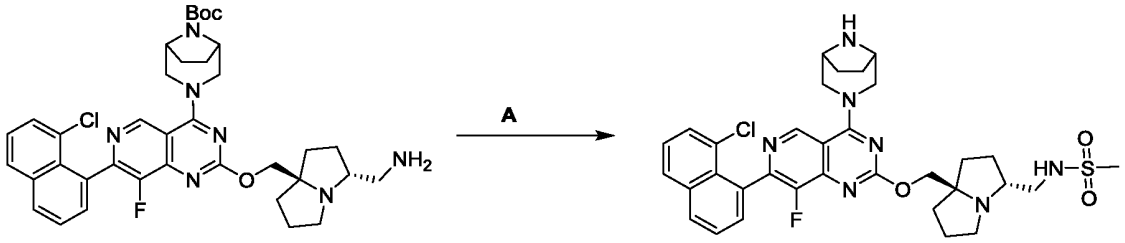
Синтезировали в соответствии с примером 426, стадия A, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо ((2-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (42 мг, 65%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 711,3 (M+H).

[01427] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-хлор-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 422, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-хлор-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (20 мг, 55%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 611,2 (M+H).

ПРИМЕР 420

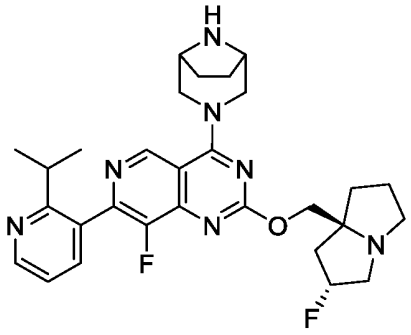


N-(((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил)метансульфонамид (смесь транс-диастереомеров)



[01428] Стадия А. N-((7a-(((4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил)метансульфонамид, бис(2,2,2-трифторацетат) (смесь транс-диастереомеров). К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-((3-(аминометил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь транс-диастереомеров) (9 мг, 0,01 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли Et_3N (0,013 мл, 0,092 ммоль), затем Ms-Cl (0,0051 мл 0,065 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли MeOH (1 капля) и концентрировали смесь досуха. Растворяли остаток в ДХМ (1 мл) и ТФК (0,50 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Концентрировали раствор и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 51%) в форме бис-соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 666,2 (M+H).

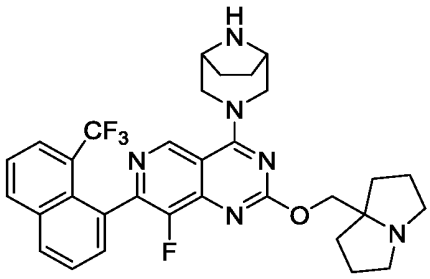
ПРИМЕР 421



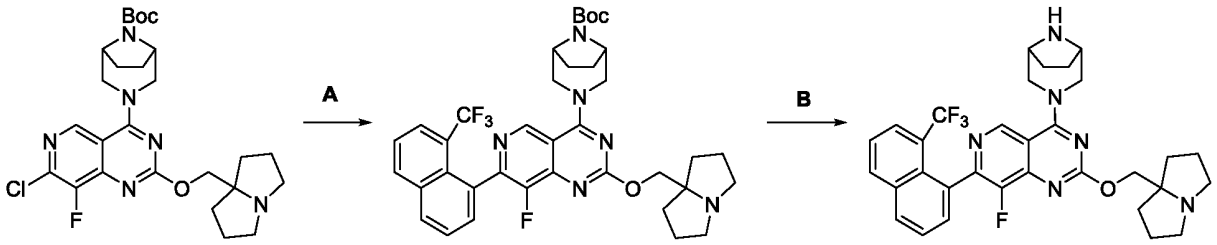
4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-изопропилпиридин-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

[01429] Синтезировали в соответствии с примером 394, используя (2-изопропилпиридин-3-ил)бороновую кислотувместо (2,6-диизопропилфенил)бороновой кислоты на стадии A (7,3 мг, 16%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 536,3 [M+H].

ПРИМЕР 422



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

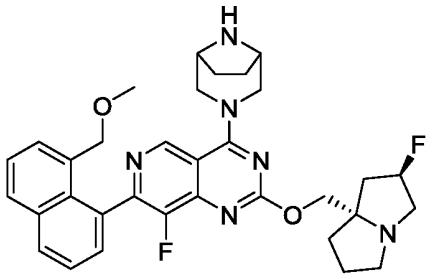


[01430] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Синтезировали в соответствии с примером 426, стадия A, используя 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо ((2-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (47 мг, 72%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 693,3 (M+H).

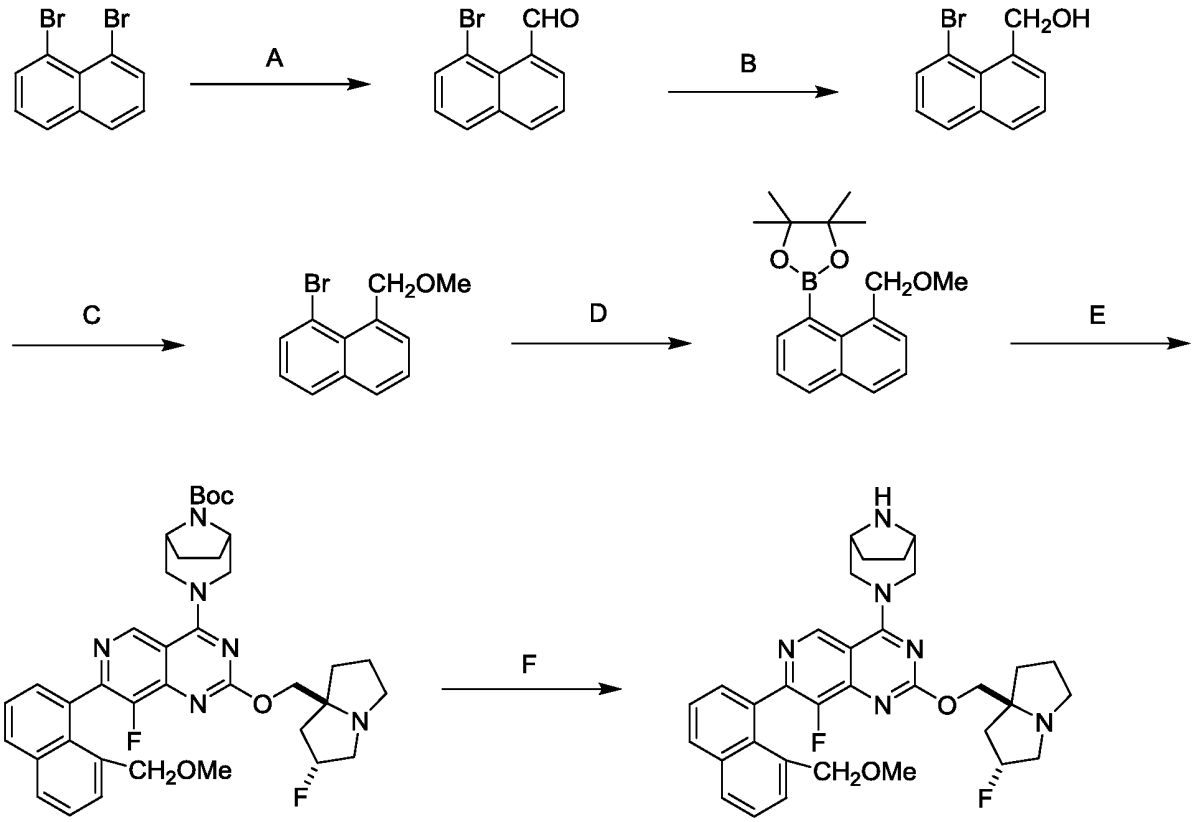
[01431] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-

ил)пиридо[4,3-d]пиримидин. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (47 мг, 0,068 ммоль) растворяли в ДХМ (1,5 мл). К полученному раствору добавляли HCl (4 н. в 1,4-диоксане). Перемешивали суспензию в течение 30 минут при комнатной температуре и конденсировали с получением дигидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина. Свободное основание получали посредством растворения полученного материала в минимальном количестве MeOH и элюирования через колонку с карбонатной смолой. Конденсировали с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (20 мг, 50%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 593,3 (M+H).

ПРИМЕР 423



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(метоксиметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)



[01432] Стадия A. 8-Бром-1-нафтальдегид. Раствор 1,8-дибромнафталина (1,0 г, 3,5 ммоль) в ТГФ (18 мл) охлаждали до -70 °C. К полученному раствору по каплям добавляли н-бутиллитий (2,1 н. в гексанах, 2,0 мл, 4,2 ммоль). После перемешивания смеси при -70 °C в течение 30 минут по каплям добавляли N,N-диметилформамид (0,6 мл). Нагревали раствор до комнатной температуры в течение одного часа. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NH_4Cl, отделяли органический слой и дважды экстрагировали водную фазу ДХМ. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и конденсировали. Очищали материал флэш-хроматографией (колонка RediSep Gold, 24 г, 0-10% EtOAc/гексан) с получением 8-бром-1-нафтальдегида (0,44 г, 53%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11,44 (с, 1H), 8,01 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,91 (к, *J* = 7,6 Гц, 3H), 7,57 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,40 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H).

[01433] Стадия B. (8-Бромнафталин-1-ил)метанол. 8-Бром-1-нафтальдегид (0,24 г, 1,0 ммоль) суспендировали в этаноле (5 мл). После охлаждения смеси до 0 °C добавляли $NaBH_4$ (57 мг, 1,5 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Отделяли органический слой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и конденсировали с получением (8-бромнафталин-1-ил)метанола (0,24 г, 99%). ^{1}H ЯМР (400

МГц, $CDCl_3$): δ 7,89-7,83 (м, 3H), 7,71 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,48 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,47 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H).

[01434] Стадия C. 1-Бром-8-(метоксиметил)нафталин. (8-бромнафталин-1-ил)метанол (0,24 г, 0,99 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли NaH (60% в минеральном масле, 79 мг, 2,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Добавляли метилиодид (0,093 мл, 1,5 ммоль), медленно нагревали раствор до комнатной температуры и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Отделяли органический слой и экстрагировали водную фазу EtOAc. Органический слой сушили над $MgSO_4$, конденсировали и очищали флэш-хроматографией (колонка RediSep Gold, 12 г, 0-10% EtOAc/гексан) с получением 1-бром-8-(метоксиметил)нафталина (0,18 г, 71%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,87-7,79 (м, 3H), 7,74 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,46 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,52 (с, 3H).

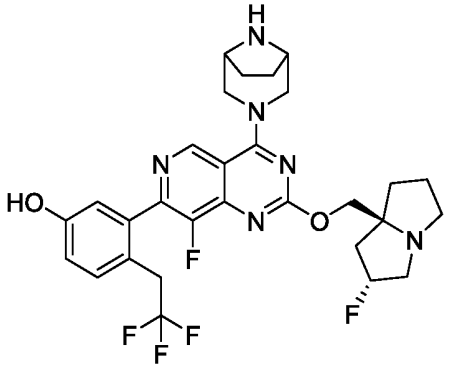
[01435] Стадия D. 2-(8-(Метоксиметил)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Синтезировали в соответствии с примером 187, стадия B, используя 1-бром-8-(метоксиметил)нафталин вместо 1-бром-8-этил-нафталина, с получением 2-(8-(метоксиметил)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (46 мг, 39%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,86 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J* = 7,5, 14,5 Гц, 2H), 7,47 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 5,21 (с, 2H), 3,11 (с, 3H), 1,42 (с, 12H).

[01436] Стадия E. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(метоксиметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 426, стадия A, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и 2-(8-(метоксиметил)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо ((2-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(метоксиметил)нафталин-1-

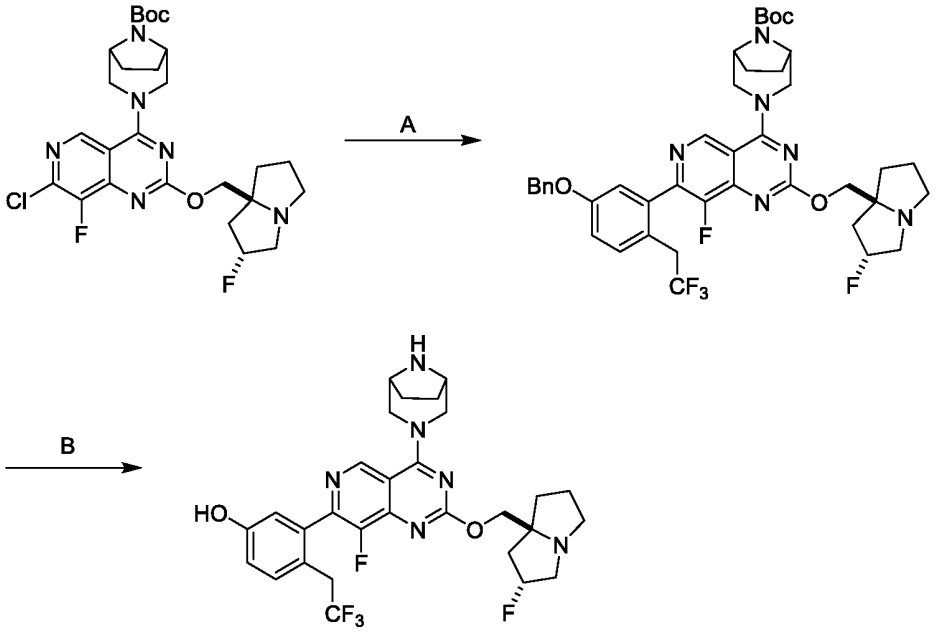
ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) (9 мг, 14%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 687,4 (M+H).

[01437] Стадия F. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(метоксиметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин, дигидрохлорид (рацемический, транс). Синтезировали в соответствии с примером 229, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(метоксиметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением дигидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-(метоксиметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (рацемический, транс) (5 мг, 58%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 587,3 (M+H).

ПРИМЕР 424



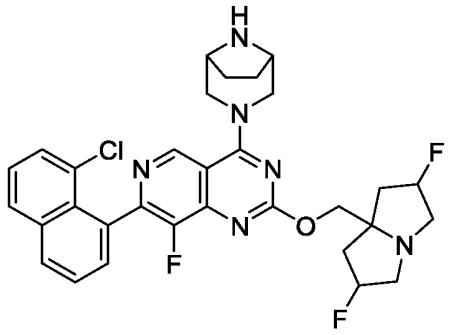
3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(2,2,2-трифторэтил)фенол (рацемический, транс)



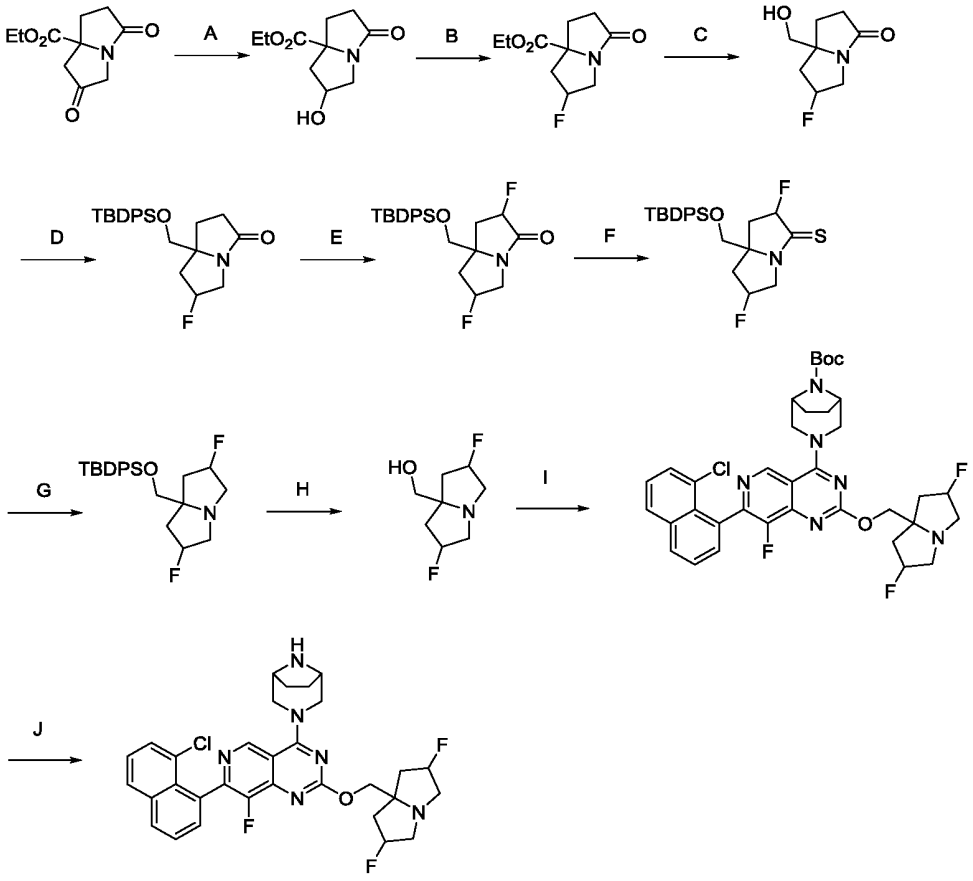
[01438] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (50 мг, 0,091 ммоль), 2-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (53 мг, 0,14 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (10 мг, 0,0090 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1 мл). Добавляли 2 М водный раствор K_2CO_3 (0,14 мл, 0,28 ммоль). Дегазировали колбу аргоном, закрывали и нагревали до 95 °C в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь и разбавляли EtOAc. Отделяли органический слой и конденсировали до красного маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% MeCN/H_2O + 0,1% ТФК). Объединяли требуемые фракции и разделяли между ДХМ и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Отделяли органический слой и сушили над $MgSO_4$ с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (рацемический, транс) (42 мг, 59%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 780,9 (M+H).

[01439] Стадия B. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(2,2,2-трифторэтил)фенол, бис(2,2,2-трифторацетат) (рацемический, транс). Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(5-(бензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемический, транс) (42 мг, 0,054 ммоль) и пентаметилбензол (24 мг, 0,16 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл). Охлаждали раствор до -78 °C и по каплям добавляли 1 M раствор трихлорида бора в ДХМ (0,3 мл). Нагревали смесь до 0 °C в течение 30 минут. Гасили реакцию 1:1 смесью MeCN:MeOH (5 мл) и конденсировали. Очищали остаток (препаративная ВЭЖХ, 5-95% MeCN/H_2O/0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(2,2,2-трифторэтил)фенола (рацемический, транс) (10 мг, 27%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 591 (M+H).

ПРИМЕР 425



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,6-дифторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин (смесь изомеров)



[01440] Стадия A. Этил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (смесь изомеров). К раствору этил-2,5-диоксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (2,9 г, 14 ммоль) в метаноле (46 мл) добавляли боргидрид натрия (0,13 г, 3,4 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Концентрировали раствор и очищали хроматографией на силикагеле (от 1 до 20% MeOH/ДХМ, 1% NH4OH) с получением этил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (смесь изомеров) (2,4 г, 81%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 214,1 (M+H).

[01441] Стадия B. Этил-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (смесь изомеров). К раствору этил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (смесь изомеров) (2,4 г, 11,2 ммоль) в дихлорметане (37 мл) при -78 °C добавляли DeoxoFluor (2,5 мл, 13 ммоль). Медленно нагревали раствор до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов. Гасили раствор метанолом, разбавляли ДХМ и промывали раствором $NaHCO_3$. Концентрировали органический слой и очищали обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 95% MeCN/вода с 0,1% ТФК). Разбавляли продукт ДХМ и промывали раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым

раствором. Органический слой сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением этил-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (смесь изомеров) (1,1 г, 46%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 216,1 (M+H).

[01442] Стадия C. 6-Фтор-7a-(гидроксиметил)гексагидро-3H-пирролизин-3-он (смесь изомеров). К раствору этил-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (смесь изомеров) (1,1 г, 5,2 ммоль) в ТГФ (26 мл) при 0 °C добавляли боргидрид лития (2,0 М в ТГФ) (5,2 мл, 10 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли боргидрид лития (2,5 мл, 5,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 45 минут. Гасили реакционную смесь метанолом, концентрировали и разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Водный слой фильтровали, замораживали и лиофилизировали. Полученные два материала объединяли с получением 6-фтор-7a-(гидроксиметил)гексагидро-3H-пирролизин-3-она (смесь изомеров) (0,89 г, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 174,1 (M+H).

[01443] Стадия D. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-фторгексагидро-3H-пирролизин-3-он (смесь изомеров). К раствору 6-фтор-7a-(гидроксиметил)гексагидро-3H-пирролизин-3-она (смесь изомеров) (0,71 г, 4,1 ммоль) и 1H-имидазола (0,42 г, 6,2 ммоль) в ДХМ (8 мл) при 0 °C добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (1,4 мл, 5,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 90 минут. Разбавляли реакционную смесь ДХМ и промывали раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором. Сушили органический слой с помощью Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (от 5 до 95% смесь EtOAc/гексаны) с получением 7a-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-фторгексагидро-3H-пирролизин-3-она (смесь изомеров) (1,1 г, 66%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 412,2 (M+H).

[01444] Стадия E. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,6-дифторгексагидро-3H-пирролизин-3-он (смесь изомеров). К раствору 7a-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-фторгексагидро-3H-пирролизин-3-она (смесь изомеров) (1,1 г, 2,7 ммоль) в тетрагидрофуране (11 мл) при -78 °C добавляли 2 М раствор LDA (4,1 мл, 8,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут

при -40 °C. Охлаждали реакционную смесь до -78 °C и добавляли раствор NFSI (1,7 г, 5,4 ммоль) в ТГФ (3 мл). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Гасили раствор с помощью NH_4Cl. Разбавляли раствор ДХМ и промывали раствором $NaHCO_3$. Органический слой концентрировали и очищали хроматогарфией на силикагеле (от 5 до 95% EtOAc/гексан) с получением 7a-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,6-дифторгексагидро-3H-пирролизин-3-она (смесь изомеров) (520 мг, 44%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 430,2 (M+H).

[01445] Стадия F. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,6-дифторгексагидро-3H-пирролизин-3-тион (смесь изомеров). Раствор 7a-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,6-дифторгексагидро-3H-пирролизин-3-она (смесь изомеров) (0,52 г, 1,2 ммоль) и реагента Лавессона (0,64 г, 1,6 ммоль) в бензоле (8 мл) нагревали до 70 °C в атмосфере азота в течение 45 минут. Охлаждали раствор до комнатной температуры, разбавляли ДХМ и промывали раствором $NaHCO_3$. Органический слой концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (от 5 до 95% EtOAc/гексан) с получением 7a-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,6-дифторгексагидро-3H-пирролизин-3-тиона (смесь изомеров) (0,43 г, 80%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 446,2 (M+H).

[01446] Стадия G. 7a-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,6-дифторгексагидро-1H-пирролизин (смесь изомеров). К раствору 7a-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,6-дифторгексагидро-3H-пирролизин-3-тиона (смесь изомеров) (0,43 г, 0,96 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли Ni Ренея (0,10 мл, 0,96 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 70 °C в течение ночи. Фильтровали реакционную смесь, разбавляли ДХМ и промывали $NaHCO_3$. Органический слой концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 95% MeCN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора). Лиофилизировали продукт с получением 7a-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,6-дифторгексагидро-1H-пирролизина (смесь изомеров) (25 мг, 6%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 416,2 (M+H).

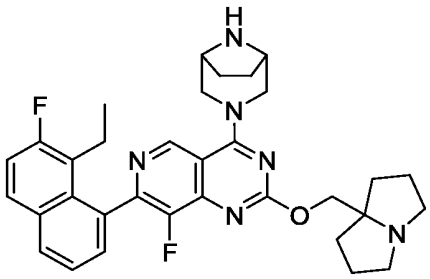
[01447] Стадия H. (2,6-Дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (смесь изомеров). К раствору 7a-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,6-дифторгексагидро-1H-пирролизина (смесь изомеров) (25 мг, 0,060 ммоль) в тетрагидрофуране (0,3 мл) при 0 °C добавляли 1 M TBAF (0,3 мл, 0,30 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при

комнатной температуре в течение 1 часа. Нагревали раствор до 45 °C и перемешивали в течение 1 часа. Охлаждали раствор до комнатной температуры, концентрировали и разбавляли ДХМ и промывали водой. Лиофилизировали водный слой с получением неочищенного (2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (смесь изомеров) (11 мг, 103%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 178,1 (M+H).

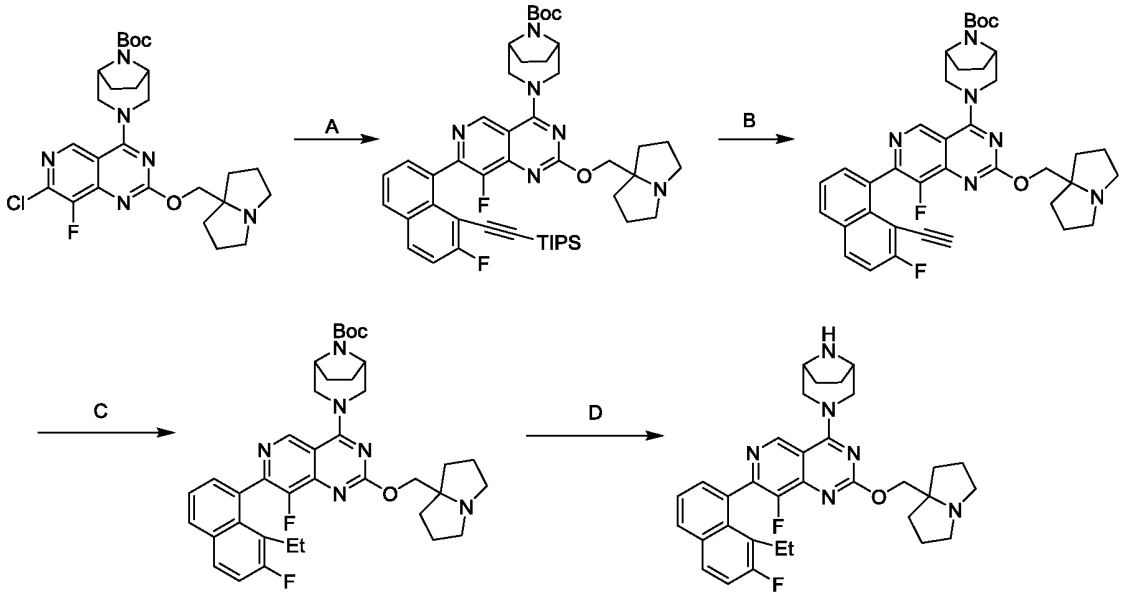
[01448] Стадия I. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (смесь изомеров). Смесь молекулярных сит 4 А (30 мг), трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (14 мг, 0,025 ммоль), (2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (смесь изомеров) (3 мг, 0,017 ммоль), предкатализатора RuPhos Pd 3 поколения (1,4 мг, 0,0017 ммоль) и Cs_2CO_3 (22 мг, 0,068 ммоль) в 1,4-диоксане (0,2 мл) продували аргоном в течение 5 минут и перемешивали при 90 °C в закрытой колбе в течение ночи. Фильтровали раствор и очищали обращенно-фазовой хроматографией (5->95% MeCN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь изомеров) (3 мг, 25%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 695,2 (M+H).

[01449] Стадия J. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин, бис(2,2,2-трифторацетат) (смесь изомеров). Раствор 2,2,2-трифторацетата трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (смесь изомеров) (3 мг, 0,004 ммоль) в ТФК (0,1 мл) и ДХМ (0,1 мл) перемешивали в течение 30 минут. Концентрировали раствор и очищали обращенно-фазовой хроматографией (5->95% MeCN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением бис(2,2,2-трифторацетата) 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (смесь изомеров) (1,3 мг, 43%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 595,2 (M+H).

ПРИМЕР 426



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01450] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: ((2-Фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан (51 мг, 0,11 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (50 мг, 0,094 ммоль) и мезилат[(ли(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (14 мг, 0,019 ммоль) суспендировали в ТГФ (1 мл) и добавляли K_3PO_4 (0,28 мл, 1 М в воде). Дегазировали колбу аргоном, закрывали и нагревали до 60 °C в течение 16 часов. Охлаждали смесь и

разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над $MgSO_4$ и конденсировали до коричневого маслянистого вещества. Полученный остаток очищали (препаративная ВЭЖХ, 5-95% MeCN/H_2O/0,1% ТФК за 15 минут) и выделяли в форме свободного основания посредством разделения между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и ДХМ. Сушили органический слой над $MgSO_4$ и конденсировали с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (51 мг, 66%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 823,9 (M+H).

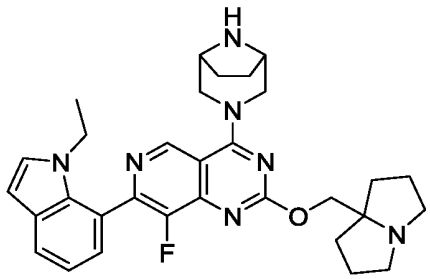
[01451] Стадия B. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Синтезировали в соответствии с примером 204, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(5-((триизопропилсилил)этинил)изохинолин-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (28 мг, 68%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 666,9 (M+H).

[01452] Стадия C. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (28 мг, 0,042 ммоль) в MeOH (2 мл) дегазировали аргоном. К полученному раствору добавляли гидроксид палладия (20% на углероде). Продували раствор водородом и перемешивали суспензию в атмосфере H_2 в течение 2 часов. Фильтровали суспензию и конденсировали с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

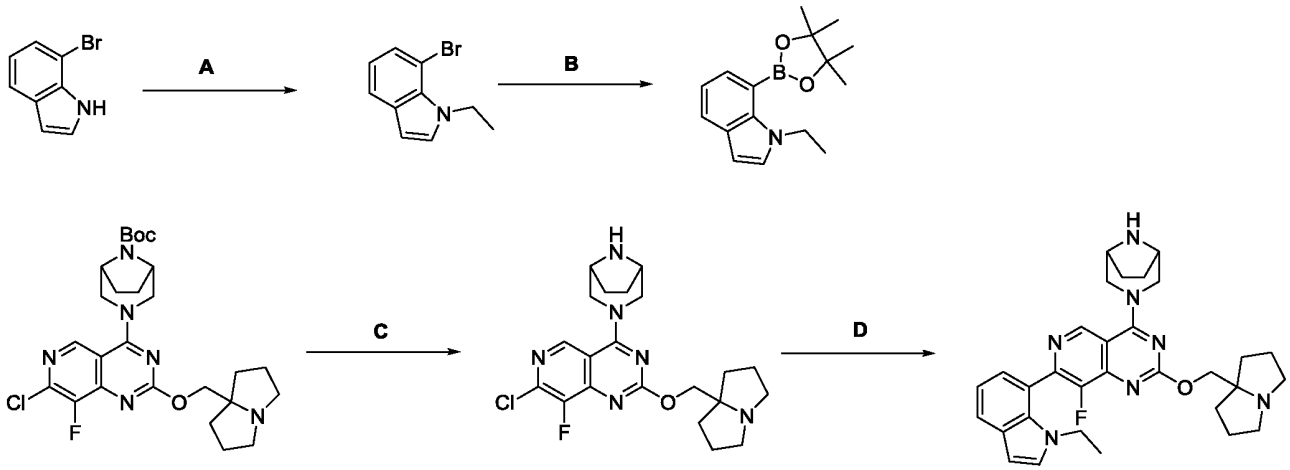
диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (28 мг, 99%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 670,9 (M+H).

[01453] Стадия D. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин, дигидрохлорид. Синтезировали в соответствии с примером 229, стадия B, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением дигидрохлорида 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (15 мг, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 571,0 (M+H).

ПРИМЕР 427



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(1-этил-1H-индол-7-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01454] Стадия A. 7-Бром-1-этил-1H-индол. 7-Бром-1H-индол (500 мг, 2,55 ммоль) добавляли в круглодонную колбу с мешалкой и резиновой пробкой. Круглодонную колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли сухой ТГФ (9 мл). Охлаждали круглодонную колбу до 0 °C и по частям добавляли 60% NaH (0,15 г, 3,8 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Охлаждали круглодонную колбу до 0 °C и по каплям добавляли иодэтан (0,27 мл, 3,32 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Добавляли дополнительное количество иодэтана (0,27 мл, 3,3 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 65 °C в течение 1 часа. Круглодонную колбу охлаждали до 0 °C и медленно добавляли воду. Экстрагировали реакционную смесь ДХМ. Слой ДХМ сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (C18, 0-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли, разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем водой. Слой EtOAc сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 7-бром-1-этил-1H-индола в виде бледно-желтого твердого вещества (0,41 г, 72%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 272,2 (M+H).

[01455] Стадия B. 1-Этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол. 7-Бром-1-этил-1H-индол (0,20 г, 0,89 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,68 г, 2,7 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (65 мг, 0,089 ммоль) и KOAc (0,26 г, 2,7 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой и крышкой с резиновой пробкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли диоксан (5 мл). Продували колбу N_2 в течение 15 минут и нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 2 часов.

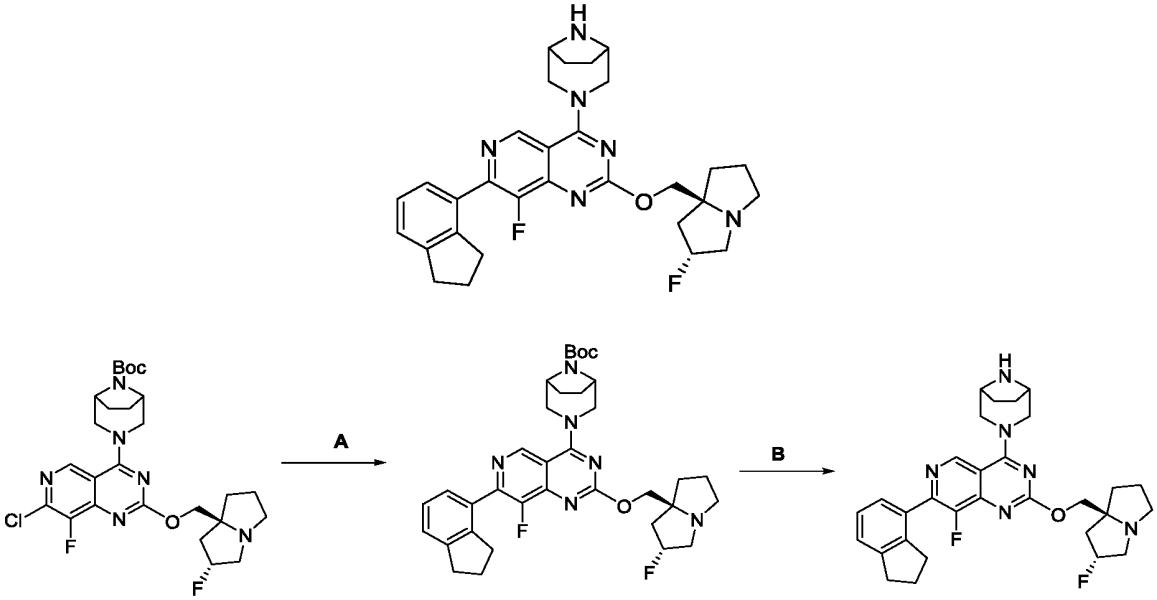
Реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой целита, и концентрировали фильтрат. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (C18, 0-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли, разбавляли Et_2O и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем водой. Слой Et_2O сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 1-этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола в виде коричневого маслянистого вещества (0,14 г, 59%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 272,3 (M+H).

[01456] Стадия C. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,10 г, 0,19 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой. Добавляли ДХМ (1 мл), затем ТФК (0,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-80% смесью MeCN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали. Соль ТФК пропускали через слой смолы PL-HCO3 ME с метанолом и концентрировали с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина в виде белого твердого вещества (76 мг, 91%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 433,3 (M+H).

[01457] Стадия D. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(1-этил-1H-индол-7-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (21 мг, 0,05 ммоль), 1-этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол (20 мг, 0,075 ммоль) и XPhos Pd G2 (8 мг, 0,01 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой и крышкой с резиновой пробкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N_2, затем добавляли дегазированный ТГФ (0,25 мл) и дегазированный 0,5 М водный раствор K_3PO_4 (0,2 мл, 0,10 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 40 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой и 3 раза экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ объединяли, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-80% смесью MeCN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали. Полученную соль

ТФК пропускали через слой смолы PL-HCO3 ME с метанолом и концентрировали с получением 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(1-этил-1H-индол-7-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина в виде белого твердого вещества (10 мг, 35%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 542,4 (M+H).

ПРИМЕР 428

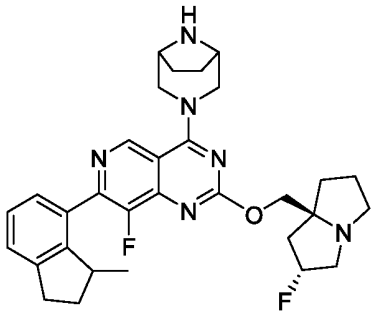


4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

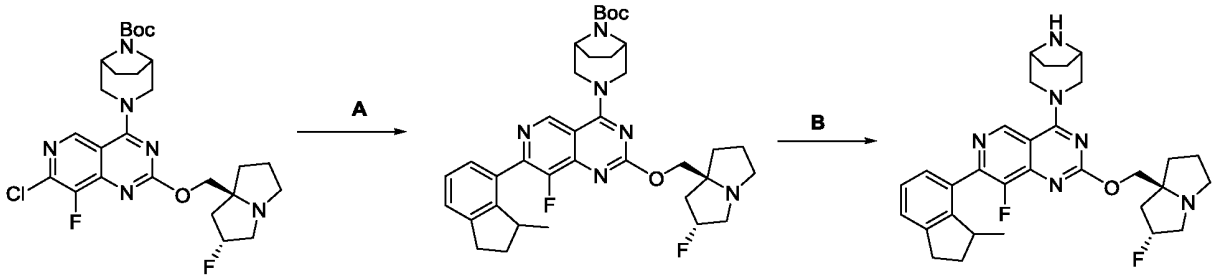
[01458] Стадия A. трет-Бутил-3-(7-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу, содержащую трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (40 мг, 0,073 ммоль), 2-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (35 мг, 0,15 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (8,4 мг, 0,0073 ммоль), в атмосфере N_2 добавляли K_2CO_3 (1,0 M, 0,11 мл, 0,22 ммоль), затем 1,4-диоксан (0,7 мл). Закрывали колбу и нагревали смесь при 80 °C в течение 4 часов. Охлаждали раствор до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Сушили экстракт над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 633,4 (M+H).

[01459] Стадия B. 4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К полученному выше неочищенному трет-бутил-3-(7-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа, концентрировали и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18, элюируя 0-95% смесью CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали ДХМ. Объединенный экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,0 мг, 15% за 2 стадии). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 533,4 (M+H).

ПРИМЕР 429



4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)

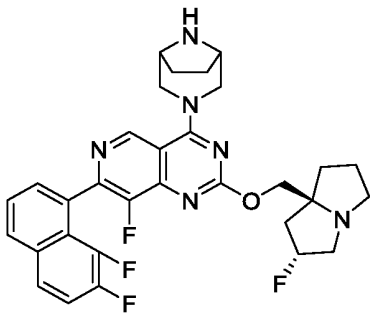


[01460] Стадия A. трет-Бутил-3-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу, содержащую

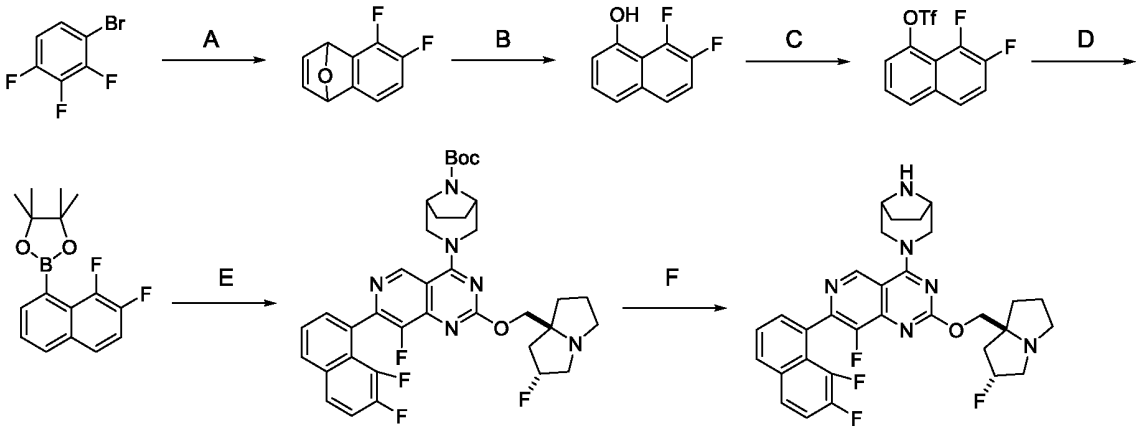
трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (55 мг, 0,10 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,3,2-диоксаборолан (52 мг, 0,20 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (12 мг, 0,010 ммоль), в атмосфере N_2 добавляли K_2CO_3 (2,0 М, 0,30 ммоль), затем 1,4-диоксан (1,0 мл). Закрывали колбу и нагревали смесь при 80 °C в течение 15 часов. Охлаждали раствор до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Сушили экстракт над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 647,3 (M+H).

[01461] Стадия B. 4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-3-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18, элюируя 0-95% смесью CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Объединяли требуемые фракции, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали ДХМ. Объединенный экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (40 мг, 73% за 2 стадии). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 547,3 (M+H).

ПРИМЕР 430



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(7,8-дифторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)



[01462] Стадия A. 5,6-Дифтор-1,4-дигидро-1,4-эпоксинафталин. Перемешанную смесь тетрагидрофурана (20 мл, 10 ммоль), фурана (3,6 мл, 50 ммоль) и магния (0,31 г, 13 ммоль) в атмосфере N_2 доводили до кипения с обратным холодильником и по каплям добавляли раствор 1-бром-2,3,4-трифторбензола (2,1 г, 10 ммоль) в ТГФ (3 мл) в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали и нагревали в течение 24 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и гасили водой. Разделяли суспензию между МТБЭ (50 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором (по 15 мл каждого), сушили над Na_2SO_4, выпаривали в вакууме и хроматографировали на силикагеле, элюируя от 2 до 10% смесью EtOAc/гексан, с получением требуемого продукта (0,90 г, 50%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 7,07 (1H, дд, J = 5,6, 2,4 Гц), 7,04 (1H, дд, J = 5,6, 2,4 Гц), 6,92 (1H, дд, J = 7,5, 3,7 Гц), 6,75 (1H, ддд, J = 10,7, 7,6, 6,9 Гц), 5,97 (1H, с), 5,71 (1H, м).

[01463] Стадия B. 7,8-Дифторнафталин-1-ол. Перемешанную смесь 5,6-дифтор-1,4-дигидро-1,4-эпоксинафталина (0,90 г, 5,0 ммоль), гексана (3 мл), метанола (5 мл) и 12 М хлористоводородной кислоты (1,2 мл, 15 ммоль) доводили до кипения с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество HCL (1,2 мл, 15 ммоль) и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. Охлаждали смесь и разделяли между водой и ДХМ (по 20 мл каждого). Разделяли слои. Экстрагировали водный слой ДХМ (10 мл). Промывали объединенные органические фазы фосфатным буфером (pH 6-7), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 10 до 20% EtOAc/гексан, с получением требуемого продукта (0,59 г, 66%). ^{1}H ЯМР (CD_2Cl_2, 400 МГц): 7,53 (1H, ддд, J = 8,1, 5,0, 2,2 Гц), 7,36 – 7,19 (3H, м), 6,91 (1H, д, J = 7,3 Гц), 6,46 (1H, д, J = 20,1 Гц).

[01464] Стадия C. 7,8-Дифторнафталин-1-илтрифторметансульфонат. Перемешанный раствор 7,8-дифторнафталин-1-ола (0,58 г, 3,22 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,84 мл, 4,8 ммоль) в дихлорметане (16 мл) охлаждали до -78 °C и по каплям добавляли трифлатный ангидрид (0,60 мл, 3,5 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Полученное твердое вещество хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью от 2 до 20% EtOAc/гексан, с получением продукта (0,80 г, 80%).

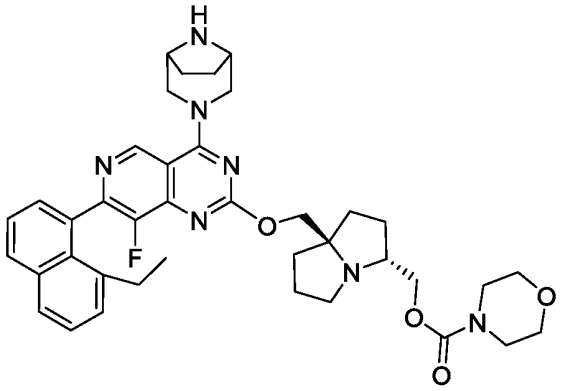
[01465] Стадия D. 2-(7,8-Дифторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Перемешанную смесь 7,8-дифторнафталин-1-илтрифторметансульфоната (0,80 г, 2,5 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,9 г, 7,7 ммоль), ацетата калия (0,75 г, 7,7 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$ (0,21 г, 0,26 ммоль) и 1,4-диоксана (5 мл) дегазировали и перемешивали при 80 °C в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разделяли между МТБЭ и водой (по 20 мл каждого). Разделяли слои. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, выпаривали в вакууме и хроматографировали, элюируя 5% смесью EtOAc/гексан, с получением продукта (0,62 г, 83%). ^{1}H ЯМР (CD_2Cl_2, 400 МГц): 7,80 (1H, д, J = 8,3 Гц), 7,61 (1H, д, J = 6,8 Гц), 7,56 (1H, ддд, J = 9,0, 4,9, 2,2 Гц), 7,40 (1H, т, J ~ 7,6 Гц), 7,32 – 7,23 (1H, м), 1,33 (12H, с).

[01466] Стадия E. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(7,8-дифторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,091 ммоль), 2-(7,8-дифторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (53 мг, 0,18 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг, 0,0091 ммоль), 1,4-диоксана (0,9 мл) и 2 М Na_2CO_3 (0,14 мл, 0,27 ммоль) дегазировали, закрывали колбу крышкой и перемешивали реакционную смесь при 80 °C в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разделяли между водой и EtOAc (по 15 мл каждого). Разделяли слои. Водную фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, выпаривали в вакууме и хроматографировали на силикагеле, элюируя 4% смесью MeOH/ДХМ с 1% NH_4OH в качестве модификатора. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 5-95% смесью MeCN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Требуемые фракции

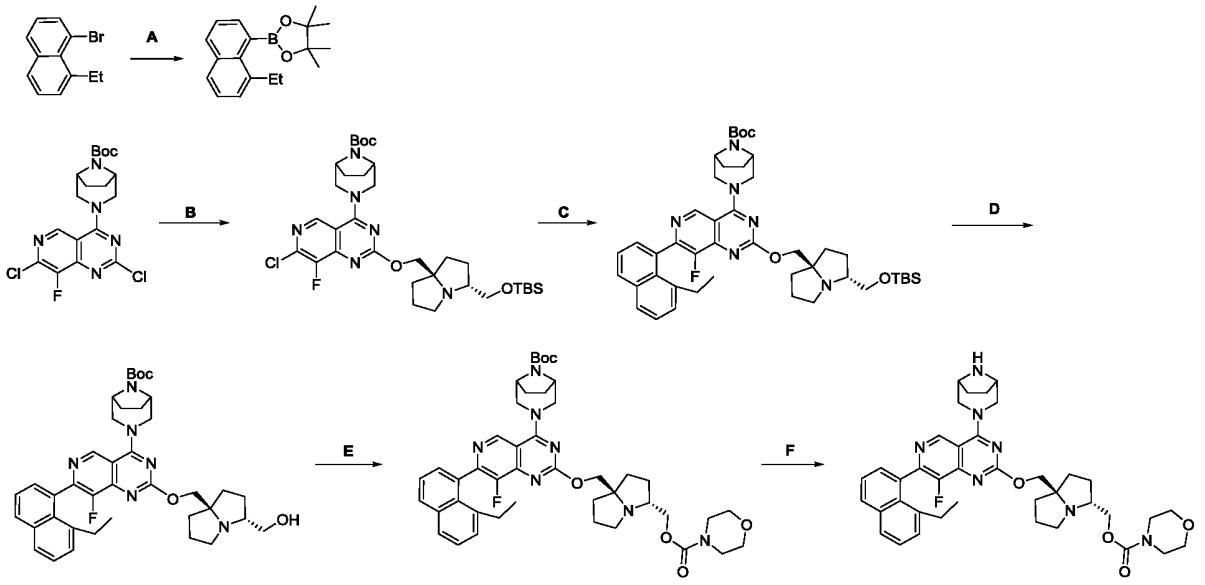
объединяли, концентрировали в вакууме, подщелачивали с помощью Na_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (2*15 мл). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением продукта (23 мг, 37%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 679,3 $(M+H)^+$.

[01467] Стадия F. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(7,8-дифторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(7,8-дифторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (23 мг, 0,034 ммоль) и ДХМ (0,8 мл) охлаждали до 0 °C при перемешивании и одной порцией добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,84 мл, 3,4 ммоль). Выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Фазу диоксан-HCl декантировали и отбрасывали. Осадок сушили под потоком азота, смачивали 2 каплями воды, смешивали с ДХМ (10 мл) и 2 М раствором Na_2CO_3 (0,5 мл) и обрабатывали ультразвуком. Органическую фазу сушили над Na_2CO_3, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением требуемого соединения (20 мг, 97%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 579,3 $(M+H)^+$.

ПРИМЕР 431



((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилморфолин-4-карбоксилат (транс-энантиомер)



[01468] Стадия A. 2-(8-Этилнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 1-бром-8-этилнафталина (4,7 г, 20 ммоль) в 1,4-диоксане (67 мл) добавляли KOAc (3,9 г, 40 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (10 г, 40 ммоль) и $PdCl_2$(dppf).ДХМ (0,73 г, 1,00 ммоль). Нагревали смесь в атмосфере N_2 при 90 °C в течение 15 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и гасили гексанами. Фильтровали смесь, концентрировали фильтрат и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью от 0 до 5% EtOAc/гексаны, с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 45%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,68 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 3H), 3,23 (к, *J* = 7,3 Гц, 2H), 1,44 (с, 12H), 1,37 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

[01469] Стадия B. трет-Бутил-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,92 г, 2,2 ммоль) и ((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (0,54 г, 1,9 ммоль) в ТГФ (9 мл) при 0 °C добавляли NaH (90 мг, 2,3 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Очищали смесь флэш-хроматографией, элюируя смесью от 0 до 10% MeOH/EtOAc с 5% $NH_3.H_2O$ в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (0,82 г,

64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 677,4 (100%), 679,4 (40%) (M+H, M+3).

[01470] Стадия C. трет-Бутил-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу, содержащую трет-бутил-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (68 мг, 0,10 ммоль), 2-(8-этилнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (57 мг, 0,20 ммоль), CataCXium® A Pd G3 (22 мг, 0,030 ммоль), добавляли ТГФ (1,0 мл) и K_3PO_4 (0,20 мл, 0,20 ммоль). Колбу продували Ar и закрывали резиновой пробкой. Нагревали смесь при 70 °C в течение 6 часов, охлаждали до комнатной температуры и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью от 0 до 10% MeOH/EtOAc с 5% $NH_3.H_2O$, с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, 80%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 797,5 (M+H).

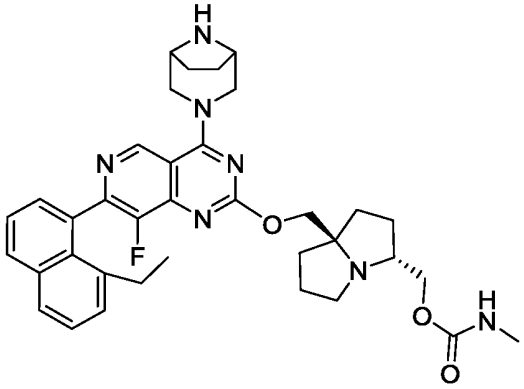
[01471] Стадия D. трет-Бутил-3-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (64 мг, 0,080 ммоль) в ТГФ (0,40 мл) добавляли TBAF (0,16 мл, 0,16 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 2 часов и очищали препаративной ВЭЖХ на C18, элюируя 0-95% смесью CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.), и экстрагировали EtOAc. Объединенный экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, 106%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 683,4 (M+H).

[01472] Стадия E. трет-Бутил-3-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-((((4-нитрофенокси)карбонил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-

ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (58 мг, 0,085 ммоль) и Et_3N (24 мкл, 0,17 ммоль) в ТГФ (1,7 мл) при 0 °С добавляли 4-нитрофенилкарбонохлоридат (26 мг, 0,13 ммоль). Перемешивали раствор при 0 °С в течение 1 часа. К полученной суспензии при 0 °С по каплям добавляли морфолин (17 мкл, 0,20 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа и очищали препаративной ВЭЖХ на С18, элюируя 0-95% смесью CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали EtOAc. Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 31% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 796,3 (M+H).

[01473] Стадия F. ((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилморфолин-4-карбоксилат. К раствору ((3R,7aR)-7a-(((4-(8-(трет-бутоксикарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилморфолин-4-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 45 минут и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на С18, элюируя 0-95% смесью CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Требуемые фракции объединяли, подщелачивали с помощью $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ/ИПС (10:1). Объединенный экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 696,4 (M+H).

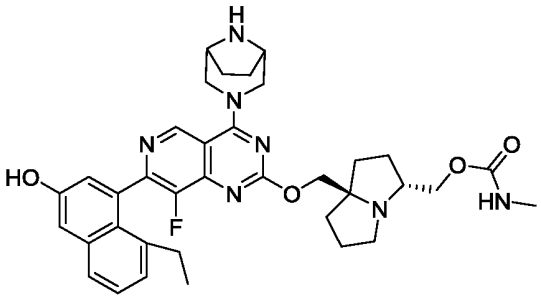
ПРИМЕР 432



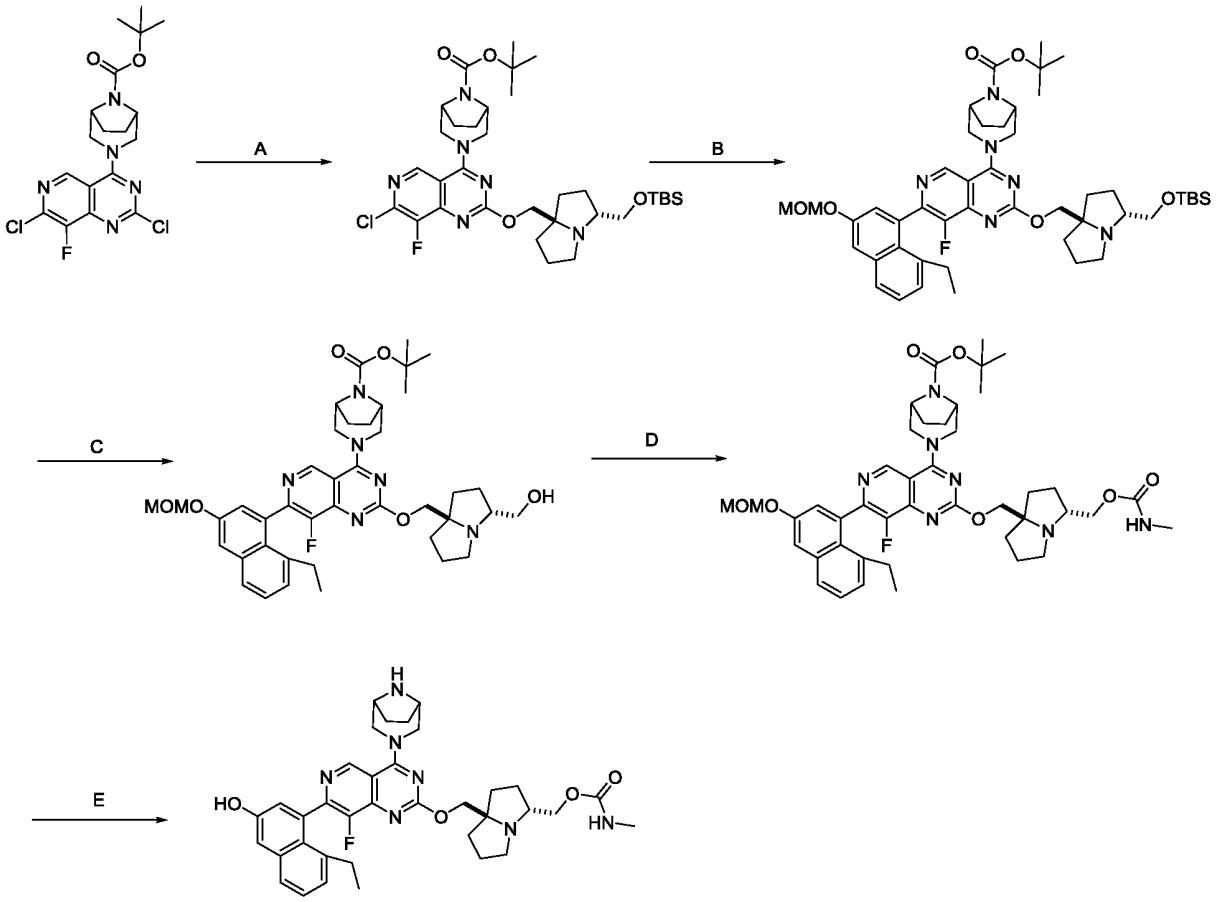
((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилметилкарбамат (транс-энантиомер)

[01474] Синтезировали в соответствии с примером 431, используя метиламин вместо морфолина на стадии E. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 640,4 (M+H).

ПРИМЕР 433



((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилметилкарбамат (транс, рацемический)



[01475] Стадия A. трет-Бутил-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,04 г, 2,42 ммоль) и 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (0,60 г, 2,1 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0 °C добавляли гидрид натрия (93 мг, 2,3 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 16 часов, гасили насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью от 0 до 20% MeOH/ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения (0,71 г, 50%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 678,3 (M+H).

[01476] Стадия B. трет-Бутил-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. трет-Бутил-3-(2-((-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,10 г, 0,15 ммоль), 2-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (61 мг, 0,18 ммоль) и мезилат[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (22 мг, 0,03 ммоль) объединяли в ТГФ (2 мл) и обрабатывали фосфатом калия (0,44 мл, 1,0 М, 0,44 ммоль). Продували смесь Ar и затем нагревали в закрытой колбе при 60 °C в течение 16 часов. Охлажденную смесь разделяли между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью 0-16% MeOH/ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения (89 мг, 70%) в виде бледно-желтого пенистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 858,4 (M+H).

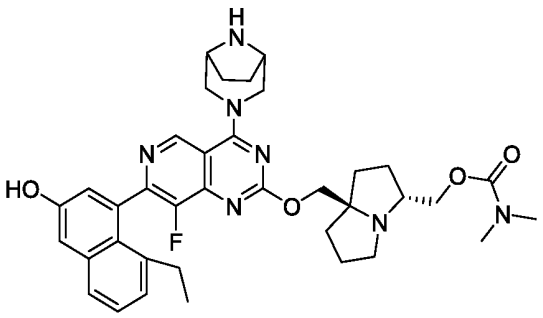
[01477] Стадия C. трет-Бутил-3-(7-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-((-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (89 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли TBAF (0,30 мл, 0,30 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут, разделяли между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое напрямую использовали для следующей реакции. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 743,4 (M+H).

[01478] Стадия D. трет-Бутил-3-(7-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(((метилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К

раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (38 мг, 0,050 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли триэтиламин (21 мкл, 0,15 ммоль), затем *п*-нитрофенилхлороформиат (15 мг, 0,08 ммоль). Перемешивали смесь в течение 10 минут и добавляли метиламин (0,25 мл, 0,50 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут разделяли смесь между насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и EtOAc (10 мл), разделяли слои. Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-20% смесью MeOH/ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 36%) в виде бесцветного стекловидного вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 800,4 (M+H).

[01479] Стадия E. ((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилметилкарбамат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((-3-(((метилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (15 мг, 0,018 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли 4 н. HCl/диоксан (0,5 мл). Перемешивали смесь в течение 1 часа и затем концентрировали в вакууме. Растирали остаток с Et_2O, фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в форме соли HCl (10 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 656,4 (M+H).

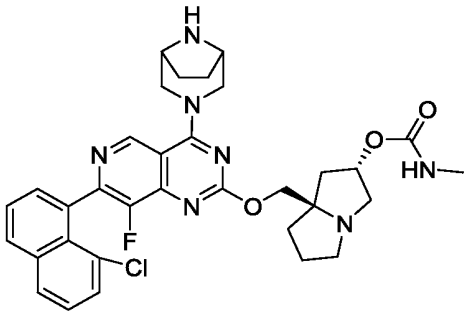
ПРИМЕР 434



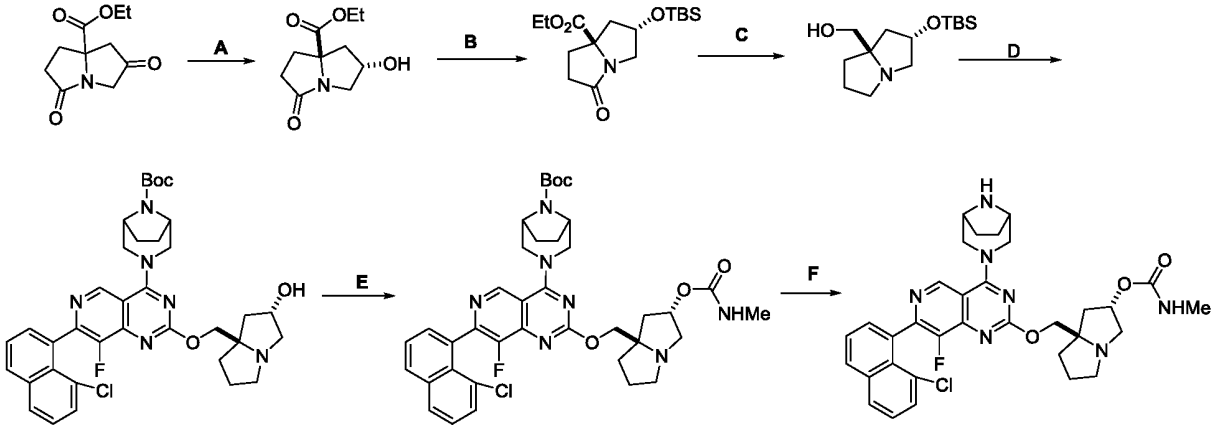
7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамат (транс, рацемический)

[01480] Синтезировали в соответствии с примером 433 используя диметиламин вместо метиламина на стадии D, с получением указанного в заголовке продукта в форме соли HCl (18 мг, 77%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 670,4 (M+H).

ПРИМЕР 435



(2S,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-2-илметилкарбамат (рацемический, транс)



[01481] Стадия A. Этил-(2S,7aR)-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К раствору этил-2,5-диоксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (2,4 г, 11 ммоль) в EtOH (29 мл) при 0 °C добавляли $NaBH_4$ (0,12 г, 3,1 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа и гасили раствором H_4Cl

(насыщ., 30 мл) и водой (5 мл). Смесь экстрагировали смесью хлороформ/ИПС (4:1). Сушили объединенный экстракт над Na_2SO_4, и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью от 0 до 100% EtOAc/гексаны, с получением указанного в заголовке соединения (0,44 г, 2,1 ммоль, 18%) в виде белого твердого вещества, и цис-изомера (1,22 г, 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 214,3 (M+H) для обоих изомеров.

[01482] Стадия B. Этил-(2S,7aR)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К раствору этил-(2S,7aR)-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (0,43 г, 2,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли имидазол (0,34 г, 5,0 ммоль) и TBS-Cl (0,61 г, 4,0 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 минут и гасили EtOAc. Промывали раствор водой и насыщенным солевым раствором. Сушили раствор над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью от 0 до 80% EtOAc/гексаны, с получением указанного в заголовке соединения (0,52 г, 79%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 328,2 (M+H).

[01483] Стадия C. ((2S,7aR)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол. В колбу, содержащую LAH (2,4 M ТГФ, 0,84 мл, 2,00 ммоль), при 0 °C добавляли ТГФ (2,5 мл), затем медленно добавляли раствор этил-(2S,7aR)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (0,16 г, 0,50 ммоль) в ТГФ (2,5 мл). Нагревали смесь до комнатной температуры и затем нагревали при 50 °C в течение 3 часов и при 70 °C в течение 3 часов. Охлаждали раствор до 0 °C и гасили насыщенным солевым раствором (0,50 мл). Фильтровали смесь и дополнительно промывали осадок на фильтре смесью ДХМ/MeOH (9:1). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (33 мг, 24%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 372,3 (M+H).

[01484] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-(((2S,7aR)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (55 мг,

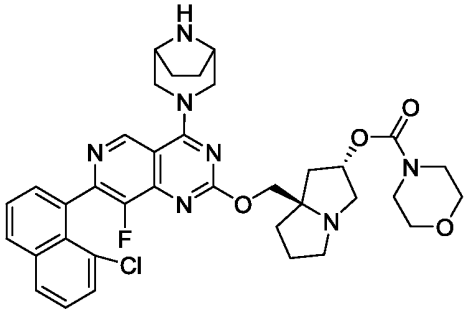
0,10 ммоль) и ((2S,7aR)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли NaH (4,8 мг, 0,20 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов и гасили водой. Экстрагировали смесь EtOAc. Объединенный экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Растворяли полученный материал в ТГФ (1,0 мл) и добавляли TBAF (0,10 мл, 0,20 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 3,5 часа и очищали препаративной ВЭЖХ на C18, элюируя 0-95% смесью CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Требуемые фракции объединяли, нейтрализовали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали EtOAc. Объединенный экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 675,3 (M+H).

[01485] Стадия E. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-(((2S,7aR)-2-((1H-имидазол-1-карбонил)окси)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу, содержащую трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-гидрокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (29 мг, 0,043 ммоль) и CDI (14 мг, 0,086 ммоль), в атмосфере N2 добавляли ТГФ (0,9 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 15 часов. К полученному раствору при 0 °C добавляли MeNH2 (2,0 M в ТГФ, 0,050 мл, 0,10 ммоль). Перемешивали раствор при 0 °C в течение 1 часа, нагревали до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18, элюируя 0-95% смесью CH3CN/H2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Требуемые фракции объединяли, нейтрализовали раствором NaHCO3 (насыщ.) и экстрагировали EtOAc. Объединенный экстракт сушили над Na2SO4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (8,0 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 732,3 (M+H).

[01486] Стадия F. (2S,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-2-илметилкарбамат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-((метилкарбамоил)окси)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (8,0 мг, 0,011 ммоль) в ДХМ (0,60 мл) добавляли ТФК (0,30 мл). Перемешивали раствор

при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18, элюируя 0-95% смесью CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Объединяли требуемыые фракции, подщелачивали раствором $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали смесью CHCl3/ИПС (5:1). Объединенный экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, 72%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 632,4 (100%) (M+H).

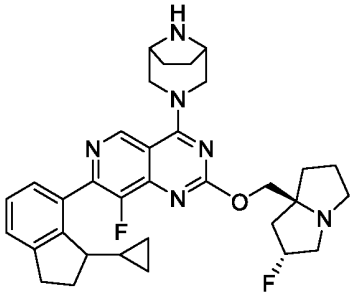
ПРИМЕР 436



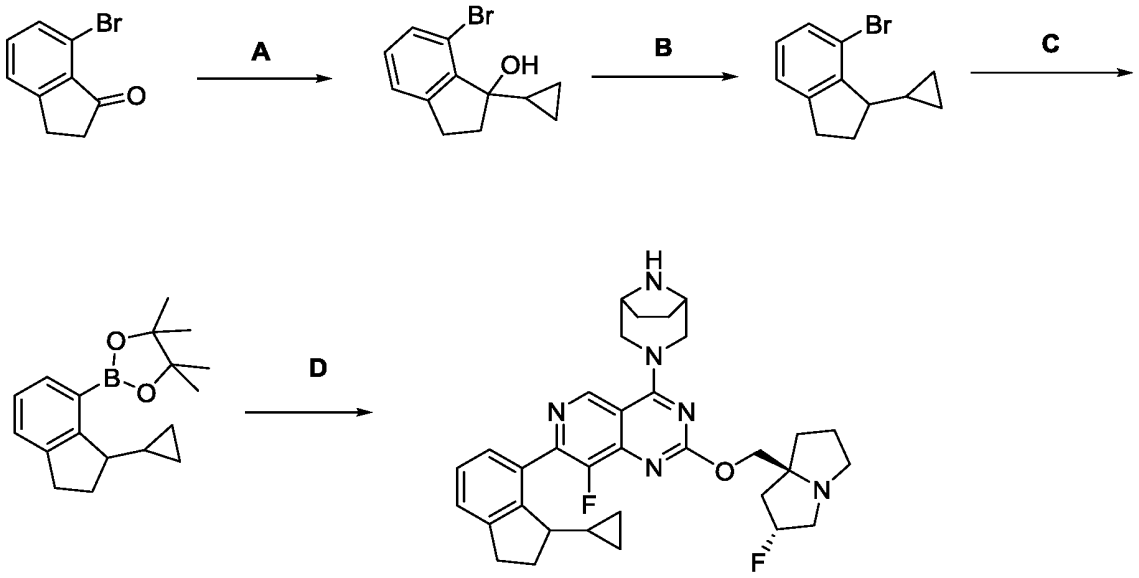
(2S,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-2-илморфолин-4-карбоксилат (рацемический, транс)

[01487] Синтезировали в соответствии с примером 435, используя морфолин вместо метиламина на стадии E, с получением продукта (7,0 мг, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 688,5 (M+H).

ПРИМЕР 437



4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(3-циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)



[01488] Стадия A. 7-Бром-1-циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол. К суспензии 7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (0,21 г, 1,0 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при комнатной температуре добавляли циклопропилмагнийбромид (4,0 мл, 2,0 ммоль) в атмосфере N2. Нагревали раствор при 60 °C в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Очищали смесь флэш-хроматографией, элюируя смесью от 0 до 25% EtOAc/гексаны, с получением указанного в заголовке соединения (116 мг, 46%) в виде бесцветного маслянистого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, (CDCl3) δ 7,34 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 2,90-2,70 (м, 1 H), 2,30-2,05 (м, 2H), 1,50-1,35 (м, 1H), 0,60-0,50 (м, 1H), 0,50-0,35 (м, 4 H).

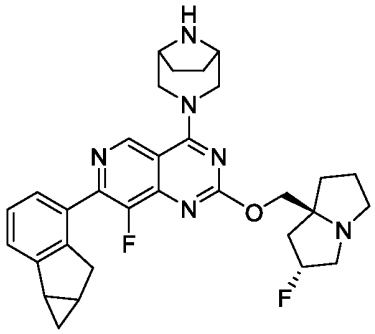
[01489] Стадия B. 7-Бром-1-циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден. К раствору 7-бром-1-циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (0,11 г, 0,43 ммоль) и триэтилсилана (0,21 мл, 1,3 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0 °C добавляли BF3.Et2O (0,16 мл, 1,3 ммоль). Перемешивали раствор при 0 °C в течение 1 часа и гасили раствором NaHCO3 (насыщ.). Разделяли два слоя. Органический слой сушили над Na2SO4 и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя гексанами, с получением указанного в заголовке соединения (91 мг, 89%) в виде бесцветного маслянистого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, (CDCl3) δ 7,31 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,05-6,95 (м, 1H), 3,20-

3,05 (м, 1H), 2,95-2,75 (м, 2H), 2,25-2,10 (м, 1H), 2,05-1,90 (м, 1H), 1,05-0,90 (м, 1H), 0,65-0,50 (м, 2H), 0,45-0,35 (м, 1 H), 0,25-0,15 (м, 1H).

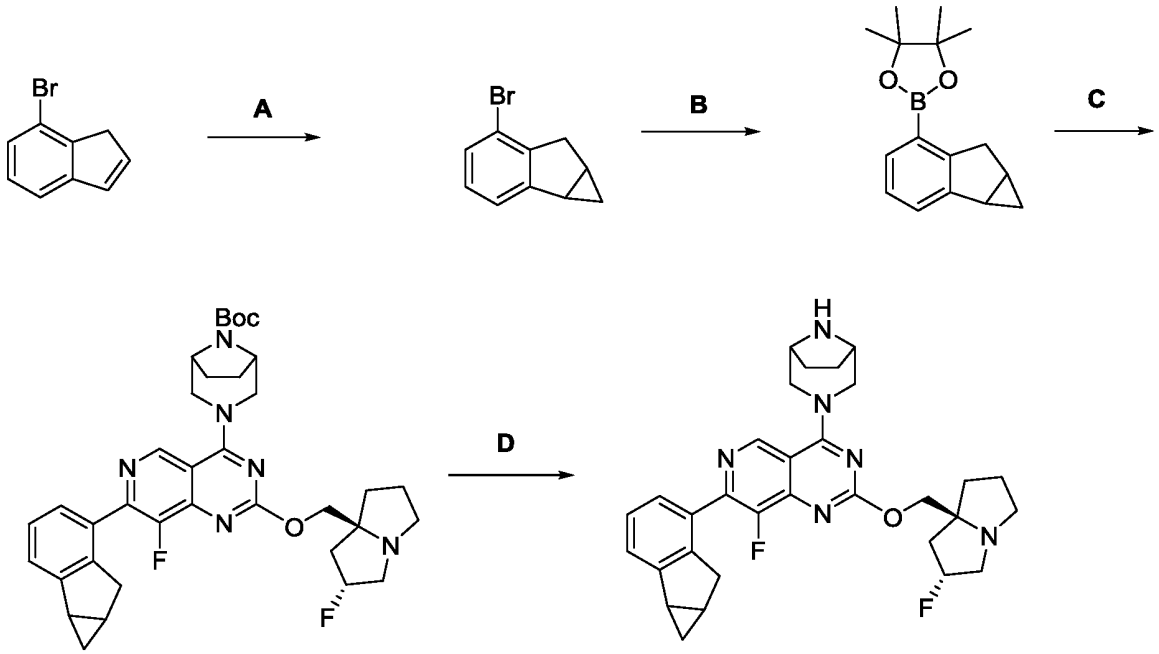
[01490] Стадия C. 2-(3-Циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 7-бром-1-циклопропил-2,3-дигидро-1H-индена (53 мг, 0,22 ммоль), 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-октаметил-2,2′-би-1,3,2-диоксаборолана (0,11 г, 0,45 ммоль), KOAc (66 мг, 0,67 ммоль) в 1,4-диоксане (2,2 мл) добавляли PdCl2(dppf).ДХМ (18 мг, 0,022 ммоль) в атмосфере N2. Продували смесь Ar в течение 5 минут и нагревали при 100 °C в течение 15 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, гасили с помощью EtOAc и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью от 0 до 30% EtOAc/гексаны, с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 76%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 285,3 (M+H).

[01491] Стадия D. трет-Бутил-3-(7-(3-циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу, содержащую трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (43 мг, 0,15 ммоль), 2-(3-циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (55 мг, 0,10 ммоль), Pd(Ph3)4 (12 мг, 0,010 ммоль), в атмосфере N2 добавляли K2CO3 (2,0 M, 0,15 мл, 0,30 ммоль), затем 1,4-диоксан (1,0 мл). Закрывали колбу и нагревали смесь при 80 °C в течение 15 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Сушили экстракт над Na2SO4 и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества. Полученный материал растворяли в ДХМ (1,0 мл) и добавляли ТФК (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18 элюируя 0-95% CH3CN/H2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором NaHCO3 (насыщ.) и экстрагировали ДХМ. Сушили объединенный экстракт над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 52%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 573,3 (M+H).

ПРИМЕР 438



4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(1,1a,6,6a-тетрагидросиклопропа[a]инден-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин (рацемический, транс)



[01492] Стадия A. 5-Бром-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[a]инден. К раствору Et2Zn (4,0 мл, 4,0 ммоль) добавляли ДХМ (4,0 мл) в атмосфере N2. Охлаждали раствор до 0 °C, затем по каплям добавляли раствор ТФК (0,31 мл, 4,0 ммоль) в ДХМ (2,0 мл). После перемешивания в течение 20 минут добавлялиаствор CH2I2 (0,32 мл, 4,0 ммоль) в ДХМ (2,0 мл, 2,0 ммоль). Еще через 20 минут перемешивания добавляли раствор 5-бром-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[a]индена (0,42 г, 2,0 ммоль) в ДХМ (2,0 мл). Нагревали смесь до комнатной температуры и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакционную смесь раствором NaHCO3 (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 минут добавляли раствор

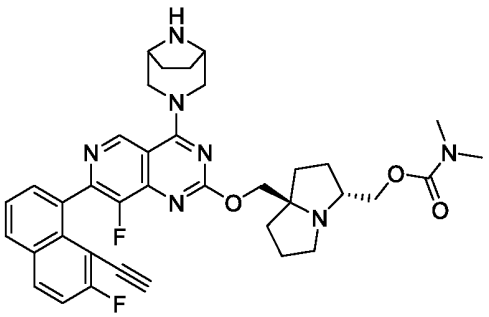
NH4Cl (насыщ.). Разделяли два слоя. Органический слой сушили над Na2SO4 и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя гексанами, с получением указанного в заголовке соединения (0,42 г, 100%) в виде бесцветного маслянистого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, (CDCl3) δ 7,23-7,17 (м, 2H), 7,00-6,93 (м, 1H), 3,12 (дд, J = 6,7 Гц, 17,6 Гц, 1H), 2,96 (д, J = 17,6 Гц, 1H), 2,47-2,37 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1 H), 1,13-0,92 (м, 2 H).

[01493] Стадия B. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[a]инден-5-ил)-1,3,2-диоксаборолан. В колбу, содержащую смесь 5-бром-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[a]индена (84 мг, 0,40 ммоль), 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-октаметил-2,2′-би-1,3,2-диоксаборолана (0,20 г, 0,80 ммоль), KOAc (0,12 г, 1,2 ммоль) и 1,4-диоксана (4,0 мл), добавляли PdCl2(dppf)*ДХМ (33 мг, 0,040 ммоль). Закрывали колбу и нагревали при 105 °C в течение 6 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, гасили с помощью EtOAc и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя смесью EtOAc/гексаны, с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (48 мг, 46%) в виде желтого маслянистого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, (CDCl3) δ 7,52 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 1H), 3,28 (дд, J = 6,7 Гц, 17,6 Гц, 1H), 3,18 (д, J = 17,6 Гц, 1H), 2,40-2,25 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H), 1,26 (с, 12 H), 1,10-0,95 (м, 1H), 0,06-0,01 (м, 1H).

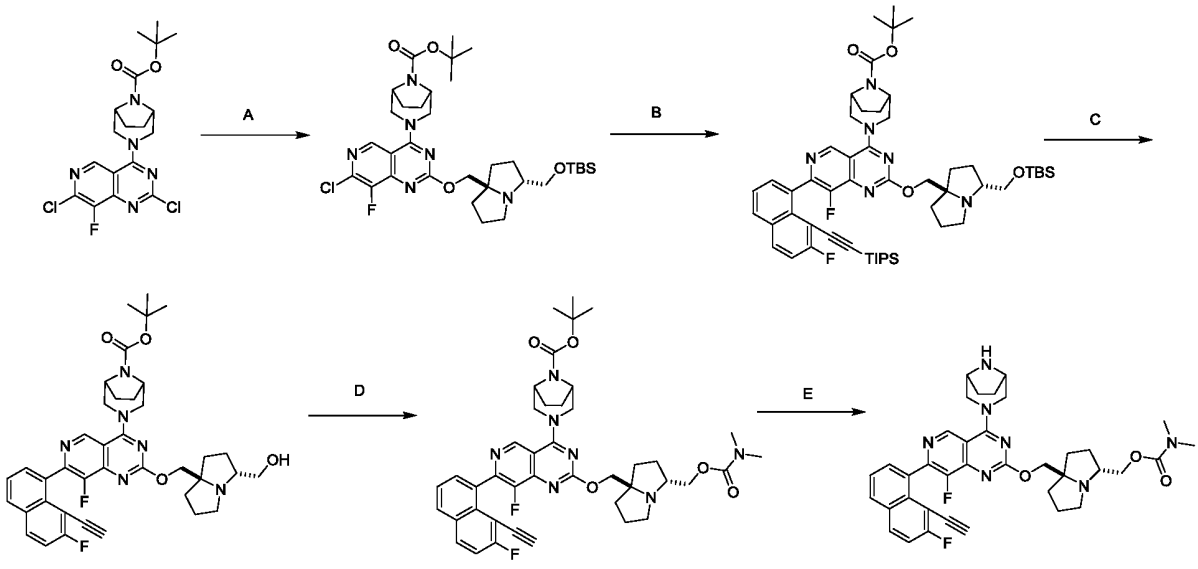
[01494] Стадия C. трет-Бутил-3-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[a]инден-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу, содержащую 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[a]инден-5-ил)-1,3,2-диоксаборолан (10 мг, 0,041 ммоль), трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (15 мг, 0,027 ммоль), Pd(Ph3)4 (6,3 мг, 0,0054 ммоль), в атмосфере N2 добавляли K2CO3 (54 мкл, 0,11 ммоль), затем 1,4-диоксан (0,50 мл). Закрывали колбу и нагревали смесь при 90 °C в течение 7 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18, элюируя 0-95% смесью CH3CN/H2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором NaHCO3 (насыщ.) и экстрагировали ДХМ. Объединенный экстракт сушили над Na2SO4 и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (15 мг, 85%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 645,3 (M+H).

[01495] Стадия D. 4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[a]инден-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору трет-бутил-3-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[a]инден-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (15 мг, 0,023 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18, элюируя 0-95% смесью CH3CN/H2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Требуемые фракции объединяли, подщелачивали раствором NaHCO3 (насыщ.) и экстрагировали ДХМ/ИПС (5:1). Объединенный экстракт сушили над Na2SO4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,0 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 545,2 (M+H).

ПРИМЕР 439



((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил диметилкарбамат (транс, рацемический)



[01496] Стадия A. трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,0 г, 2,4 ммоль) и ((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (0,60 г, 2,1 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0 °C добавляли 60% гидрид натрия (0,93 г, 2,3 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Гасили смесь насыщеннмы раствором NH4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-20% смесью MeOH/ДХМ, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,71 г, выход 50%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 677,3 (M+H).

[01497] Стадия B. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. В колбу с крышкой добавляли раствор трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,20 г, 0,29 ммоль), ((2-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (0,16 г, 0,35 ммоль), мезилат[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (43 мг, 0,059 ммоль) и 1 М K3PO4 (0,9 мл, 0,9 ммоль) в ТГФ (4 мл). Реакционную смесь продували аргоном и нагревали до 60 °С в течение ночи. Реакцию гасили водой (35 мл) и промывали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-100% смесью EtOAc/гексаны, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,21 г, 0,21 ммоль, выход 74%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 968,5 (M+H).

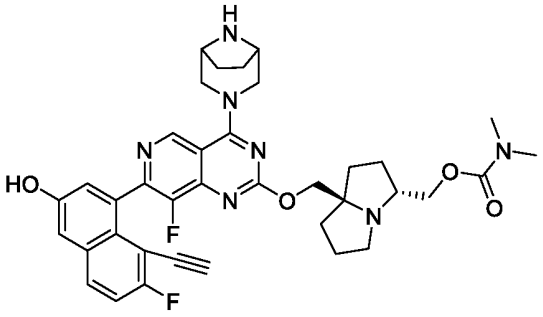
[01498] Стадия C. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,21 г, 0,21 ммоль) в ТГФ (1 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли 1 М TBAF в ТГФ (0,32 мл, 0,32 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 3,5 часа. Разбавляли раствор водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na2SO4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-75% смесью (20% MeOH/ДХМ)/ДХМ, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,15 г, выход 97%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 697,3 (M+H).

[01499] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((диметилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-

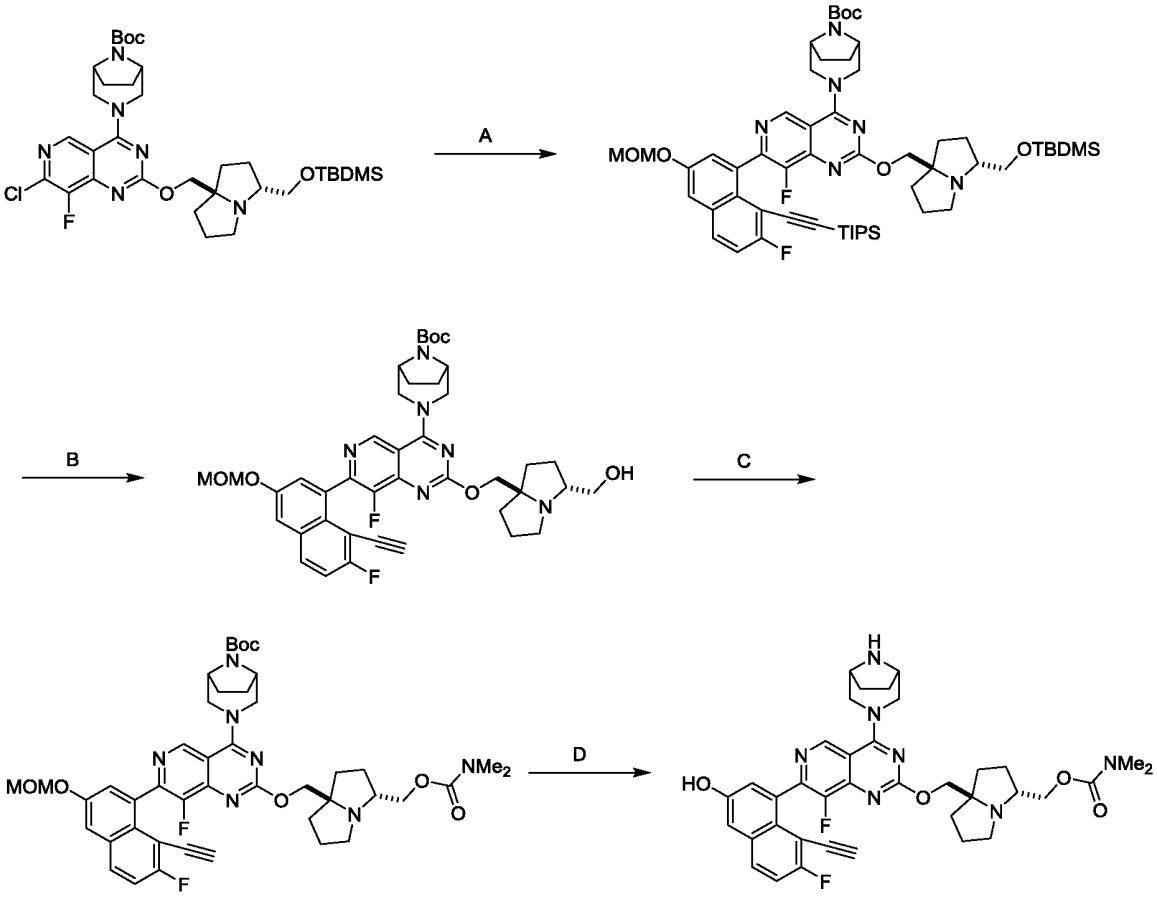
фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,072 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) добавляли триэтиламин (30 мкл, 0,22 ммоль), затем добавляли 4-нитрофенилкарбонохлоридат (22 мг, 0,11 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 75 минут и добавляли 2 М диметиламин в ТГФ (0,22 мл, 0,43 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 75 минут. Разбавляли раствор водой (35 мл) и промывали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-50% смесью (20% MeOH/ДХМ)/ДХМ, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((диметилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (7,1 мг, выход 13%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 768,3 (M+H).

[01500] Стадия E. ((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамат, дигидрохлорид. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((диметилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (7,1 мг, 0,009 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 4 М HCl в диоксанах (1 мл). После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре раствор концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество растирали с эфиром и сушили с получением ((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамата в форме соли HCl (6,8 мг, выход 79%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 668,3 (M+H).

ПРИМЕР 440



((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамат (транс, рацемический)



[01501] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (транс, рацемический).

Синтезировали в соответствии с примером 433, стадия B, используя ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан вместо 2-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,18 г, 77%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 1028,6 (M+H).

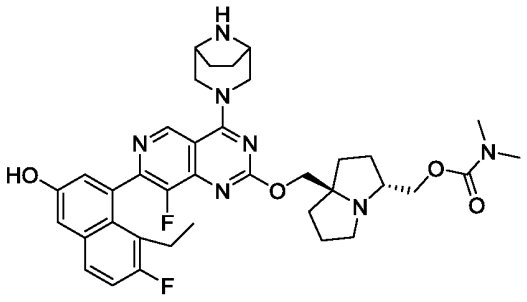
[01502] Стадия B. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,18 г, 0,17 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) добавляли 1 н. раствор фторида тетра-н-бутиламмония в ТГФ (0,51 мл, 0,51 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов конденсировали смесь в вакууме и растворяли остаток в EtOAc. После промывали водой, сушили органический слой над сульфатом натрия и конденсировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией, элюируя 0-20% смесью MeOH/ДХМ, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (96 мг, 74%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 757,3 (M+H).

[01503] Стадия C. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((диметилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Синтезировали в соответствии с примером 433, стадия D, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат и диметиламин вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-

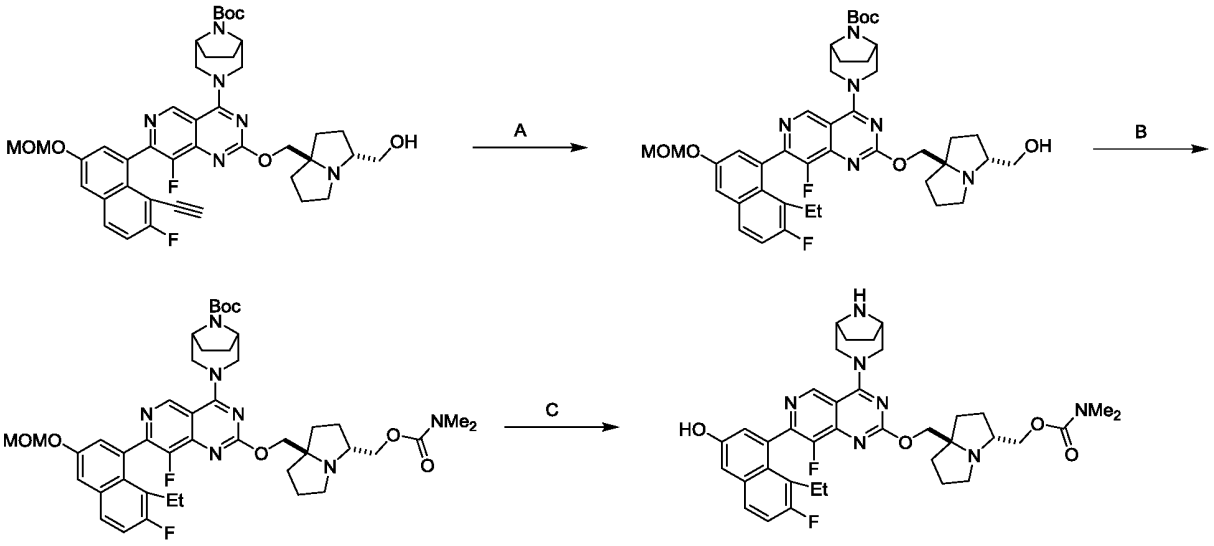
этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и метиламина, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((диметилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (28 мг, 56%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 828,4 (M+H).

[01504] Стадия D. ((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамат. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((диметилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (28 мг, 0,034 ммоль) растворяли в ДХМ (1,0 мл). Добавляли HCl (1,0 мл, 4 н. в диоксане) добавляли и перемешивали суспензию в течение 30 минут при комнатной температуре. После конденсации в вакууме очищали остаток препаративной ВЭЖХ, элюируя 5-50% смесью MeCN/H_2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением ((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамата в форме соли ТФК (17 мг, 55%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 684,3 (M+H).

ПРИМЕР 441



((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамат (транс, рацемический)



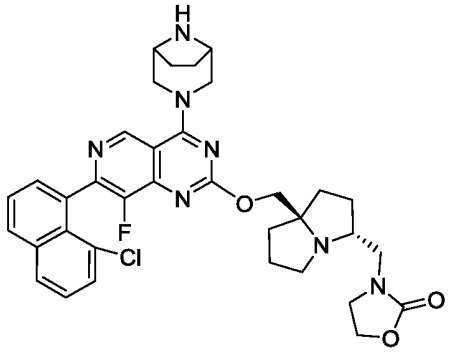
[01505] Стадия A. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (синтезировали в соответствии с примером 440, стадии A-B, 67 мг, 0,089 ммоль) растворяли в MeOH (3,0 мл). Дегазировали смесь аргоном. Добавляли 10% Pd(OH)2 на углероде. Продували суспензию водородом и перемешивали смесь в течение 2 часов. Фильтровали смесь через целит и конденсировали в вакууме с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (67 мг, 100%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 761,4 (M+H).

[01506] Стадия B. Трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((диметилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-

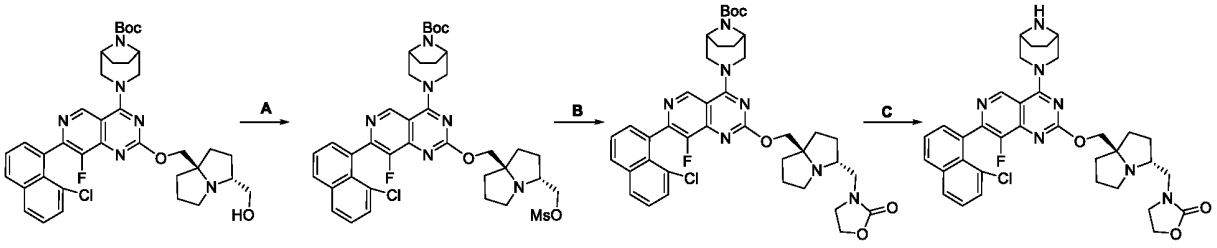
диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Синтезировали в соответствии с примером 433, стадия D, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и диметиламин вместо метиламина, с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((диметилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (34 мг, 46%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 832,4 (M+H).

[01507] Стадия C. ((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамат, бис(2,2,2-трифторацетат). Синтезировали в соответствии с примером 440, стадия D, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((диметилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((диметилкарбамоил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением ((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамат в форме соли ТФК (18 мг, 48%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 688,3 (M+H).

ПРИМЕР 442



3-(((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил)оксазолидин-2-он (транс, рацемический)



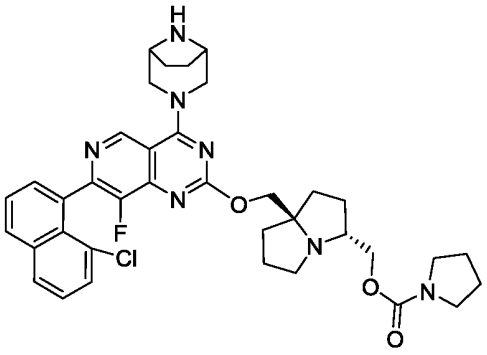
[01508] Стадия A. трет-Бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(((метилсульфонил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,11 г, 0,16 ммоль, синтезировали в соответствии с примером 405, стадии A-B) в ДХМ (1,6 мл) при 0 °C добавляли Et3N (33 мкл, 0,24 ммоль), затем мезилхлорид (19 мкл, 0,24 ммоль). Нагревали раствор до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Разбавляли смесь ДХМ и промывали раствором NaHCO3 (насыщ.). Сушили раствор над Na2SO4 и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (116 мг, 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 767,3 (M+H).

[01509] Стадия B. трет-Бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-

(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(((метилсульфонил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (30 мг, 0,039 ммоль) и оксазолидин-2-она (17 мг, 0,20 ммоль) в DMA (0,40 мл) добавляли NaH (7,8 мг, 0,20 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ на C18, элюируя смесью 0-95% CH3CN/H2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Требуемые фракции объединяли, нейтрализовали раствором NaHCO3 (насыщ.) и экстрагировали ДХМ. Сушили экстракт над Na2SO4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,0 мг, 20%) в виде почти белого твердого вещества ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 758,3 (M+H).

[01510] Стадия C. 3-(((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил)оксазолидин-2-он, бис(2,2,2-трифторацетат). К раствору трет-бутил-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (6 мг, 0,0079 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 35 минут, концентрировали и очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18, элюируя 0-95% смесью CH3CN/H2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Объединяли требуемые фракции и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (2,0 мг, 29%) в форме соли ТФК. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 658,3 (M+H).

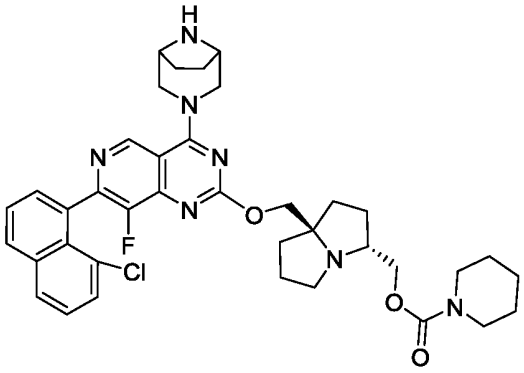
ПРИМЕР 443



((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилпирролидин-1-карбоксилат (транс, рацемический)

[01511] Синтезировали в соответствии с примером 445, используя пирролидин вместо морфолина на стадии A, с получением указанного в заголовке соединения (6,0 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 686,3 (M+H).

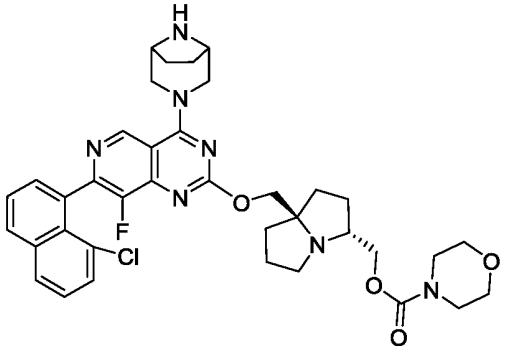
ПРИМЕР 444



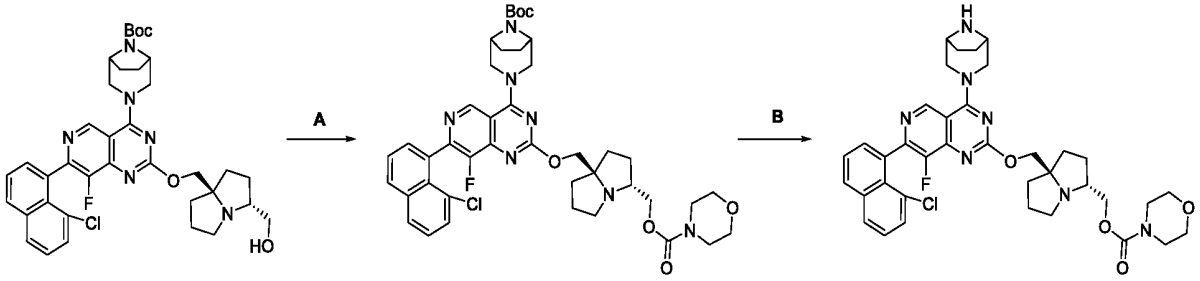
((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилпиперидин-1-карбоксилат (транс, рацемический)

[01512] Синтезировали в соответствии с примером 445, используя пиперидин вместо морфолина на стадии A, с получением указанного в заголовке соединения (8,0 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 700,3 (M+H).

ПРИМЕР 445



((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилморфолин-4-карбоксилат

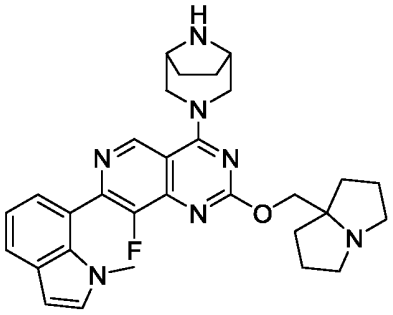


[01513] Стадия A. ((3R,7aR)-7a-(((4-(8-(трет-Бутоксикарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилморфолин-4-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (69 мг, 0,10 ммоль, синтезировали в соответствии с примером 405, стадии A-B) и Et3N (56 мкл, 0,40 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) при комнатной температуре добавляли 4-нитрофенилкарбонохлоридат (40 мг, 0,20 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь делили на три равные части. Одну часть обрабатывали морфолином (0,026 мл, 0,030 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 часа. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ на C18, элюируя 0-95% смесью CH3CN/H2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Требуемые фракции объединяли, подщелачивали NaHCO3 (насыщ.) и экстрагировали EtOAc. Объединенный экстракт промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na2SO4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 802,3 (M+H).

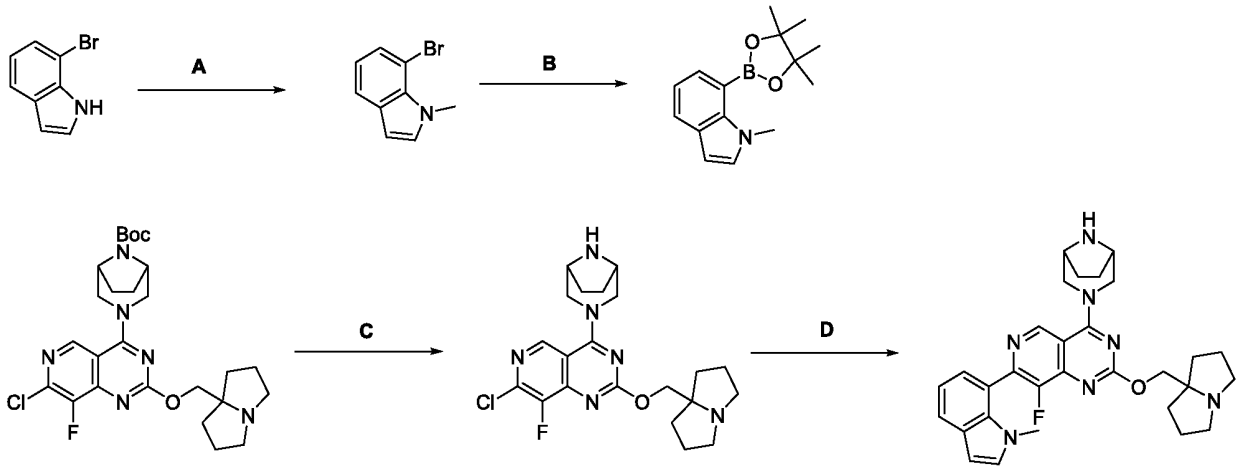
[01514] Стадия B. ((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилморфолин-4-карбоксилат. К раствору ((3R,7aR)-7a-(((4-(8-(трет-бутоксикарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилморфолин-4-карбоксилата (10 мг, 0,012 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут и

концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ на C18, элюируя 0-95% смесью CH3CN/H2O с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Требуемые фракции объединяли, подщелачивали NaHCO3 (насыщ.) и экстрагировали ДХМ. Объединенный экстракт сушили над Na2SO4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (8,0 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 702,3 (M+H).

ПРИМЕР 446



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(1-метил-1H-индол-7-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



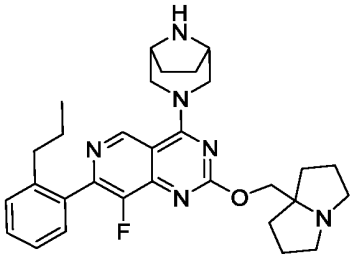
[01515] Стадия A. 7-Бром-1-метил-1H-индол. 7-Бром-1H-индол (0,50 г, 2,6 ммоль) добавляли в круглодонную колбу с мешалкой и резиновой пробкой. Круглодонную колбу 3 раза дегазировали и продували N2, затем добавляли сухой ТГФ (9 мл). Охлаждали круглодонную колбу до 0 °C и по частям добавляли 60% NaH (0,15 г, 3,8 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 30

минут. Круглодонную колбу охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли иодметан (0,21 мл, 3,3 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Добавляли воду при 0 °C и экстрагировали реакционную смесь ДХМ. Слой ДХМ сушили с помощью Na2SO4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-10% EtOAc в гексанах) с получением 7-бром-1-метил-1H-индола в виде белого твердого вещества (0,41 г, 72%). 1H ЯМР (CDCl3, 400 МГц): 7,54 (дд, J = 7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 7,6, 0,7 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,46 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H).

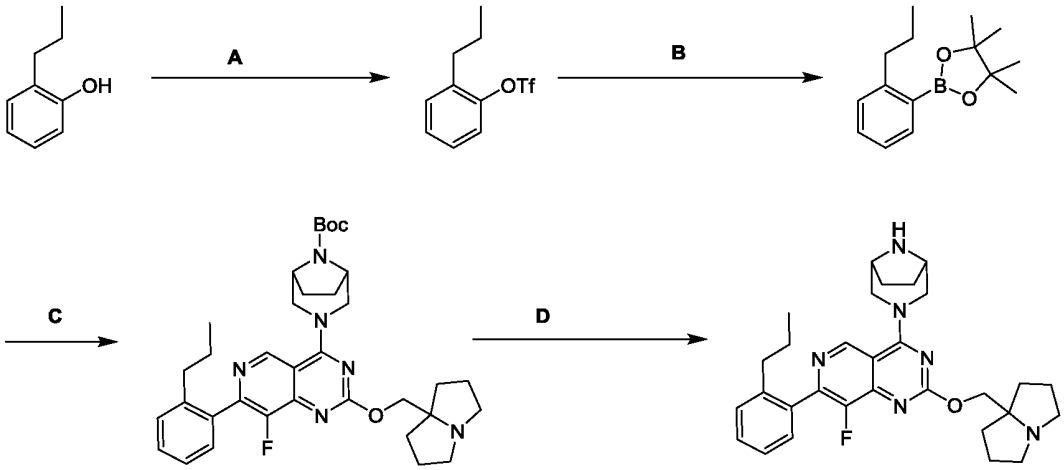
[01516] Стадия B. 1-Метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол. 7-Бром-1-метил-1H-индол (0,11 г, 0,50 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,38 г, 1,5 ммоль), PdCl2(dppf) (37 мг, 0,05 ммоль) и KOAc (0,15 г, 1,5 ммоль) добавляли в колбу с мешалкой и крышкой с резиновой пробкой. Колбу 3 раза дегазировали и продували N2, затем добавляли диоксан (3 мл). Продували колбу N2 в течение 15 минут и нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь ДХМ, фильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-100% смесью MeCN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Фракции, содержащие продукт, объединяли, разбавляли Et2O и промывали насыщенным раствором NaHCO3, затем водой. Слой Et2O сушили с помощью Na2SO4, фильтровали и концентрировали с получением 1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола в виде светло-коричневого твердого вещества (75 мг, 59%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 258,3 (M+H).

[01517] Стадия C и D. Синтезировали в соответствии с примером 427, стадии C-D, используя 1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол вместо 1-этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола. (9,5 мг, 32%). ЖХМС (ММ-ЭР+ХИАД, полож.): m/z 528,3 (M+H).

ПРИМЕР 447



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-пропилфенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01518] Стадия A. 2-Пропилфенилтрифторметансульфонат. К раствору 2-пропилфенола (2 г, 14,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли DIEA (5,69 г, 44,1 ммоль, 7,67 мл, 3,0 экв.) и Tf_2O (6,21 г, 22,0 ммоль, 3,63 мл, 1,5 экв.). Перемешивали смесь при -40 °C в течение 2 часов. После завершения гасили смесь с помощью H_2O (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1 до 40/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, выход 71%). Бесцветное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,53 - 7,26 (м, 4H), 2,68 - 2,57 (м, 2H), 1,65 - 1,50 (м, 2H), 0,89 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[01519] Стадия B. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(2-пропилфенил)-1,3,2-диоксаборолан. Смесь 2-пропилфенилтрифторметансульфоната (300 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв.), Pin_2B_2 (567 мг, 2,24 ммоль, 2,0 экв.), KOAc (329 мг, 3,36 ммоль, 3,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (81,8 мг, 111 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (5 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем

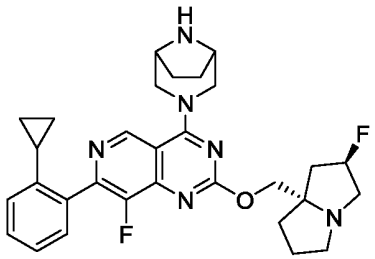
перемешивали смесь при 110 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения разбавляли реакционную смесь H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (198 мг, выход 72%). Коричневое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,77 (дд, *J* = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,31 (м, 1H), 7,21 - 7,14 (м, 2H), 2,90 - 2,83 (м, 2H), 1,62 - 1,55 (м, 2H), 1,35 (с, 12H), 0,95 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[01520] Стадия C. трет-Бутил-3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-пропилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, 113 мкмоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-пропилфенил)-1,3,2-диоксаборолана (55,4 мг, 225 мкмоль, 2,0 экв.), K_3PO_4 (1,5 М в H_2O, 225 мкл, 3,0 экв.), APhos Pd G3 (7,15 мг, 11,3 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (1 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 90 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения в смесь добавляли H_2O (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)) с получением указанного в заголовке соединения (54 мг, выход 67%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 617,4.

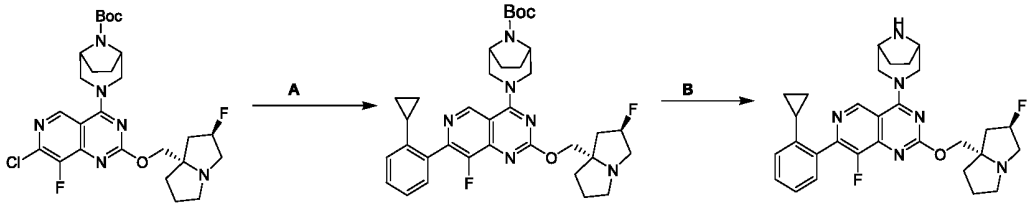
[01521] Стадия D. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(2-пропилфенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору 3-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(2-пропилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (54 мг, 87,5 мкмоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1 мл, 45,7 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения напрямую концентрировали смесь при пониженном давлении. Затем разбавляли остаток MeOH (1 мл) и доводили pH до ~8 насыщенным раствором Na_2CO_3. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%

муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 12%-32%, 10 мин). Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (23,4 мг, выход 44%, 1,8 молекулы муравьиной кислоты). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,14 (с, 1H), 7,53 - 7,25 (м, 4H), 4,78 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,03 (шс, 2H), 3,88 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,78 - 3,62 (м, 2H), 3,30 - 3,24 (м, 2H), 2,57 (шт, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,41 - 1,89 (м, 12H), 1,56 - 1,40 (м, 2H), 0,77 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 517,3.

ПРИМЕР 448



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

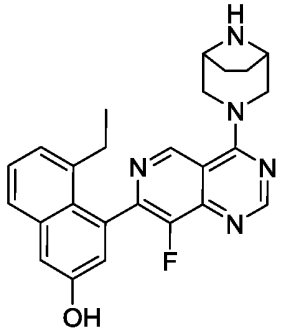


[01522] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (170 мг, 309 мкмоль, 1,0 экв.), K_3PO_4 (1,5 M, 617 мкл, 3,0 экв.) и (2-циклопропилфенил)бороновой кислоты (90,0 мг, 556 мкмоль, 1,80 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли Ad2nBuP Pd G3 (cataCXium® A Pd G3) (22,5 мг, 30,9 мкмоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь при 60 °C в течение 2 часов. После завершения добавляли в реакционную смесь воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Сушили органический слой над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, условия с 0,1%

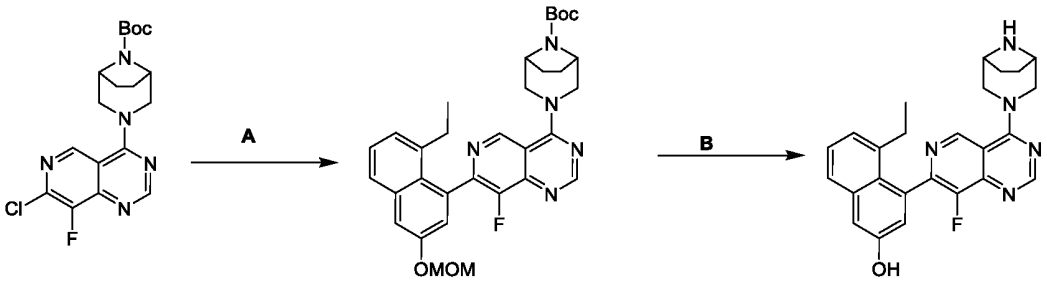
муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 76%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,04 (с, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,06 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,40-5,18 (м, 1H), 4,62-4,50 (м, 2H), 4,47-4,32 (м, 2H), 4,27 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,16 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 3,80-3,53 (м, 2H), 3,32-3,11 (м, 3H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,37-2,15 (м, 3H), 1,91-1,82 (м, 2H), 1,81-1,67 (м, 6H), 1,53 (с, 9H), 0,82-0,75 (м, 2H), 0,67-0,59 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1, M+23]: 633,2, 655,2.

[01523] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-циклопропилфенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (130 мг, 205 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 3,0 мл, 58,4 экв.). Перемешивали смесь при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения в смесь добавляли воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Сушили органический слой над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 28%-58%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (48,9 мг, выход 45%). Белое твердое вещество; анализ СЖХ: колонка: Chiralcel OD-3 50×4,6 мм внутр.диам., 3 мкм, подвижная фаза: фаза A для CO2, и фаза B для MeOH + ACN (0,05% ДЭА); градиентное элюирование: 60% MeOH+ACN (0,05% ДЭА) в CO2; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: фотодиодная матрица, температура колонки: 35 °C; обратное давление: 100 бар; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,04 (с, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,05 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,44-5,16 (м, 1H), 4,56 (шт, *J* = 10,4 Гц, 2H), 4,27 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 4,14 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 3,73-3,58 (м, 4H), 3,35-3,23 (м, 2H), 3,22-3,12 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,37-2,13 (м, 3H), 2,03-1,81 (м, 8H), 0,84-0,76 (м, 2H), 0,68-0,60 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 533,2.

ПРИМЕР 449



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол

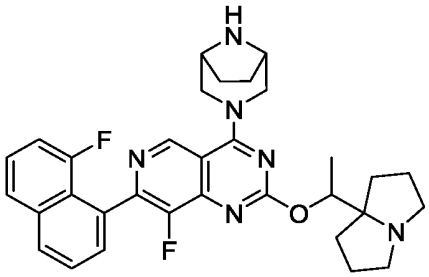


[01524] Стадия A. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 254 мкмоль, 1 экв.), 2-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (113 мг, 330 мкмоль, 1,3 экв.), метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+); (18,5 мг, 25,4 мкмоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 508 мкл, 3 экв.) в диоксане (3,00 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 1,5 часа в атмосфере N_2. Разбавляли смесь водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5,00 мл). Сушили органические слои над Na_2SO_4, концентрировали под вакуумом, очищали препаративной ТСХ (этилацетат/петролейный эфир = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 60%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 574,3.

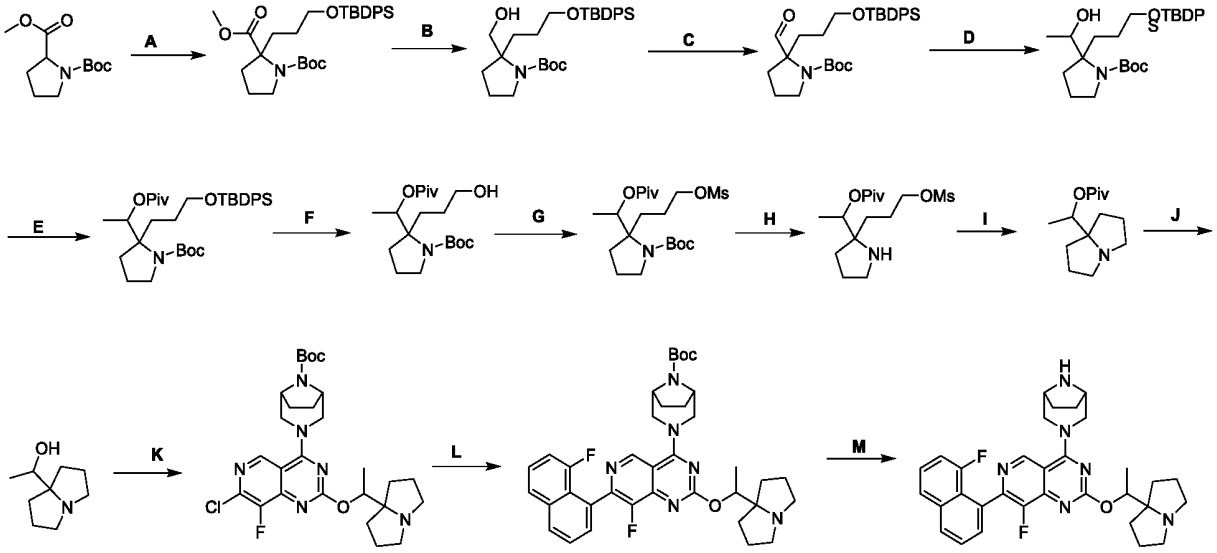
[01525] Стадия B. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. Раствор (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 174 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 М,

1,00 мл) перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения доводили реакционную смесь до pH~8 насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Концентрировали смесь под вакуумом и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (20,7 мг, выход 27%); белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,90 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,00 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,56-4,40 (м, 2H), 3,73-3,57 (м, 2H), 3,53 (д, *J* = 10,4 Гц, 2H), 2,71 (с, 1H), 2,28-2,10 (м, 2H), 1,67-1,53 (м, 4H), 0,79 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6+D2O) δ 9,16 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,65 (д, *J* = 801 Гц, 1H), 7,37 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,54-4,37 (м, 2H), 3,71-3,57 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,26-2,04 (м, 2H), 1,73-1,58 (м, 2H), 1,58-1,44 (м, 2H), 0,76 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 430,3.

ПРИМЕР 450



4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(1-(гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[01526] Стадия A. 1-трет-Бутил-2-метил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат. К раствору 1-(трет-бутил)-2-метил пирролидин-1,2-дикарбоксилата (10,0 г, 43,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли LDA (2,0 М, 26,2 мл, 1,20 экв.). Перемешивали смесь при -70 °C в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли (3-бромпропокси)(трет-бутил)дифенилсилан (16,5 г, 43,6 ммоль, 1,0 экв.) при -70 °C. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат, от 1/0 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (9,50 г, выход 41%). Желтое маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,71-7,62 (м, 4H), 7,48-7,33 (м, 6H), 3,78-3,57 (м, 6H), 3,44-3,31 (м, 1H), 2,34-2,05 (м, 2H), 2,03-1,69 (м, 4H), 1,64-1,48 (м, 2H), 1,47-1,33 (м, 9H), 1,11-1,02 (м, 9H). ЖХМС [ИЭР, M-99]: 426,1.

[01527] Стадия B. трет-Бутил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат. К раствору 1-трет-бутил-2-метил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,0 г, 9,51 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) по частям добавляли LiAlH4 (1,08 г, 28,5 ммоль, 3,0 экв.) в течение 30 минут при -40 °C в атмосфере N_2 и перемешивали смесь при -40°C в течение 1 часа. После завершения гасили реакционную смесь насыщенным водным раствором Na_2SO_4 (10 мл) при 0 °C. Сушили смесь над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,2 г, выход 88%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,65-7,55 (м, 4H), 7,49-7,38 (м, 6H), 4,78-4,63 (м, 1H), 3,71-3,47 (м, 4H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,25-3,12 (м, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,94-1,42 (м, 7H), 1,34 (д, *J* = 7,6 Гц, 9H), 0,98 (д, *J* = 3,2 Гц, 9H). ЖХМС [ИЭР, M-99, M+1]: 398,4, 498,3.

[01528] Стадия C. трет-Бутил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-формилпирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,01 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли (1,1-диацетокси-3-оксо-1,2-бензиодоксол-1-ил)ацетат (1,28 г, 3,01 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = от 20/1 до 8/1) с получением указанного в заголовке соединения (0,85 г, выход 85%). Бесцветное маслянистое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,34 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,61 (шд, *J* = 7,2 Гц, 4H), 7,48-7,39 (м, 6H), 3,69-3,60 (м, 2H), 3,55-3,43 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,86-1,41 (м, 7H), 1,39-1,27 (м, 9H), 0,99 (д, *J* = 4,8 Гц, 9H). ЖХМС [ИЭР, M-99]: 396,1.

[01529] Стадия D. трет-Бутил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (0,8 г, 1,61 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли бром(метил)магний (3 М, 5,38 мл, 10 экв.) при -60 °C и перемешивали смесь в течение 1 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 50/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, выход 97%). Бесцветное маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,63-7,57 (м, 4H), 7,49-7,39 (м, 6H), 4,71-4,59 (м, 1H), 3,68-3,57 (м, 2H), 3,29-3,18 (м, 2H), 2,16-2,01 (м, 1H), 1,96-1,39 (м, 7H), 1,36-1,30 (м, 9H), 0,99 (д, *J* = 4,4 Гц, 9H), 0,94-0,86 (м, 3H).

[01530] Стадия E. трет-Бутил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-(1-(пивалоилокси)этил)пирролидин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил-2-(3-((трет-

бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата (0,7 г, 1,37 ммоль, 1,0 экв.), ТЭА (277 мг, 2,74 ммоль, 380 мкл, 2,0 экв.) в ДХМ (7 мл) добавляли DMAP (334 мг, 2,74 ммоль, 2,0 экв.) и 2,2-диметилпропаноилхлорид (247 мг, 2,05 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Затем нагревали смесь до 15 °C и перемешивали в течение 12 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (530 мг, выход 65%). Желтое маслянистое вещество; ЖХМС [ИЭР, М-99]: 496,5.

[01531] Стадия F. трет-Бутил-2-(3-гидроксипропил)-2-(1-(пивалоилокси)этил)пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-2-(1-(пивалоилокси)этил)пирролидин-1-карбоксилата (1,9 г, 3,19 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли TBAF (1 М в ТГФ, 9,57 мл, 3,0 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) и дополнительно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 70%). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 5,62-5,45 (м, 1H), 3,72-3,32 (м, 4H), 2,41-2,13 (м, 1H), 2,03-1,91 (м, 1H), 1,88-1,71 (м, 3H), 1,61-1,41 (м, 12H), 1,22-1,15 (м, 9H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

[01532] Стадия G. трет-Бутил-2-(3-((метилсульфонил)окси)пропил)-2-(1-(пивалоилокси)этил)пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-2-(3-гидроксипропил)-2-(1-(пивалоилокси)этил)пирролидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,24 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (452 мг, 4,48 ммоль, 622 мкл, 2,0 экв.) и MsCl (307 мг, 2,69 ммоль, 207 мкл, 1,2 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 92%). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 5,64-5,47 (м, 1H), 4,30-4,15 (м, 2H), 3,62-3,34 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,41-2,06 (м, 2H), 1,90-1,64 (м, 6H), 1,55-1,41 (м, 9H), 1,22-1,16 (м, 9H), 1,11 (дд, *J* = 2,0, 6,4 Гц, 3H).

[01533] Стадия H. 1-(2-(3-((Метилсульфонил)окси)пропил)пирролидин-2-ил)этилпивалат. К раствору трет-бутил-2-(3-((метилсульфонил)окси)пропил)-2-(1-(пивалоилокси)этил)пирролидин-1- карбоксилата (900 мг, 2,07 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 5,17 мл, 10 экв.). Перемешивали смесь при 10 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (760 мг, HCl), которое использовали на следующей стадии без очистки. Белое твердое вещество.

[01534] Стадия I. 1-(Гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этилпивалат. К раствору 1-(2-(3-((метилсульфонил)окси)пропил)пирролидин-2-ил)этилпивалата (760 мг, 2,27 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,57 г, 11,3 ммоль, 5,0 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 74%), которое использовали на следующей стадии без очистки. Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 4,73 (к, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,06-2,88 (м, 2H), 2,72-2,52 (м, 2H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,86-1,64 (м, 5H), 1,57-1,43 (м, 2H), 1,24-1,14 (м, 12H).

[01535] Стадия J. 1-(Гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этанол. К раствору 1-(гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этилпивалата (350 мг, 1,46 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (4,2 мл) и H_2O (1,4 мл) добавляли NaOH (58,5 мг, 1,46 ммоль, 1,0 экв.). Перемешивали смесь при 60 °C в течение 12 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь под вакуумом и разбавляли остаток ДХМ (1 мл). Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения (163 мг, выход 72%). Светло-желтое маслянистое вещество.

[01536] Стадия K. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(1-(гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (844 мг, 1,97 ммоль, 2,0 экв.) и 1-(гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этанола (153 мг, 985 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (15 мл)

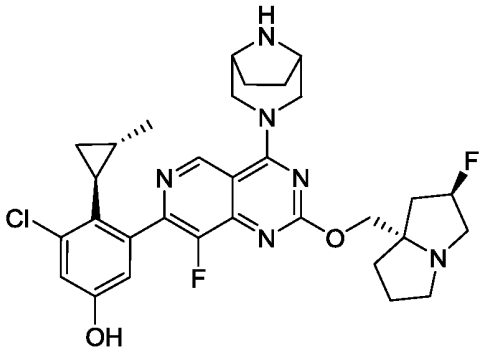
добавляли молекулярные сита 4Å (844 мг) и DIPEA (637 мг, 4,93 ммоль, 858 мкл, 5,0 экв.) при 20 °C и перемешивали суспензию при 95 °C в течение 16 часов. После завершения фильтровали суспензию. Очищали фильтрат обращенно-фазовой флэш-хроматографией (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (285 мг, выход 52%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,84 (с, 1H), 5,17 (к, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,66-4,48 (м, 2H), 4,37 (шд, *J* = 1,6 Гц, 2H), 3,70 (шт, *J* = 11,6 Гц, 2H), 3,16-2,94 (м, 2H), 2,79-2,65 (м, 2H), 2,28-2,14 (м, 1H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,98-1,83 (м, 5H), 1,81-1,59 (м, 5H), 1,58-1,43 (м, 9H), 1,39 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 547,2.

[01537] Стадия L. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(1-(гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(1-(гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг, 146 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(8-фтор-1-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (59,7 мг, 219 мкмоль, 1,5 экв.), K_3PO_4 (1,5 М, 292 мкл, 3,0 экв.), метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (10,6 мг, 14,6 мкмоль, 0,1 экв.) в ТГФ (1 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 60 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения гасили реакционную смесь водой (2 мл) при 20 °C, и затем экстрагировали этилацетатом (3 × 2 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, выход 63%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,01 (с, 1H), 7,99 (шд, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,66-7,54 (м, 2H), 7,44 (дт, *J* = 4,8, 7,6 Гц, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 5,26 (к, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,69-4,27 (м, 4H), 3,81-3,49 (м, 2H), 3,16-2,96 (м, 2H), 2,73-2,59 (м, 2H), 2,19-2,06 (м, 2H), 2,00-1,93 (м, 2H), 1,90-1,73 (м, 6H), 1,70-1,56 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,44-1,36 (м, 3H).

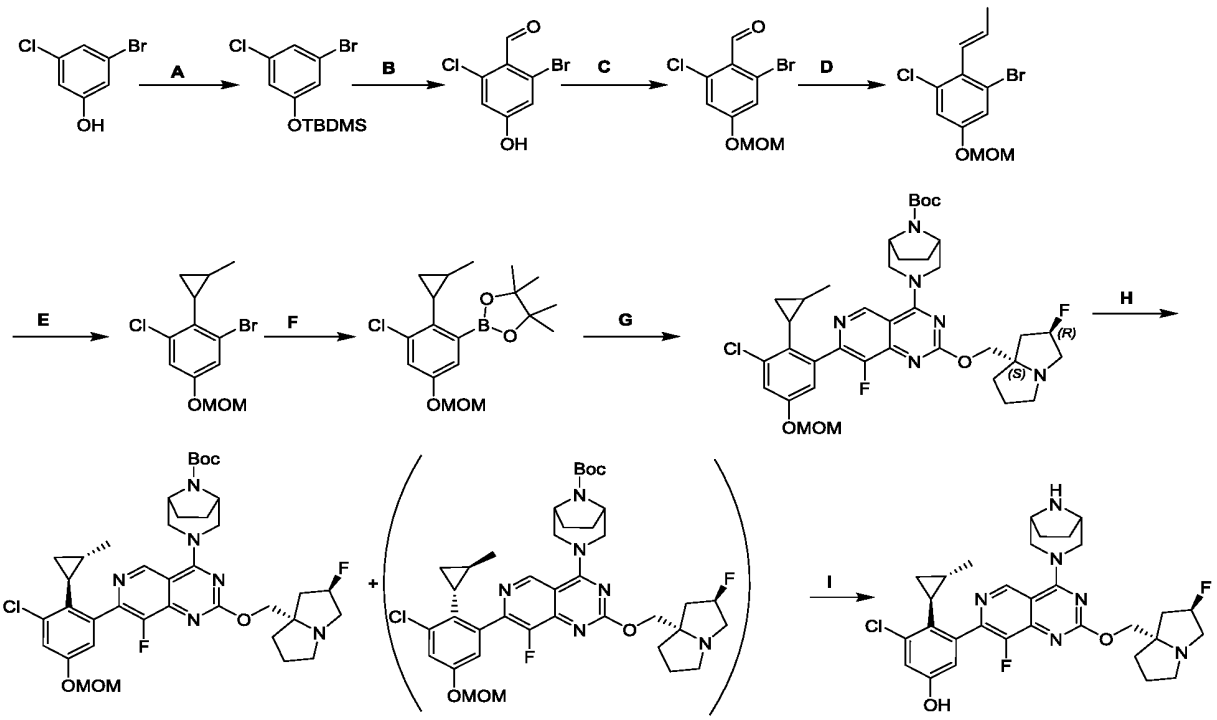
[01538] Стадия M. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(1-(гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(1-(гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)этокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (63 мг, 95,9 мкмоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (2 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1 мл, 41,70 экв.) при 0 °C и перемешивали реакционную

смесь в атмосфере N_2 при 0 °C в течение 30 минут. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при температуре ниже 30 °C, и затем подщелачивали насыщенным раствором $NaHCO_3$ до pH~8. Экстрагировали смесь этилацетатом (3 × 10 мл) и сушили объединенные органические фазы над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 15%-25%, 9 мин). Собирали фракции, подщелачивали насыщенным раствором $NaHCO_3$ до pH~8 и затем экстрагировали ДХМ (3 × 5 мл). Сушили органическую фазу над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (12,0 мг, выход 22%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,05 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,57-7,48 (м, 1H), 7,20 (дд, *J* = 7,2, 13,2 Гц, 1H), 5,21 (дд, *J* = 4,8, 6,0 Гц, 1H), 4,70-4,53 (м, 2H), 3,75-3,64 (м, 4H), 3,19-2,98 (м, 2H), 2,79-2,68 (м, 2H), 2,30-2,19 (м, 1H), 2,12-2,00 (м, 1H), 1,97-1,62 (м, 10H), 1,43 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ -115,18, -141,14. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 557,2.

ПРИМЕР 451



3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлор-4-((1S,2S)-2-метилциклопропил)фенол



[01539] Стадия A. (3-Бром-5-хлорфенокси)-трет-бутил-диметилсилан. К смеси 3-бром-5-хлорфенола (10,0 г, 48,2 ммоль, 1,0 экв.) и имидазола (7,22 г, 106 ммоль, 2,2 экв.) в ДМФА (100 мл) добавляли TBDMSCl (7,99 г, 53,0 ммоль, 6,50 мл, 1,1 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 15 часов. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (110 мл) и промывали водой (110 мл), затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (80 мл) и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (3 × 50 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, этилацетат/петролейный эфир = 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (14,24 г, выход 92%). Бесцветное маслянистое вещество. Rf = 0,9 (5:1, петролейный эфир/этилацетат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,13 (т, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,90 (т, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,78 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 0,98 (с, 8H), 0,23-0,21 (м, 6H).

[01540] Стадия B. 2-Бром-6-хлор-4-гидроксибензальдегид. LDA (2 M в гексане, 8,57 мл, 1,3 экв.) в ТГФ (15 мл) охлаждали до -65 °C. Затем в полученную смесь добавляли (3-бром-5-хлорфенокси)-трет-бутилдиметилсилан (4,24 г, 13,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (43 мл) и перемешивали смесь при -65°C в течение 1 часа. В полученную смесь добавляли ДМФА (1,93 г, 26,4 ммоль, 2,03 мл, 2,0 экв.) в ТГФ (8 мл) при -65 °C и перемешивали смесь при -65 °C в течение 1 часа. После завершения доводили значение pH до 2 с помощью 1 M

HCl. Затем разбавляли смесь этилацетатом (40 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (40 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 3/1-1/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,40 г, выход 74%). Желтое твердое вещество. Rf = 0,2 (5:1, петролейный эфир/этилацетат). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 10,24 (с, 1H), 7,10 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 2,4 Гц, 1H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 237,0.

[01541] Стадия C. 2-Бром-6-хлор-4-(метоксиметокси)бензальдегид. К смеси 2-бром-6-хлор-4-гидроксибензальдегида (2,40 г, 10,2 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) добавляли DIEA (3,95 г, 30,6 ммоль, 5,33 мл, 3,0 экв.) и MOMCl (1,23 г, 15,3 ммоль, 1,16 мл, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения гасили смесь водой (5 мл) и разбавляли водой (10 мл), затем разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 10/1-5/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,09 г, выход 72%). Белое твердое вещество. Rf = 0,5 (5:1, петролейный эфир/этилацетат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 10,33 (с, 1H), 7,29 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,50 (с, 3H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 280,9.

[01542] Стадия D. 1-Бром-3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-[(*E*)-проп-1-енил]бензол. К смеси бромида этил(трифенил)фосфония (35,9 г, 96,6 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (180 мл) по каплям добавляли *t*-BuOK (1 М в ТГФ, 83,72 мл, 1,3 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 10 °C в течение 1 часа. Растворяли 2-бром-6-хлор-4-гидроксибензальдегид (18 г, 64,4 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (90 мл) и добавляли в полученную выше смесь, и перемешивали смесь при 10 °C в течение 40 минут. После завершения гасили смесь H_2O (220 мл) и концентрировали под вакуумом. Затем разбавляли смесь этилацетатом (200 мл), затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (18,0 г, выход 95%). Желтое маслянистое вещество. Rf = 0,6 (10:1, петролейный эфир/этилацетат). Желтое маслянистое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-

d) δ = 7,25-7,22 (м, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,30-6,17 (м, 1H), 6,13-5,90 (м, 1H), 5,16-5,13 (м, 2H), 3,50-3,47 (м, 3H), 1,95-1,56 (м, 3H).

[01543] Стадия E. 1-Бром-3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(2-метилциклопропил)бензол. К смеси ZnEt2 (1 М, 103 мл, 6,0 экв.) в дихлорметане (100 мл) медленно, по каплям добавляли ТФК (11,7 г, 103 ммоль, 7,62 мл, 6,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при -40 °C в атмосфере N2. После перемешивания в течение 0,5 часа в полученную выше смесь добавляли дииодметан (27,6 г, 103 ммоль, 8,30 мл, 6,0 экв.) при -40 °C. Перемешивали смесь при -40 °C в течение 0,5 часа, затем в полученную выше смесь добавляли 1-бром-3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-[(E)-проп-1-енил]бензол (5,0 г, 17,1 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) при -40 °C. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 18 часов. После завершения гасили смесь водой (150 мл) и разбавляли дихлорметаном (20 мл), и затем фильтровали. Разделяли смесь и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (1,58 г, выход 29%). Желтое маслянистое вещество. Rf = 0,55 (10:1, петролейный эфир/этилацетат). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3-d) δ = 7,23-7,18 (м, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,48-3,46 (м, 3H), 1,38-1,32 (м, 1H), 1,28 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 1,08-0,98 (м, 1H), 0,94-0,85 (м, 2H).

[01544] Стадия F. 2-[3-Хлор-5-(метоксиметокси)-2-(2-метилциклопропил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 1-бром-3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(2-метилциклопропил)бензола (1,7 г, 5,56 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,83 г, 11,1 ммоль, 2,0 экв.) и KOAc (1,91 г, 19,5 ммоль, 3,5 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl2 (407 мг, 556 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N2. Дегазировали смесь и затем нагревали до 80 °C в течение 5 часов в атмосфере N2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), затем разделяли. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (15 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (1,15 г, выход 56%). Желтое маслянистое вещество. Rf = 0,5 (10:1, петролейный эфир/этилацетат). 1H ЯМР

(400 МГц, CDCl3-d) δ = 7,12-7,10 (м, 1H), 7,10-7,09 (м, 1H), 5,14-5,11 (м, 2H), 3,46 (с, 3H), 1,65 (дт, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 1,38 (д, J = 2,4 Гц, 12H), 1,27 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,86-0,80 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 2H).

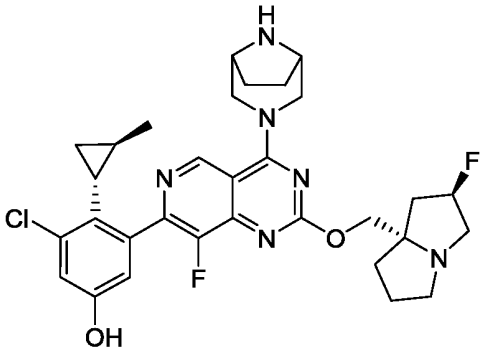
[01545] Стадия G. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(2-метилциклопропил)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,30 г, 2,36 ммоль, 1,0 экв.), 2-[3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(2-метилциклопропил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,08 г, 3,07 ммоль, 1,3 экв.), K3PO4 (1,5 М, 4,72 мл, 3,0 экв.) и метансульфоната бис(1-адамантил)бутилфосфан-[2-(2-аминофенил)фенил]палладия (1+) (172 мг, 236 мкмоль, 0,1 экв.) в ТГФ (15 мл) перемешивали при 60 °C в течение 4,5 часа в атмосфере N2. После завершения разбавляли смесь этилацетатом (10 мл) и водой (15 мл), затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (1,03 г, выход 58%). Желтое твердое вещество. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3-d) δ = 9,01 (с, 1H), 7,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,37-5,33 (м, 1H), 5,23-5,20 (м, 1H), 5,20-5,15 (м, 2H), 4,60-4,51 (м, 2H), 4,46-4,33 (м, 2H), 4,30-4,15 (м, 2H), 3,79-3,61 (м, 2H), 3,49-3,47 (м, 3H), 3,29-3,11 (м, 3H), 3,02-2,95 (м, 1H), 2,34-2,15 (м, 3H), 2,03-1,61 (м, 11H), 1,53 (с, 9H), 0,57-0,20 (м, 3H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 741,2.

[01546] Стадия H. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-((1S,2S)-2-метилциклопропил)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат и трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-((1R,2R)-2-метилциклопропил)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(2-метилциклопропил)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,23 г) разделяли с

помощью СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD(250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH3H2O, MEOH]; B%: 50% - 50%, 9 мин; 120 мин) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-((1S,2S)-2-метилциклопропил)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (540 мг, 44%) и трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-((1R,2R)-2-метилциклопропил)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (527 мг, 43%) (абсолютная стереохимия метиларилциклопропильной группы присвоена произвольно).

[01547] Стадия I. 3-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлор-4-((1S,2S)-2-метилциклопропил)фенол. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-((1S,2S)-2-метилциклопропил)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (200 мг, 2701 мкмоль, 1,0 экв.) в MeCN (1,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 3 мл, 44 экв.) при 0 °C и перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Затем доводили значение pH до 8 насыщенным раствором Na2CO3 и промывали смесь метанолом (2 × 20 мл), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ACN]; B%: 12% - 32%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 57%, муравьиная кислота). Белое твердое вещество. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,13 (с, 1H), 6,97 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,58-5,42 (м, 1H), 4,79 (шдд, J = 5,6, 13,2 Гц, 2H), 4,61-4,55 (м, 2H), 4,10 (шс, 2H), 3,92 (шдд, J = 5,6, 13,2 Гц, 2H), 3,86-3,62 (м, 3H), 3,37-3,32 (м, 1H), 2,67-2,33 (м, 3H), 2,28-2,20 (м, 2H), 2,16-1,97 (м, 5H), 1,55-1,48 (м, 1H), 0,83 (шс, 3H), 0,49-0,19 (м, 3H). ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 299,5, 597,2.

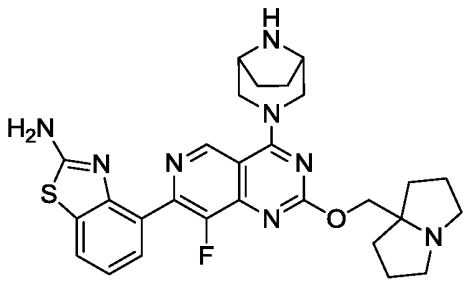
ПРИМЕР 452



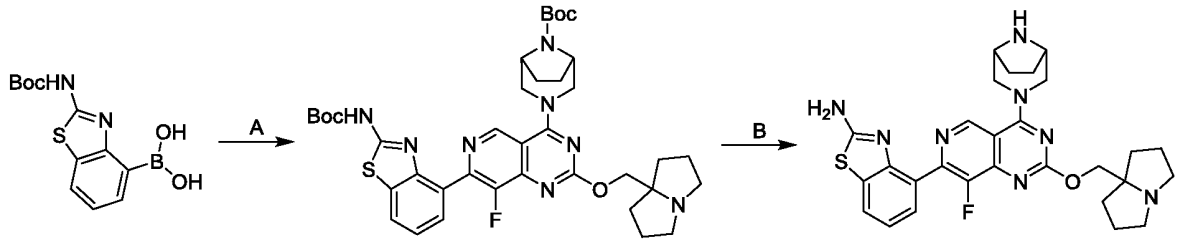
3-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлор-4-((1R,2R)-2-метилциклопропил)фенол

[01548] Синтезировали в соответствии с примером 451, стадия I, используя трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-((1R,2R)-2-метилциклопропил)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо (1R,5S)-3-(7-(3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-((1S,2S)-2-метилциклопропил)фенил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 57%, муравьиная кислота). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,13 (с, 1H), 6,97 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,59-5,43 (м, 1H), 4,83-4,77 (м, 2H), 4,63-4,55 (м, 2H), 4,11 (шс, 2H), 3,92 (шдд, *J* = 6,4, 13,6 Гц, 2H), 3,88-3,64 (м, 3H), 3,38-3,32 (м, 1H), 2,68-2,34 (м, 3H), 2,29-2,21 (м, 2H), 2,16-1,97 (м, 5H), 1,55-1,49 (м, 1H), 0,83 (шс, 3H), 0,48-0,20 (м, 3H). ЖХМС [ИЭР, M/2+1, M+1]: 299,4, 597,1.

ПРИМЕР 453



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)бензо[d]тиазол-2-амин

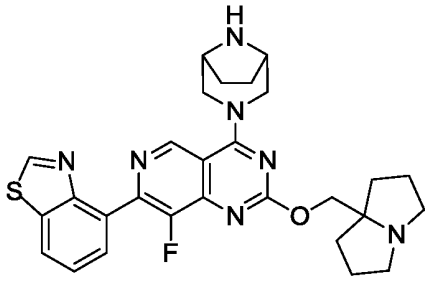


[01549] Стадия A: (1*R*,5*S*)-трет-Бутил-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1*R*,5*S*)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (500 мг, 938 мкмоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5,0 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 М, 1,88 мл, 3,0 экв.) и (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензо[d]тиазол-4-ил)бороновую кислоту (386 мг, 1,31 ммоль, 1,40 экв.). Дегазировали реакционную смесь Ar в течение 15 минут, затем добавляли BrettPhos Pd G3 (85,0 мг, 93,8 мкмоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь при 60 °C в течение 12 часов. Добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали реакционную смесь EtOAc (2 × 10,0 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (440 мг, выход 59%); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 747,3.

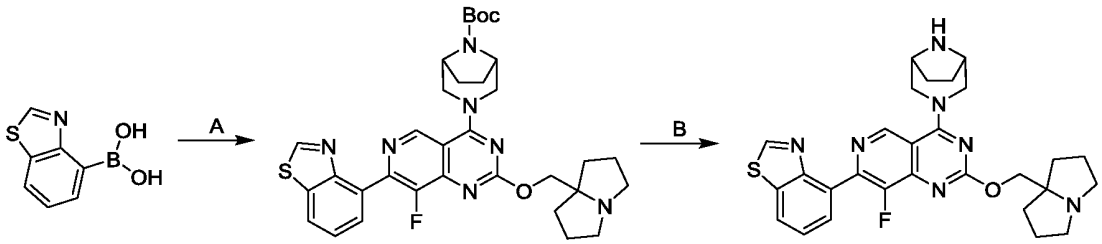
[01550] Стадия B: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)бензо[d]тиазол-2-амин. К раствору (1*R*,5*S*)-трет-бутил-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (400 мг, 536 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4,0 мл) добавляли ТФК (6,16 г, 54,0 ммоль, 4,0 мл, 101 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 20 °C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при 20 °C с получением остатка. Значение pH остатка доводили до ~7 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали смесь с помощью EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10 мкм;

подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 6%-36%, 10 мин), затем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 6%-36%, 10 мин) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (107 мг, выход 36%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,12 (с, 1H), 7,78 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,80 (шд, *J* = 13,2 Гц, 4H), 4,07 (шс, 2H), 3,90 (шд, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,75-3,64 (м, 2H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 2,40-2,29 (м, 2H), 2,28-2,02 (м, 8H), 2,01-1,93 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 547,1.

ПРИМЕР 454



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)бензо[d]тиазол

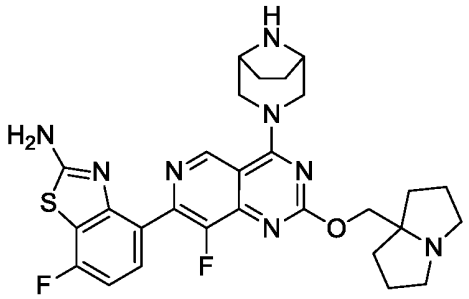


[01551] Стадия A: (1*R*,5*S*)-трет-Бутил-3-(7-(бензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1*R*,5*S*)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (107 мг, 201 мкмоль, 0,8 экв.) и бензо[d]тиазол-4-илбороновой кислоты (45 мг, 251 мкмоль, 1,0 экв.) в ТГФ (4,0 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 М, 675 мкл, 4,0 экв.). Дегазировали реакционную смесь Ar в течение 15 минут, затем добавляли Ad_2nBuP Pd G3 (cataCXium® A Pd G3) (27,5 мг, 37,7 мкмоль, 0,15 экв.).

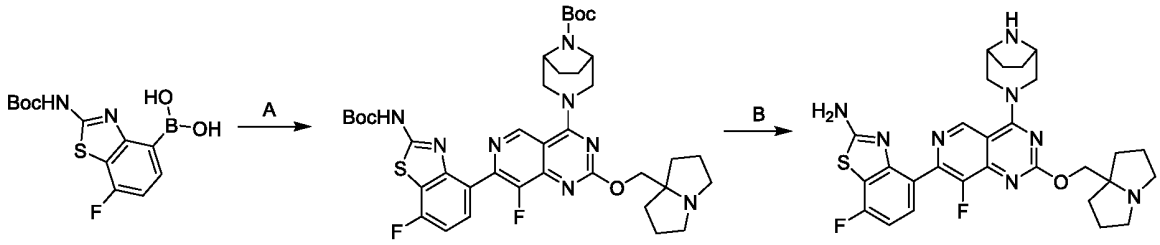
Нагревали реакционную смесь до 60 °C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением продукта в виде белого твердого вещества (80 мг, выход 50%). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 632,1.

[01552] Стадия B: 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)бензо[d]тиазол. К раствору (1*R*,5*S*)-трет-бутил-3-(7-(бензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70 мг, 111 мкмоль, 1,0 экв.) в ACN (0,2 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 27,7 мкл, 1,0 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 1%-30%, 10 мин) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (4,34 мг, выход 7%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,30 (с, 1H) 9,18 (с, 1H), 8,44 (с, 2H), 8,29 (дд, *J* = 1,2 Гц, 8,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J* = 1,2 Гц, 7,6 Гц, 1H), 7,70 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,80 (д, *J* = 12,8 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,88 (д, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,74-3,66 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,29-2,09 (м, 6H), 2,06-1,91 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 532,3.

ПРИМЕР 455



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-7-фторбензо[d]тиазол-2-амин

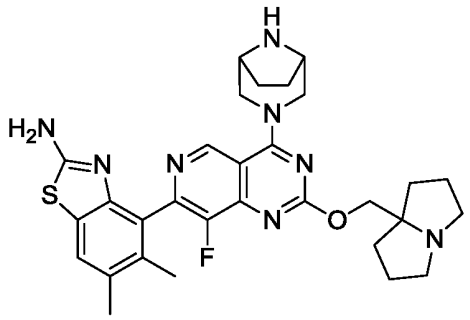


[01553] Стадия A: (1*R*,5*S*)-трет-Бутил-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1*R*,5*S*)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (91,1 мг, 171 мкмоль, 1,0 экв.) и (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)бороновой кислоты (80 мг, 256,31 мкмоль, 1,5 экв.) в ТГФ (1,0 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 М, 342 мкл, 3,0 экв.). Дегазировали реакционную смесь с помощью N_2 в течение 15 минут, затем добавляли BrettPhos Pd G3 (31,0 мг, 34,2 мкмоль, 0,2 экв.). Нагревали реакционную смесь до 60 °C и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли воду (5,0 мл) и экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (5,0 мл × 5). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (5,0 мл) и сушили безводным Na_2SO_4. Затем фильтровали смесь и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (65 мг, выход 47%). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 765,3.

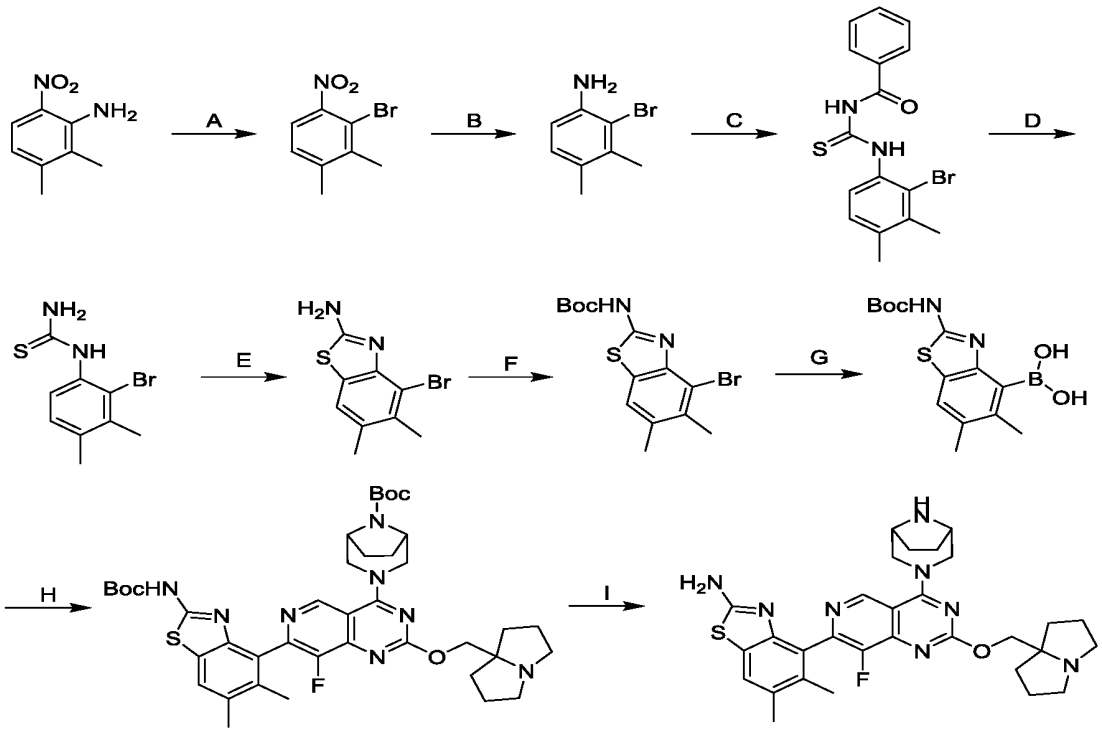
[01554] Стадия B: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-7-фторбензо[d]тиазол-2-амин. К смеси (1*R*,5*S*)-трет-бутил-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 65,4 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,1 мл) добавляли ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль, 1000,0 мкл, 207 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 1 часа. Затем добавляли насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (5 мл) и экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (5,0 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (5,0 мл) и сушили безводным Na_2SO_4. Фильтровали смесь и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10

мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 8%-38%, 10 мин) с получением продукта в виде желтого смолистого вещества (9,59 мг, выход 26%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 9,12 (с, 1H) 7,49 (дд, *J* = 5,6 Гц, 8,8 Гц, 1H), 7,04 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,83-4,80 (м, 2H), 4,70-4,68 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,95 (д, *J* = 14,0 Гц, 2H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,35-3,32 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,30-1,95 (м, 10H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 565,3.

ПРИМЕР 456



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-амин



[01555] Стадия A: 2-Бром-3,4-диметил-1-нитробензол. К раствору 2,3-диметил-6-нитроанилина (10 г, 60,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (200 мл) по каплям добавляли трет-

бутилнитрит (13,0 г, 126 ммоль, 2,1 экв.) при 0 °C и перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 1 часа. Затем добавляли CuBr2 (20 г, 89,5 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C и перемешивали смесь при 25 °C в течение 15 часов. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (100 мл) и затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO3 (500 мл). Фильтровали реакционную смесь через слой целита. Экстрагировали смесь этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na2SO4 и фильтровали. Концентрировали смесь с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO2, петролейный эфир) и обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 1/9] с получением 2-бром-3,4-диметил-1-нитробензола (8,5 г, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

[01556] Стадия B: 2-Бром-3,4-диметиланилин. Смесь 2-бром-3,4-диметил-1-нитробензола (3,0 г, 13,0 ммоль, 1,0 экв.), Fe (2,2 г, 39,4 ммоль, 3,0 экв.) и NH4Cl (4,2 г, 78,5 ммоль, 6,0 экв.) в EtOH (30 мл) и H2O (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение 3,5 часа в атмосфере N_2. Фильтровали реакционную смесь через слой целита. Промывали осадок на фильтре EtOH (20,0 мл) и этилацетатом (90,0 мл). Концентрировали фильтрат с получением остатка. Растворяли остаток в насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ (40,0 мл) и этилацетате (30,0 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (20,0 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 1/4] с получением 2-бром-3,4-диметиланилина (2,17 г, выход 81%) в виде красного маслянистого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+H]: 200,0.

[01557] Стадия C: N-((2-Бром-3,4-диметилфенил)карбамотиоил)бензамид. К раствору 2-бром-3,4-диметиланилина (2,17 г, 10,9 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (30,0 мл) добавляли бензоилизотиоцианат (1,9 г, 11,6 ммоль, 1,05 экв.) в ацетоне (10 мл) при 25 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 5 минут. Концентрировали реакционную смесь с получением остатка. Остаток диспергировали в смеси петролейный эфир/этилацетат = 20/1 (40,0 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа. Фильтровали смесь и сушили твердое вещество при пониженном давлении с получением N-((2-бром-3,4-диметилфенил)карбамотиоил)бензамида (3,56 г, выход 90%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 12,45 (шс, 1H), 9,21 (шс, 1H), 7,95-

7,92 (м, 2H), 7,79 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 7,58-7,56 (м, 2H), 7,19 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

[01558] Стадия D: 1-(2-Бром-3,4-диметилфенил)тиомочевина. Смесь N-((2-бром-3,4-диметилфенил)карбамотиоил)бензамида (3,3 г, 9,08 ммоль, 1,0 экв.) в NaOH (50 мл, 10% водный, 1,38 экв.) перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 10 °C и фильтровали. Промывали осадок на фильтре H2O и петролейным эфиром (10,0 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 1-(2-бром-3,4-диметилфенил)тиомочевины (2,2 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+H+2]: 261,0.

[01559] Стадия E: 4-Бром-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-амин. К раствору 1-(2-бром-3,4-диметилфенил)тиомочевины (2,2 г, 8,49 ммоль, 1,0 экв.) в $CHCl_3$ (30,0 мл) по каплям добавляли Br_2 (1,36 г, 8,49 ммоль, 1,0 экв.) в $CHCl_3$ (2 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 70 °C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Разбавляли остаток этилацетатом (200 мл), насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (50 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50,0 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (50,0 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-амина (2 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,66 (с, 2H), 7,43 (с, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,29 (с, 3H). ЖХМС [ИЭР, M+H+2]: 259,0.

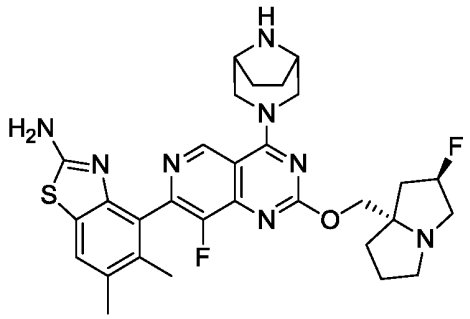
[01560] Стадия F: трет-Бутил-(4-бром-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-ил)карбамат. Смесь 4-бром-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-амина (2,0 г, 7,78 ммоль, 1,0 экв.), $(Boc)_2O$ (2,1 г, 9,62 ммоль, 1,25 экв.), DIPEA (3,04 г, 23,5 ммоль, 3,0 экв.) и DMAP (96 мг, 786 мкмоль, 0,1 экв.) в ТГФ (40,0 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (50,0 мл) и этилацетатом (200 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (50,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20,0 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Фильтровали смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 1/19] с получением трет-бутил-(4-бром-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-ил)карбамата (2,6 г, выход 91%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+H+2]: 359,0.

[01561] Стадия G: (2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)бороновая кислота. Смесь трет-бутил-(4-бром-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-ил)карбамата (1,0 г, 2,80 ммоль, 1,0 экв.), 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинана (1,58 г, 7,00 ммоль, 2,5 экв.) и KOAc (1,00 г, 10,2 ммоль, 3,6 экв.) в диоксане (15,0 мл) 3 раза дегазировали и продували N2. Добавляли трициклогексилфосфан [2-(2-аминофенил)фенил]хлорпалладия (100 мг, 169 мкмоль, 0,06 экв.) и перемешивали смесь при 80 °C в течение 40 часов в атмосфере N2. Разбавляли реакционную смесь H2O (1,0 мл) и насыщенным солевым раствором (1 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (2,0 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 1/9] с получением (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)бороновой кислоты (0,73 г, выход 65%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+H]: 323,1.

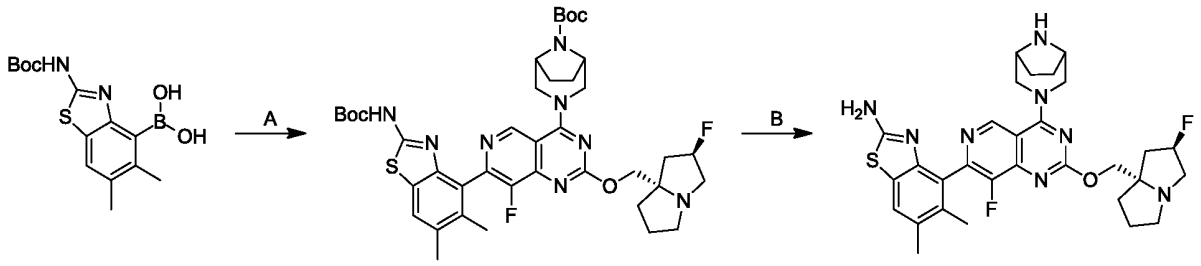
[01562] Стадия H: (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)бороновой кислоты (150 мг, 465 мкмоль, 1,65 экв.), (1*R*,5*S*)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 281 мкмоль, 1,0 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M, 0,6 мл, 3,2 экв., водный) в ТГФ (3,0 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2. Добавляли дициклогексил-[3,6-диметокси-2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан [2-(2-аминофенил)фенил]метилсульфонилокси-палладия (26 мг, 28,7 мкмоль, 0,1 экв.) и перемешивали смесь при 60 °C в течение 13 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь H_2O (1,0 мл) и насыщенным солевым раствором (1,0 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (1,0 мл × 6). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил = 1/1] с получением продукта в виде светло-желтого пенистого вещества (170 мг, выход 76%). ЖХМС [ИЭР, M+H]: 775,4.

[01563] Стадия I: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-амин. К раствору (1*R*,5*S*)-трет-бутил-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг, 103 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,2 мл) добавляли ТФК (1,85 г, 16,2 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0~15 °C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Растворяли остаток в этилацетате (20,0 мл) и H_2O (5,0 мл). Доводили pH смеси до 8~9 с помощью твердого $NaHCO_3$. Экстрагировали смесь этилацетатом (15,0 мл × 4) и сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4. Фильтровали смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 7%-37%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта в виде почти белого твердого вещества (41,50 мг, выход 65%, 0,7 молекулы муравьиной кислоты). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d4*) δ = 9,14 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,80-4,75 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,13 (шс, 2H), 3,99 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 3,89 (д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 3,74-3,69 (м, 2H), 3,31-3,24 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,24-2,19 (м, 2H), 2,14-2,08 (м, 13H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 575,3.

ПРИМЕР 457



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-амин

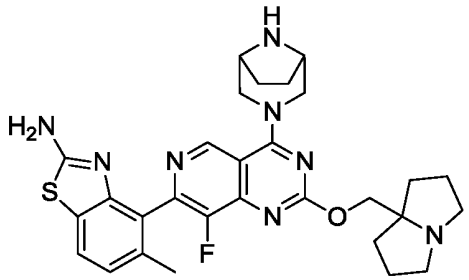


[01564] Стадия A: (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 272 мкмоль, 1,0 экв.) и (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)бороновой кислоты (150 мг, 466 мкмоль, 1,71 экв.) в ТГФ (3,0 мл) добавляли K3PO4 (1,5 M, 544 мкл, 3,0 экв.). Дегазировали реакционную смесь с помощью N2 в течение 15 минут, затем добавляли BrettPhos Pd G3 (24,7 мг, 27,2 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N2. Нагревали смесь до 60 °C и перемешивали в течение 12 часов. Добавляли воду (5,0 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (5,0 мл × 4). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (5,0 мл) и сушили безводным Na2SO4. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (120 мг, выход 54%). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 793,4.

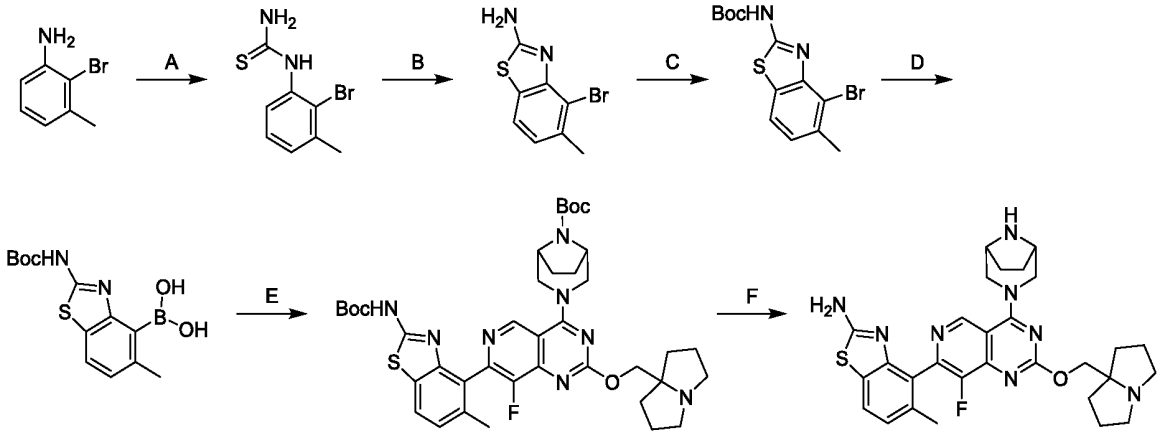
[01565] Стадия B: 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-амин. К смеси (1*R*,5*S*)-трет-бутил-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (110 мг, 139 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,1 мл) добавляли ТФК (1,69 г, 14,9 ммоль, 1,10 мл, 107 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. Затем доводили pH смеси до 8 насыщенным водным Na_2CO_3 и экстрагировали смесь этилацетатом (3,0 мл × 5). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (5,0 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Фильтровали смесь и концентрировали с

получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 8%-38%, 10 мин) с получением продукта в виде белого твердого вещества (28,5 мг, выход 34%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,12 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 5,50 (д, *J* = 52,4 Гц, 1H), 4,78-4,72 (м, 1H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,01-3,92 (м, 1H), 3,90-3,68 (м, 4H), 3,40-3,32 (м, 2H), 2,68-2,47 (м, 2H), 2,41-2,32 (м, 4H), 2,30-2,20 (м, 2H), 2,17-1,92 (м, 8H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 593,3.

ПРИМЕР 458



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-метилбензо[d]тиазол-2-амин



[01566] Стадия A. 1-(2-Бром-3-метилфенил)тиомочевина. К раствору NH_4SCN (532 мг, 6,99 ммоль, 532 мкл, 1,30 экв.) в ацетоне (5,0 мл) по каплям добавляли бензоилхлорид (907 мг, 6,45 ммоль, 749 мкл, 1,20 экв.). Перемешивали смесь при 60 °C в течение 0,5 часа. Охлаждали смесь до 25 °C и по каплям добавляли раствор 2-бром-3-метиланилина (1,0 г, 5,37 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (5,0 мл). Перемешивали реакционную смесь при 60 °C в течение 1 часа. Полученную смесь добавляли в воду (20,0 мл) и затем фильтровали.

Осадок промывали водой (3 × 10,0 мл), затем 50% MeOH (10,0 мл) и сушили с получением остатка. Остаток добавляли в 10% водный раствор NaOH (20,0 мл) и перемешивали реакционную смесь при 80 °C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до 25 °C и доводили pH до ~ 8 с помощью HCl (12 M). Фильтровали смесь. Промывали осадок водой (3 × 10,0 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (930 мг, выход 68%). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 247,0.

[01567] Стадия B. 4-Бром-5-метилбензо[d]тиазол-2-амин. К раствору 1-(2-бром-3-метилфенил)тиомочевины (500 мг, 2,04 ммоль, 1,0 экв.) в CHCl3 (5,0 мл) по каплям добавляли раствор брома (326 мг, 2,04 ммоль, 105 мкл, 1,0 экв.) в CHCl3 (2,0 мл) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 65 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом с получением остатка. Растворяли остаток в этилацетате (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO3 (2 × 15,0 мл), насыщенным водным раствором Na2S2O3 (2 × 15,0 мл) и насыщенным солевым раствором (2 × 15,0 мл). Концентрировали органический слой с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (440 мг, выход 86%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 7,40 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,97 (шс, 2H), 2,49 (с, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 244,9.

[01568] Стадия C. трет-Бутил-(4-бром-5-метилбензо[d]тиазол-2-ил)карбамат. К раствору 4-бром-5-метилбензо[d]тиазол-2-амина (3,70 г, 15,2 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (3,93 г, 30,4 ммоль, 5,30 мл, 2,0 экв.) и DMAP (37,2 мг, 304 мкмоль, 0,02 экв.) в ТГФ (40,0 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (3,99 г, 18,3 ммоль, 4,20 мл, 1,20 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 20 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (50,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 50,0 мл). Сушили объединенный органический слой над Na_2SO_4, затем фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,70 г, выход 51%). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 288,9.

[01569] Стадия D. (2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5-метилбензо[d]тиазол-4-ил)бороновая кислота. К раствору трет-бутил-(4-бром-5-метилбензо[d]тиазол-2-ил)карбамата (1,0 г, 2,91 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,48 г, 5,83 ммоль, 2,0 экв.) и KOAc (858 мг, 8,74 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли трициклогексилфосфан [2-(2-

аминофенил)фенил]хлорпалладия (172 мг, 291 мкмоль, 0,10 экв.). Дегазировали смесь и перемешивали при 80 °C в течение 24 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10,0 мл). Объединенный органический слой сушили над Na2SO4, затем фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (440 мг, выход 49%). ЖХМС [ИЭР, M-55, M-100]: 253,0, 209,1.

[01570] Стадия E. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метилбензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1*R*,5*S*)-трет-бутил-3-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (320 мг, 600 мкмоль, 1,0 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M, 1,20 мл, 3,0 экв.) в ТГФ (4,0 мл) добавляли BrettPhos Pd G3 (54,4 мг, 60,0 мкмоль, 0,10 экв.) и (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метилбензо[d]тиазол-4-ил)бороновую кислоту (370 мг, 1,20 ммоль, 2,0 экв.). Дегазировали смесь и перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10,0 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, затем фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18, условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (110 мг, выход 24%). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 761,4.

[01571] Стадия F. 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-метилбензо[d]тиазол-2-амин: К раствору (1*R*,5*S*)-трет-бутил-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метилбензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (81,5 мг, 107 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,50 мл) добавляли ТФК (2,31 г, 20,3 ммоль, 1,50 мл, 189 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. Затем разбавляли смесь водой (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10,0 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, затем фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; B%: 7%-37%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения в

виде желтого твердого вещества (26,3 мг, выход 42%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,14 (с, 1H), 7,64 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,77 (шд, *J* = 13,6 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,13 (шс, 2H), 3,99 (шд, *J* = 13,6 Гц, 1H), 3,89 (шд, *J* = 13,6 Гц, 1H), 3,76-3,66 (м, 2H), 3,34-3,32 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 2H), 2,28-2,16 (м, 7H), 2,15-2,04 (м, 5H), 2,04-1,95 (м, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 561,2.

ПРИМЕР A

Анализ связывания G12D KRas методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR)

[01572] В данном примере показано, что иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению связывают G12D KRas при измерении методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

[01573] Вкратце, получали 1 л буфера 1,05X HBS-Mg (262,5 мМ Bioultra Hepes, pH 7,5, 157,5 мМ NaCl, 105 мМ $MgCl_2$, 0,525 мМ TCEP, 0,0305% Brij-35) и фильтровали через стерилизующий фильтр, используя 0,22 мкм фильтр-насадку на горловину бутылки. Убирали приблизительно 50 мл буфера 1,05X HBS-Mg и сохраняли для следующих разбавлений. Добавляли 50 мл аликвоту (Sigma Aldrich, ДМСО, номер партии SHBK2079) и продолжали перемешивать в течение 10 минут с получением готового буфера 1,0X HBS-Mg (250 мМ Bioultra Hepes, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 100 мМ $MgCl_2$, 0,5 мМ TCEP, 0,03% Brij-35).

[01574] Заправляли прибор Biacore T200, используя буфер 1,0X HBS-Mg, затем устанавливали стрептавидиновый (SA) чип GE, и затем заправляли еще два раза перед началом стадии иммобилизации. Все иммобилизованные белковые смеси получали с использованием 3-5 мг/мл биотинилированного белка KRAS с авидиновой меткой, используя следующие условия иммобилизации: чип типа SA, 1 проточная ячейка за цикл, время контакта 720 секунд и скорость потока 5 мкл/мин. Во время стадии иммобилизации также осуществляли нормализацию детектора, используя растуор GE BiaNormalize.

[01575] Все соединения разбавляли до 10 мМ в 100% ДМСО перед их разбавлением 20X в 1,05X буфере. Другое 10X разбавление получали с использованием 1,0X буфера, с последующим осуществлением серии 3X разбавлений для построения кривой концентраций соединения с использованием следующих аналитических условий:

температура анализа 20 °C, общие настройки = скорость сбора данных 10 Гц и множественное обнаружение; этапы анализа = весь набор для кинетики низкомолекулярных соединений; типы цикла = для кинетики низкомолекулярных соединений (время контакта 60 с, время диссоциации 120 с, скорость потока 100 мкл/мин, дополнительное промывание после ввода пробы с использованием 50% ДМСО, траектория потока 1,2,3,4); обнаружение траектории потока = 2-1, 4-3). Оценку данных осуществляли с использованием программного обеспечения Biacore T200 Evaluation и подгонки данных к модели связывания 1:1.

[01576] Результаты, полученные для иллюстративных соединений формулы (I), представлены в таблице 1. НО = не определяли.

Таблица 1

Определение K_D G12D KRas для иллюстративных соединений формулы (I)

№ примера	K_D (нМ)	№ примера	K_D (нМ)
1	97,7	86	527559,5
2	2,4	87	195,8
3	8,3	88	15593,2
4	155,7	89	4308,7
5	294,8	90	7805,4
6	442,2	91	25,9
7	463,5	92	2303,5
8	2143,7	94	7462,4
9	258,9	95	1129,0
10	33,8	96	709,6
11	4,9	97	5916,9
12	11,0	99	896,6
13	510,7	100	1089,4
14	5,1	101	11958,2
15	208,5	102	259,1
16	31,3	103	271,2
17	2209,6	104	362,0
18	3,1	105	2264,8
19	664,8	106	53,5
20	967,0	107	1437,0
21	447,5	108	63516,8
22	19,6	109	>500000
23	807,2	110	42,3
24	5,0	111	275,8
25	269,7	112	983,3
26	27,9	113	2503,9
27	25,9	114	383,7
28	58,7	115	333377,0

29	169,6	116	3628,8
30	179,5	117	1004,8
33	71,7	118	1061,5
34	119,3	119	511,4
35	1381,8	120	42,1
37	494,5	121	197,0
38	750,3	122	3417,4
39	67770,0	123	785,7
40	1,7	124	22,7
41	180,8	126	16,1
42	5,6	127	864,1
43	188,0	131	1553,0
44	31,7	132	64,7
45	5,1	133	112,6
46	797,8	134	6,9
47	509,9	139	25,4
48	930,8	140	5591,7
49	0,4	142	13834,0
50	2,1	143	14933,6
51	611,1	147	18778,9
52	507,4	151	448,0
53	4369,4	153	70,5
54	117,5	156	500006,0
55	22441,7	157	22,9
56	5168,9	158	329,9
57	>1000000	160	0,3
58	4733,6	161	403,2
59	1118,3	162	554,6
60	>1000000	173	116,7
61	115,5	174	186,1
67	1151,1	179	0,1
68	292,8	185	0,0
69	521,6	190	76,1
70	416,7	214	283,6
71	137,6	215	70,4
72	507,2	216	1,7
73	666744,3	217	2977,0
74	140,6	219	8,1
75	303,7	316	157480,3
76	196,9	317	91269,8
77	3065,8	318	367549,7
78	367,5	319	255881,2
79	>1000000	320	71584,2
80	>500000	339	21,6
81	320,6	395	2,6
82	214,8	396	34,8
84	14,4	397	183,2
85	147,8		

ПРИМЕР B

Анализ связывания G12D KRas

[01577] В данном примере показано, что иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению связываются с G12D KRas и могут вытеснять меченый трейсерный лиганд, занимающий сайт связывания G12D Kras.

[01578] Способность соединения связываться с G12D KRAS измеряли с использованием анализа вытеснения методом TR-FRET (резонансный перенос энергии флюоресценции с временным разрешением). Биотинилированный ГДФ-содержащий рекомбинантный G12D KRAS человека (соответствующий аминокислотам 1:169, производства компании Array BioPharma) инкубировали со специально полученным трейсером с меткой Cy5, стрептавидином с европиевой меткой и с исследуемым соединением (конечная концентрация 2% в ДМСО) в буфере (50 мМ HEPES [pH 7,5], 5 мМ $MgCl_2$, 0,005% Tween-20 и 1 мМ DTT). Через 60 минут инкубации при 22 °C измеряли реакцию, используя многорежимный планшетридер PerkinElmer EnVision, посредством двойного обнаружения длины волны методом TR-FRET, и рассчитывали процент от контрольного образца (percent of control, POC), используя логарифмический коэффициент испускания. 100 POC определяли без использования экспериментального соединения, и 0 POC определяли с использованием такой концентрации контрольного соединения, которая полностью ингибирует связывание трейсера с KRAS. Значения POC подгоняли к 4-параметрической логистической кривой и определяли значение IC_{50} как концентрацию, при которой кривая пересекает значение 50 POC.

[01579] Результаты, полученные для иллюстративных соединений формулы (I), представлены в таблице 2. НО = «не определяли».

Таблица 2

Связывание с G12D KRas иллюстративных соединений формулы (I)

№ примера	IC_{50} (нМ)	№ примера	IC_{50} (нМ)
1	124,7	235	1,2
2	2,7	236	25,0
3	9,5	237	500,3
4	496,2	238	16,1

5	722,9	239	2,0
6	434,1	240	314,8
7	1867,3	241	79,2
8	1522,0	242	82,2
9	820,7	243	0,4
14	73,9	244	4,2
15	260,3	245	0,5
16	54,1	246	0,6
17	666,2	247	12,6
18	76,8	248	3,2
19	122,0	249	3,5
20	691,8	250	28,2
21	262,9	251	0,2
22	50,3	252	0,4
24	7,9	253	0,8
25	338,4	254	6,1
26	42,1	255	8,7
29	160,4	256	13,2
30	417,6	257	5,1
31	1,6	258	6,5
32	2145,0	259	0,8
33	21,1	260	107,1
34	135,4	261	8304,2
35	475,0	262	2255,6
36	0,4	263	1,5
37	404,8	264	4698,9
38	174,2	265	794,0
39	>10000	266	278,0
40	4,0	267	3261,6
41	76,7	268	1546,3
42	3,1	269	4037,9
43	72,2	270	4492,4
44	33,7	271	1621,9
45	5,5	272	1178,7
46	720,8	273	1340,8
47	264,6	274	35,9
48	433,9	275	53,8
49	5,9	276	16,2
50	2,5	277	35,2
51	291,7	278	0,7
52	318,3	279	1,6
53	1881,4	280	99,8
54	68,7	281	0,9
55	6131,3	282	0,7
56	5916,7	283	0,7
57	7285,9	284	0,1
58	2326,7	285	279,0
59	946,3	286	17,2
60	1660,7	287	90,7

61	4081,0	288	589,5
62	8407,4	289	218,4
63	0,4	290	2,1
64	3,3	291	1,6
65	3,2	292	13,1
66	544,4	293	692,3
67	1245,6	294	620,4
68	256,6	295	191,5
69	529,9	296	111,5
70	356,2	297	88,9
71	125,7	298	8,3
72	512,9	299	131,7
73	572,7	300	767,8
74	188,2	301	35,1
75	240,4	302	43,6
76	131,2	303	357,3
77	3137,6	304	29,2
78	358,3	305	366,8
79	336,5	306	260,4
80	646,9	307	3164,3
81	152,9	308	117,4
82	226,8	309	204,7
83	8694,9	310	558,7
84	31,7	311	135,3
85	453,7	312	9,0
86	7919,9	313	231,3
87	535,6	314	0,6
88	7021,4	315	2537,4
89	679,3	316	>10000
90	4494,9	317	>10000
91	32,7	318	>10000
92	1348,4	319	>10000
93	104,6	320	>10000
94	3652,5	321	612,8
95	561,0	322	4,9
96	2221,0	323	1689,3
97	934,1	324	10,2
98	1,0	325	140,9
99	623,8	326	1,9
100	1949,7	327	1,9
101	8081,6	328	9,4
102	95,8	329	202,5
103	371,0	330	2,5
104	1675,8	331	114,4
105	867,1	332	163,9
106	155,9	333	450,5
107	2118,1	334	10,0
108	4841,5	335	25,8
109	0,5	336	3,1

110	57,5	337	2,2
111	281,0	338	33,1
112	718,4	339	21,0
113	2866,1	340	0,4
114	482,1	341	0,7
115	174,3	342	3,4
116	1437,7	343	10,4
117	731,5	344	10,9
118	476,6	345	10,6
119	684,3	346	10,5
120	28,8	347	2,1
121	204,2	348	15,5
122	3265,3	349	560,7
123	754,4	350	3822,1
124	8,6	351	94,8
125	667,5	352	844,8
126	9,9	353	333,4
127	250,9	354	368,1
128	500,6	355	869,9
129	4092,5	356	87,2
130	1647,0	357	438,0
131	423,9	358	1980,6
132	60,5	359	1637,1
133	48,8	360	50,8
134	3,7	361	2700,3
135	2,1	362	105,8
136	5150,6	363	3932,5
137	2633,4	364	2,3
138	8067,8	365	34,9
139	113,3	366	0,5
140	5161,4	367	0,7
141	891,1	368	207,6
142	8846,4	369	221,4
143	4563,2	370	86,1
144	1702,3	371	394,2
145	5002,5	372	0,7
146	2285,7	373	1,6
147	5876,2	374	347,9
148	5180,0	375	1,7
149	869,5	376	2,6
150	1981,1	377	416,9
151	387,5	378	6250,0
152	2647,1	379	248,7
153	50,8	380	65,7
154	6533,8	381	0,7
155	3417,0	382	21,1
156	9,1	383	585,9
157	26,6	384	2,4
158	73,7	385	3083,3

159	331,0	386	2,0
160	120,3	387	532,8
161	273,2	388	0,6
162	677,3	389	1,4
163	5552,5	390	36,8
164	4046,0	391	661,7
165	97,8	392	208,2
166	1286,1	393	76,3
167	226,2	394	2500,0
168	583,0	395	6,9
169	656,9	396	206,8
170	841,7	397	886,9
171	757,4	398	593,2
172	689,1	399	2,7
173	99,2	400	4,2
174	63,9	401	2,8
175	63,8	402	8017,6
176	235,1	403	1,9
177	187,1	404	60,8
178	105,0	405	2,2
179	1,1	406	0,9
180	76,1	407	560,0
181	572,5	408	3,1
182	269,1	409	2231,4
183	393,3	410	1,0
184	1990,6	411	17,0
185	0,3	412	17,7
186	29,2	413	9,2
187	1,7	414	873,2
188	1919,7	415	2578,3
189	0,5	416	1946,5
190	64,1	417	594,7
191	69,1	418	7,5
192	224,9	419	50,9
193	12,5	420	20,0
194	150,8	421	7746,7
195	20,7	422	11,4
196	467,0	423	238,0
197	99,9	424	5,0
198	20,3	425	90,2
199	2,0	426	0,9
200	229,7	427	35,3
201	70,2	428	92,1
202	94,0	429	18,5
203	28,1	430	1,0
204	4,4	431	1,4
205	1,2	432	1,9
206	5,1	433	0,9
207	4906,8	434	0,7

208	1836,7	435	28,2
209	2746,7	436	48,3
210	5464,7	437	233,7
211	211,5	438	20,1
212	1218,4	439	0,4
213	7529,0	440	0,8
216	0,9	441	0,5
218	1600	442	25,0
219	8,1	443	3,2
220	8,7	444	5,5
221	15,7	445	2,7
222	1126,7	446	357,0
223	7,1	447	297,0
224	27,0	448	130,0
225	9,2	449	71,0
226	25,9	450	37,0
227	6,4	451	1,0
228	87,7	452	1,0
229	121,0	453	27
230	1433,1	454	295
231	19,8	455	17
232	0,6	456	966
233	387,2	457	475
234	5,9	458	143

ПРИМЕР C

Ингибирование фосфорилирования ERK, опосредованного G12D Kras, под действием иллюстративных соединений формулы (I)

[01580] В данном примере показано, что иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению ингибируют фосфорилирование ERK ниже G12D KRAS.

[01581] Клетки AGS (ATCC CRL-1739), экспрессирующие G12D, выращивали в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 10 мМ HEPES и пенициллина/стрептомицина. Клетки высевали на обработанные тканевой культурой 96-луночные планшеты с плотностью 40000 клеток/лунка и оставляли для прикрепления на 12-14 часов. Затем добавляли разбавленные соединения в конечной концентрации 0,5% ДМСО. Через 3 часа удаляли среду, добавляли 150 мкл 4,0% формальдегида и инкубировали планшеты при комнатной температуре в течение 20 минут. Промывали планшеты PBS и пермеабилизировали, используя 150 мкл ледяного 100% метанола в течение 10 минут. Неспецифическое связывание антитела с планшетами блокировали с

помощью 100 мкл блокирующего буфера Licor (Li-Cor Biotechnology, Линкольн, штат Небраска) в течение 1 часа при комнатной температуре.

[01582] Количество фосфо-ERK определяли с использованием антитела, специфического к фосфорилированной форме ERK, и сравнивали с количеством ГАФДГ. Первичные антитела, использованные для обнаружения, добавляли в следующем виде: фосфо-ERK (Cell Signaling cs-9101), разбавленное 1:500, и ГАФДГ (Millipore MAB374), разбавленная 1:5000 в блокирующем буфере Licor + 0,05% Tween 20. Планшеты инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Планшеты промывали PBS + 0,05% Tween 20.

[01583] Вторичные антитела, использованные для визуализации первичных антител, добавляли в следующем виде: анти-кроличье-680, разбавленное 1:1000 и анти-мышиное-800, разбавленное 1:1000, оба в блокирующем буфере Licor + 0,05% Tween 20, и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты промывали PBS + 0,05% Tween 20. В каждую лунку добавляли 100 мкл аликвоту PBS и считывали планшеты на планшетридере Li-Cor Odyssey CLX.

[01584] Для каждой лунки нормализовали сигнал фосфо-ERK (Thr202/Tyr204) по сигналу ГАФДГ и рассчитывали процентные значения от контроля с ДМСО. Значения IC50 получали посредством 4-параметрического сглаживания кривой зависимости ответа от дозы.

[01585] Результаты, полученные для иллюстративных соединений формулы (I), представлены в таблице 3. НО – не определяли.

Таблица 3

Ингибирование фосфорилирования ERK, опосредованного G12D Kras, под действием иллюстративных соединений формулы (I)

№ примера	IC_{50} (нМ)	№ примера	IC_{50} (нМ)
1	3159,1	234	409,0
2	721,4	235	338,6
3	10283,1	236	2626,3
4	8530,0	238	4656,9
5	8193,8	239	2951,1
6	11518,2	240	>16666,7
10	8115,5	241	>16666,7
11	1078,2	242	>16666,7

12	4905,2	243	0,8
14	4843,5	244	763,0
15	>16666,7	245	23,4
16	3834,5	246	1,0
18	3742,5	247	4310,5
19	>16666,7	248	1082,8
22	1888,7	249	7705,6
24	2890,0	250	7477,7
26	4282,7	251	10,3
27	1275,8	252	0,8
28	11736,0	253	2,0
29	13630,9	254	2428,8
30	9600,4	255	673,4
31	2425,6	256	>16666,7
32	>50000	257	530,7
33	2052,1	258	1460,4
34	4207,8	259	3,9
35	11332,1	260	>16666,7
36	107,8	263	7641,0
40	4241,8	274	4706,4
41	6647,2	275	7058,7
42	637,6	276	3789,2
43	6204,1	277	3675,0
44	2290,1	278	104,4
45	840,0	279	7401,8
47	4445,6	280	6115,7
48	4875,6	281	97,8
49	2123,1	282	4,9
50	15404,5	283	7,0
51	12066,6	284	17,4
52	8380,0	286	1733,1
54	>16666,7	287	8067,4
60	>16666,7	290	110,5
63	186,7	291	46,5
64	3971,0	292	1696,0
65	1332,6	296	8472,0
68	7530,9	297	6562,0
69	>16666,7	298	1228,7
71	>16666,7	299	>5555,6
72	7260,8	301	3173,2
73	>5555,6	302	1993,3
74	5465,1	304	1415,1
75	>16666,7	308	>5555,6
76	7412,9	312	1877,6
78	>16666,7	314	3,7
81	8288,3	321	>16666,7
82	>16666,7	322	664,8
84	5722,3	324	863,9
85	>16666,7	325	>16666,7

87	10553,8	326	121,6
91	5514,1	327	31,4
93	>16666,7	328	896,9
98	388,6	330	11,8
102	7955,9	331	10826,0
103	>16666,7	332	>16666,7
104	>16666,7	334	2909,3
106	3096,3	335	10440,5
109	330,5	336	1057,2
110	>16666,7	337	1620,7
114	10259,6	338	>16666,7
115	9514,0	339	8659,5
118	>16666,7	340	51,5
119	3700,2	341	837,3
120	2092,9	342	1001,2
121	4077,1	343	1616,5
122	>16666,7	344	8069,6
124	11087,4	345	1468,2
126	3470,6	346	1351,5
127	>16666,7	347	458,9
131	>16666,7	348	778,6
132	2558,7	351	>16666,7
133	2048,8	356	11920,1
134	895,4	360	8353,4
135	4820,9	362	10457,0
139	5245,1	364	322,0
141	>16666,7	365	3949,0
152	>50000	366	7,0
153	2369,2	367	111,8
156	1786,9	370	10730,6
157	7998,7	372	10,5
158	4222,3	373	>16666,7
159	>16666,7	375	1310,3
160	6930,7	376	582,3
161	>16666,7	380	>16666,7
162	>16666,7	381	708,4
163	>16666,7	382	>16666,7
164	>16666,7	384	398,2
165	11068,5	385	>16666,7
167	16142,4	386	320,3
168	>16666,7	388	40,2
173	10504,3	389	780,7
174	12816,8	390	6108,7
175	>5555,6	393	7579,3
178	>16666,7	395	1089,1
179	71,2	396	8173,3
180	>16666,7	397	>16666,7
181	12839,1	399	509,9
182	13549,2	400	260,6

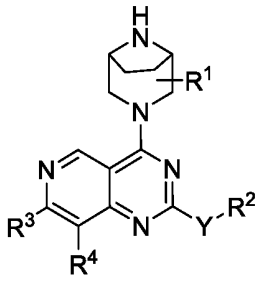
183	5252,5	401	603,5
185	7,1	403	2881,0
186	3383,1	404	8331,6
187	450,1	405	297,0
189	24,1	406	440,3
190	16314,3	408	238,0
191	5047,0	410	8,0
193	8517,9	411	745,3
195	2461,5	412	4779,3
197	>16666,7	413	2156,3
198	2425,5	418	2741,5
199	464,8	419	2776,1
201	13915,2	420	7816,4
202	10186,8	422	2357,8
203	2183,2	424	680,9
204	306,7	425	5414,1
205	242,1	426	228,0
206	899,6	427	1981,7
208	>16666,7	428	6964,4
209	>16666,7	429	1696,0
210	>16666,7	430	141,0
211	13506,7	431	74,3
214	>16666,7	432	106,3
215	>16666,7	433	43,2
216	51,0	434	6,7
219	2032,0	435	1822,4
220	1344,9	436	3989,5
221	15840,8	438	1630,8
223	4272,7	439	12,8
224	6375,8	440	8,4
225	3058,3	441	4,1
226	6745,4	442	1162,0
227	2976,0	443	160,0
228	13718,5	444	365,0
229	11330,3	445	130,0
231	2806,1	451	78,3
232	15,2	452	13,7
233	15568,1		

[01586] Несмотря на то, что настоящее изобретение описано в связи с конкретными вариантами его реализации, следует понимать, что в его отношении можно осуществлять дополнительные модификации, и настоящая заявка включает любые варианты, способы применения или адаптации настоящего изобретения, которые, в целом, соответствуют принципам настоящего изобретения, и включает отступления от настоящего описания, которые могут быть сделаны в пределах общепринятой или специальной практики в той

области техники, к которой относится изобретение, и которые могут быть применены в отношении существенных признаков, изложенных выше и в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R^1 представляет собой водород, гидрокси, галоген, C1 – C3 алкил, C1 - C3 цианоалкил, C1 - C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, $-CO_2R^5$, $-CO_2N(R^5)_2$ или 5-6-членный гетероарил;

Y представляет собой связь, O или NR^5;

R^2 представляет собой водород, $-N(R^5)_2$, гетероциклил, C1 – C6 алкил, -L-гетероциклил, -L-арил, -L-гетероарил, -L-циклоалкил, $-L-N(R^5)_2$, $-L-NHC(=NH)NH_2$, $-L-C(O)N(R^5)_2$, -L-C1-C6 гелогеналкил, $-L-OR^5$, $-L-(CH_2OR^5)(CH_2)_nOR^5$, $-L-NR^5C(O)$-арил, -L-COOH или -LC(=O)OC1-C6 алкил, причем гетероциклил и арильная часть $-L-NR^5C(O)$-арила, и гетероциклильная часть -L-гетероциклила, и циклоалкильная часть -L-циклоалкила могут быть необязательно замещены одним или более R^6, и при этом арил или гетероарил в указанном -L-ариле и -L-гетероариле могут быть необязательно замещены одним или более R^7;

каждый L независимо представляет собой C1 – C4 алкилен, необязательно замещенный гидрокси-группой, C1 – C4 гидроксиалкилом или гетероарилом;

R^3 представляет собой арил или гетероарил, причем арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^8;

R^4 представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1 – C3 алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, гидрокси, C1 - C3 гидроксиалкил, C1 – C3 алкил, C1 - C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси, циано, -Q-фенил, -Q-фенил-SO_2F, -NHC(O)фенил, -NHC(O)фенил-SO_2F, C1-C3 алкил-замещенный пиразолил, арaC1-C3 алкил-, трет-бутилдиметилсилилокси-CH_2-, -$N(R^5)_2$, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкил-, (C1-C3 алкил)C(=O), оксо, (C1-C3 галогеналкил)C(=O)-, -SO_2F, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкокси, -$CH_2OC(O)N(R^5)_2$, -$CH_2NHC(O)OC1$-C6 алкил, -$CH_2NHC(O)N(R^5)_2$, -$CH_2NHC(O)C1$-C6 алкил, -CH_2(пиразолил), -CH_2NHSO_2C1-C6 алкил, -$CH_2OC(O)$гетероциклил, -$OC(O)N(R^5)_2$, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил), -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил(C1-C3 алкил)$N(CH_3)_2$, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил или -OC(O)гетероциклил, -CH_2гетероциклил, причем фенил в указанном -NHC(O)фениле или -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фениле необязательно замещен группой -C(O)H или OH, и при этом гетероциклил в указанном -CH_2гетероциклиле необязательно замещен оксо-группой;

Q представляет собой связь или O;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидрокси, HC(=O)-, C1 – C4 алкил, C1 – C4 алкокси, C1 – C4 галогеналкил, C1 – C4 гидроксиалкил или -$N(R^5)_2$; и

каждый R^8 независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, C1 - C4 алкил, -S-C1 - C3 алкил, C2 – C4 алкенил, C2 – C4 алкинил, C2 – C4 гидроксиалкинил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1 - C3 галогеналкил, -O-C1 - C3 галогеналкил, -S-C1 - C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси, гидрокси-C1-C3 алкил, -$CH_2C(=O)N(R^5)_2$, -C3-C4 алкинил(NR^5)$_2$, -$N(R^5)_2$, дейтеро-C2-C4 алкинил, (C1-C3 алкокси)галоген-C1-C3 алкил- или C3-C6 циклоалкил, причем указанный C3-C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1-C3 алкилом.

2. Соединение или соль по п. 1, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой галоген, гидрокси, C1 – C3 алкил, C1-C3 цианоалкил, гидроксиалкил, HC(=O)-, -CO_2R^5 или -$CO_2N(R^5)_2$.

3. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что R^5 представляет собой водород, C1 – C3 алкил или C1 - C3 цианоалкил.

4. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что Y представляет собой O, и R^2 представляет собой C1 – C6 алкил или -L-гетероциклил, необязательно замещенный одним или более R^6.

5. Соединение или соль по п. 4, отличающиеся тем, что C1 – C6 алкил представляет собой метил, этил, изопропил или изобутил.

6. Соединение или соль по п. 4, отличающиеся тем, что L представляет собой метилен, и указанный гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил, гексагидро-3H-пирролизин-3-он, гексагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазинил, октагидроиндолизинил, гексагидропирролизин-4(1H)-оксид, азетидинил, пирролидинил, пирролидин-2-он, оксетанил, пиперидинил, 1-азабицикло[2,2,1]гептанил, морфолинил, окса-5-азабицикло[2,2,1]гептан-5-ил, тиопиранил, 6-окса-2λ^2-азаспиро[3,4]октанил, 7-окса-2λ^2-азаспиро[3,5]нонанил, 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инденил], (2S)-1-азабицикло[2,2,1]гептан-2-ил или тетрагидрофуранил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^6.

7. Соединение или соль по п. 4, отличающиеся тем, что L представляет собой метилен, и указанный гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил.

8. Соединение или соль по п. 7, отличающиеся тем, что гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил, замещенный одним R^6, причем R^6 представляет собой галоген, гидрокси, C1 - C3 гидроксиалкил, C1 - C3 галогеналкил, C1 – C3 алкил, C1 - C3 алкокси, фенил или пиразолил.

9. Соединение или соль по п. 8, отличающиеся тем, что галоген представляет собой фтор.

10. Соединение или соль по п. 6, отличающиеся тем, что гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил, дополнительно замещенный двумя дополнительными группами R^6, причем две дополнительные группы R^6 независимо представляют собой C1 – C3 алкил.

11. Соединение или соль по п. 6, отличающиеся тем, что гетероциклил представляет собой азетидинил, замещенный одним R^6, причем R^6 представляет собой C1 – C3 алкил.

12. Соединение или соль по п. 6, отличающиеся тем, что гетероциклил представляет собой пирролидинил, замещенный одним R^6, причем R^6 представляет собой гидроксиалкил, галогеналкил, C1 – C3 алкил, алкокси, араC1-C3 алкил, -Q-фенил и -NHC(O)фенил, и при этом арильная часть араC1-C3 алкила или фенильная часть -Q-фенила и -NHC(O)фенила, каждая независимо, необязательно замещены одним или более R^6.

13. Соединение или соль по п. 12, отличающиеся тем, что фенильная группа -Q-фенила или -NHC(O)фенила замещена группой SO_2F.

14. Соединение или соль по п. 6, отличающиеся тем, что гетероциклил представляет собой пирролидинил, замещенный двумя группами R^6, причем одна группа R^6 представляет собой C1 – C3 алкил, а другая группа R^6 представляет собой C1-C3 алкокси или галоген.

15. Соединение или соль по п. 6, отличающиеся тем, что гетероциклил представляет собой пирролидин-2-он, замещенный одним R^6, причем R^6 представляет собой C1 – C3 алкил.

16. Соединение или соль по п. 6, отличающиеся тем, что гетероциклил представляет собой пиперидинил, замещенный одним R^6, причем R^6 представляет собой ацетил, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкокси или $-C(O)CH_2Cl$.

17. Соединение или соль по п. 6, отличающиеся тем, что Y представляет собой O, L представляет собой этилен или пропилен, и гетероциклил представляет собой морфолинил или окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил.

18. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-гетероарил, причем гетероарильная часть необязательно замещена одним или более R^7.

19. Соединение или соль по п. 18, отличающиеся тем, что L представляет собой метилен или этилен, и гетероарил представляет собой пиридил, пиразолил, имидазолил, триазолил, 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7.

20. Соединение или соль по п. 19, отличающиеся тем, что гетероарил представляет собой пиридил, замещенный одним R^7, причем R^7 представляет собой галоген, C1 – C4 алкил, $-N(R^5)_2$ или C1-C4 алкокси.

21. Соединение или соль по п. 19, отличающиеся тем, что гетероарил представляет собой пиразолил, замещенный одним R^7, причем R^7 представляет собой C1 – C4 алкил или $-N(R^5)_2$.

22. Соединение или соль по п. 19, отличающиеся тем, что гетероарил представляет собой имидазолил, замещенный одним R^7, причем R^7 представляет собой C1 – C4 алкил, C1 – C4 галогеналкил или C1 – C4 гидроксиалкил.

23. Соединение или соль по п. 19, отличающиеся тем, что гетероарил представляет собой триазолил, замещенный одним R^7, причем R^7 представляет собой C1 – C4 алкил.

24. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-арил, причем арильная часть необязательно замещена одним или более R^7.

25. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-циклоалкил, причем циклоалкильная часть необязательно замещена одним или более R^7.

26. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что Y представляет собой O, и R^2 представляет собой $-L-N(R^5)_2$.

27. Соединение или соль по п. 26, отличающиеся тем, что L представляет собой этилен, и каждый R^5 представляет собой независимо выбранный C1 – C3 алкил.

28. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-NC(=NH)-NH_2.

29. Соединение или соль по п. 28, отличающиеся тем, что L представляет собой этилен или пропилен.

30. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-C1-C6 галогеналкил.

31. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-OR^5.

32. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-(CH_2OR^5)(CH_2)$_n$$OR^5$.

33. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-NR^5C(O)-арил.

34. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более R^8.

35. Соединение или соль по п. 34, отличающиеся тем, что арил представляет собой фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафталенил и 2,3-дигидро-1H-инденил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^8.

36. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^8.

37. Соединение или соль по п. 42, отличающиеся тем, что гетероарил представляет собой изохинолинил, индазолил или бензо[d][1,3]диоксолил, необязательно замещенный одним или более R^8.

38. Соединение или соль по п. 37, отличающиеся тем, что гетероарил представляет собой изохинолинил, замещенный одним R^8, причем R^8 представляет собой галоген или C2 – C4 алкинил.

39. Соединение или соль по п. 37, отличающиеся тем, что гетероарил представляет собой индазолил, замещенный одним R^8, причем R^8 представляет собой C1 – C3 алкил.

40. Соединение или соль по п. 37, отличающиеся тем, что гетероарил представляет собой бензо[d][1,3]диоксолил, замещенный двумя группами R^8, причем указанные группы R^8 представляют собой независимо выбранные галогены.

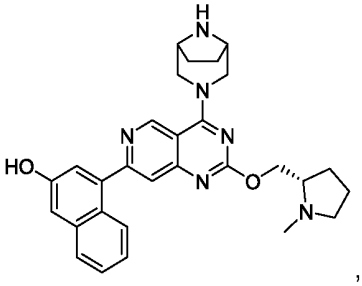
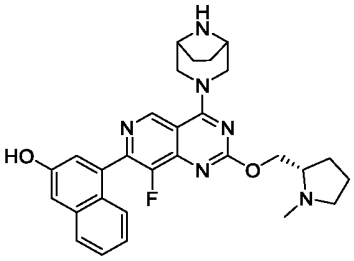
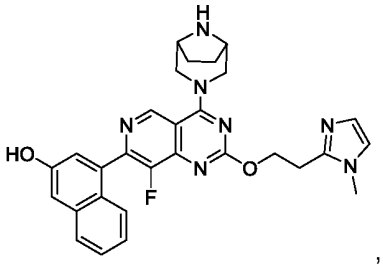
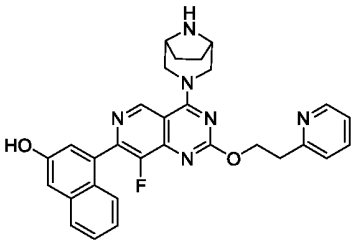
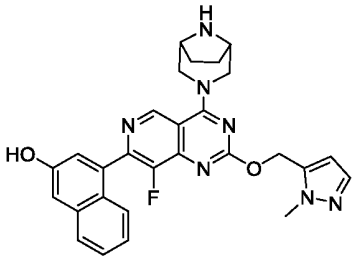
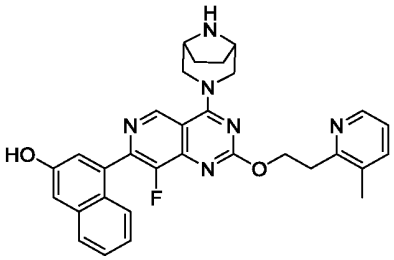
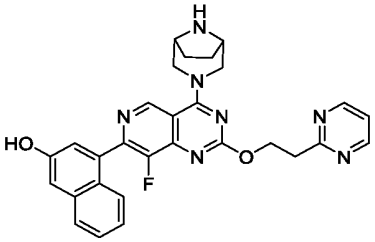
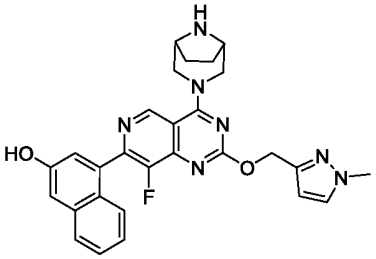
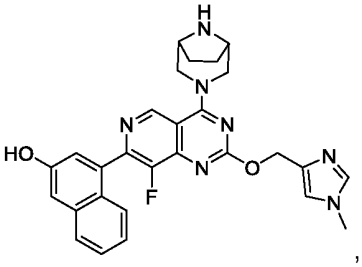
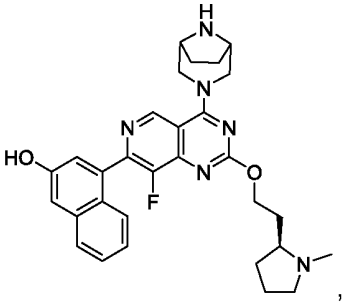
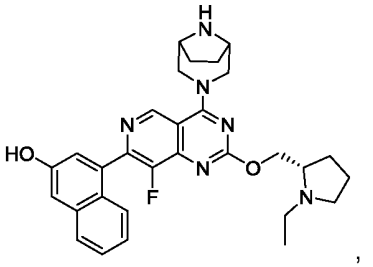
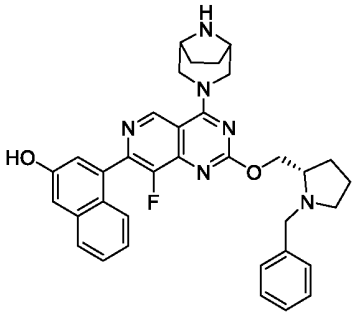
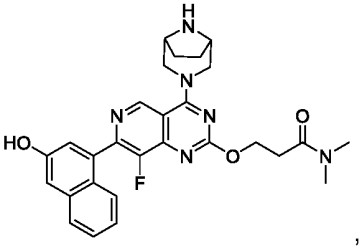
41. Соединение или соль по п. 2, отличающиеся тем, что R^4 представляет собой галоген или C1 – C3 алкил.

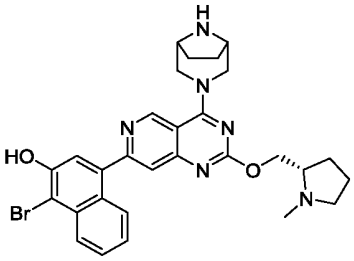
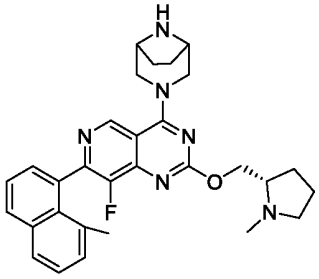
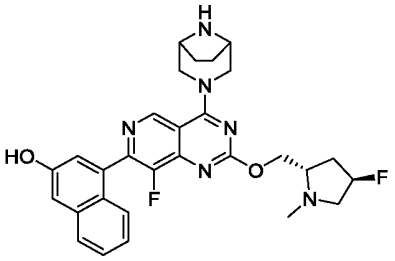
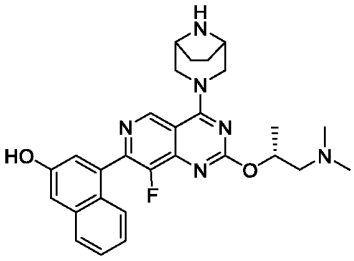
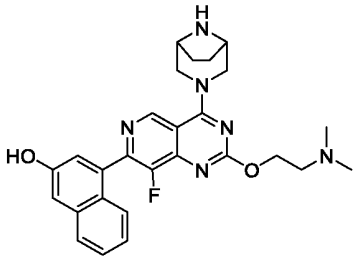
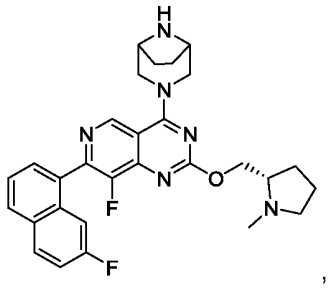
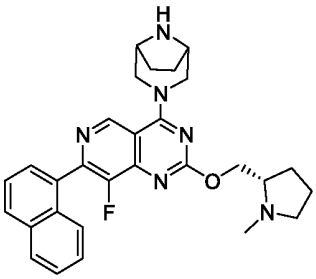
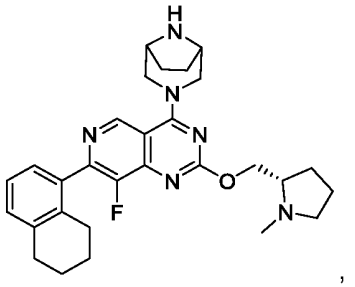
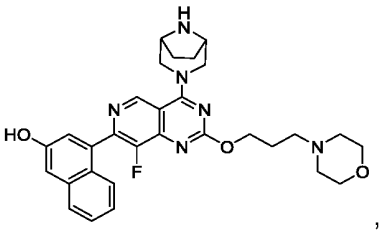
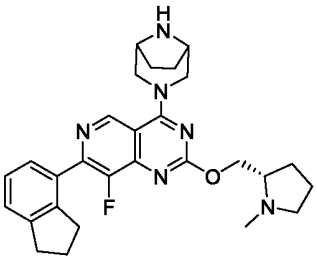
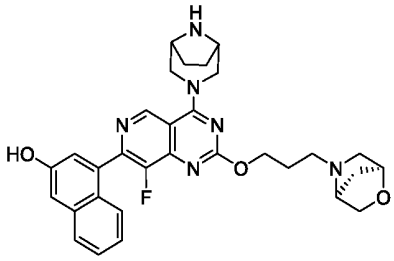
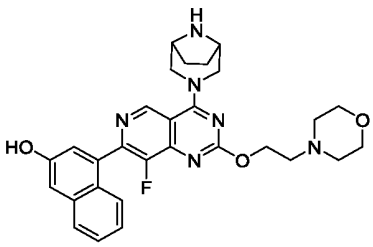
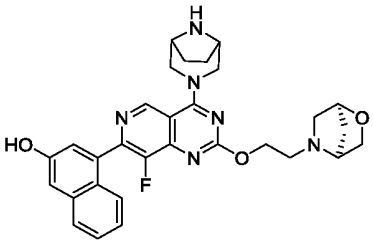
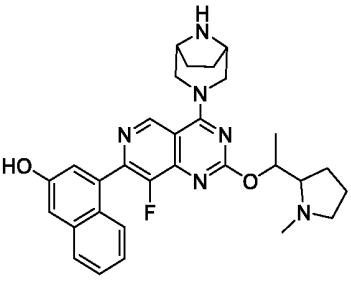
42. Соединение или соль по п. 41, отличающиеся тем, что галоген представляет собой фтор.

43. Соединение или соль по п. 41, отличающиеся тем, что C1 – C3 алкил представляет собой метил.

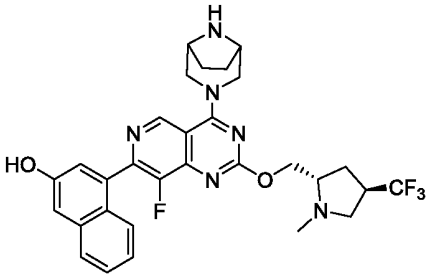
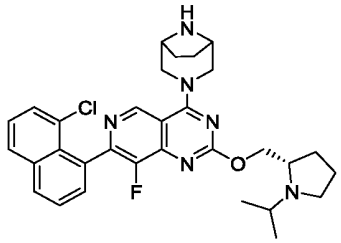
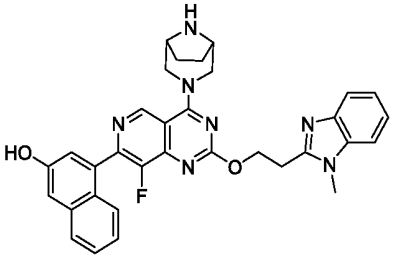
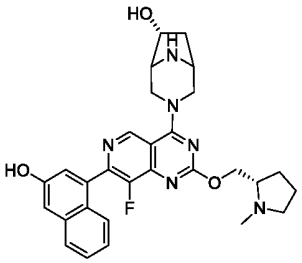
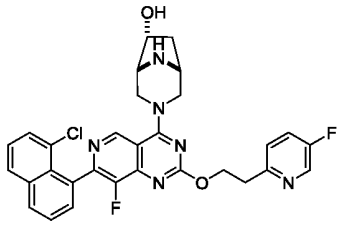
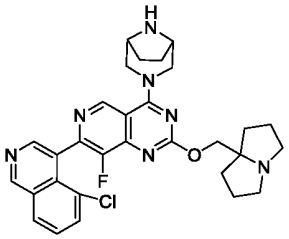
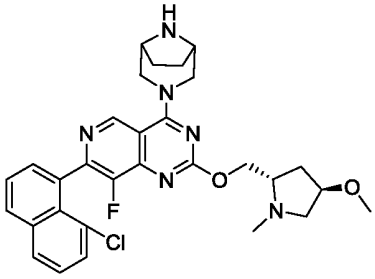
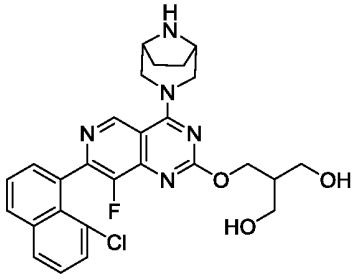
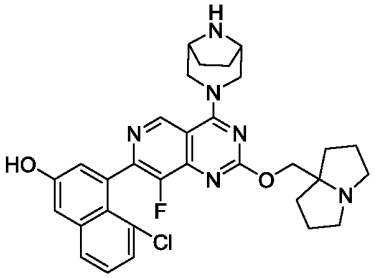
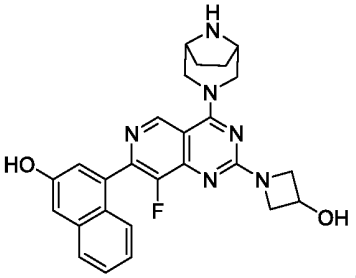
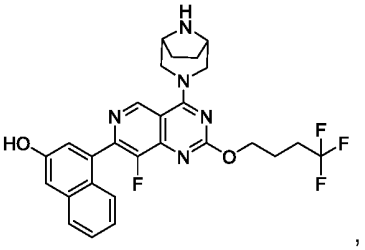
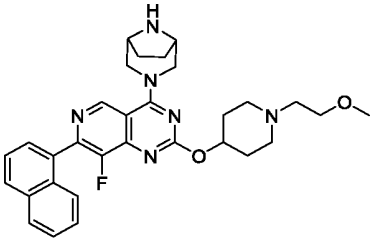
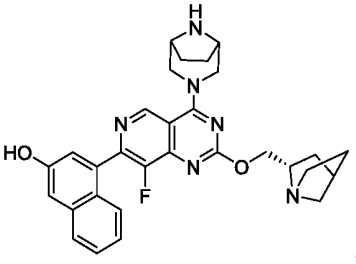
44. Соединение или соль по п. 1, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой водород.

45. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

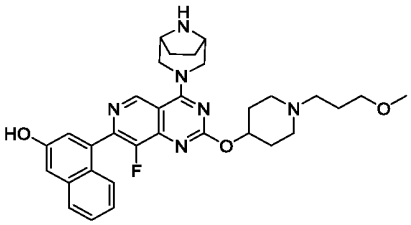
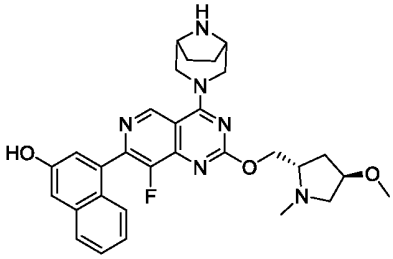
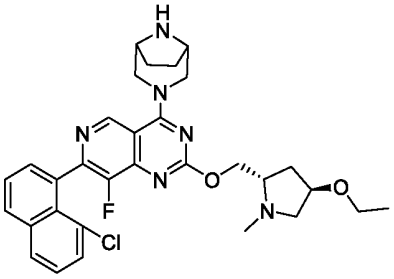
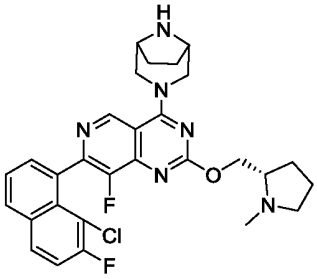
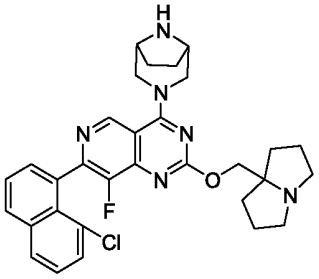
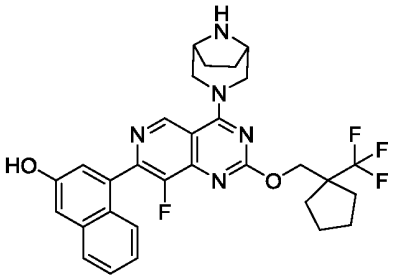
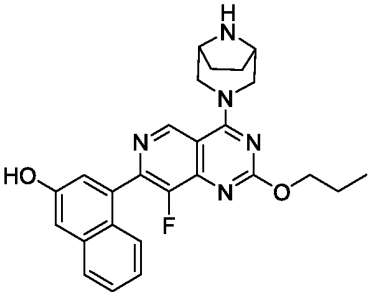
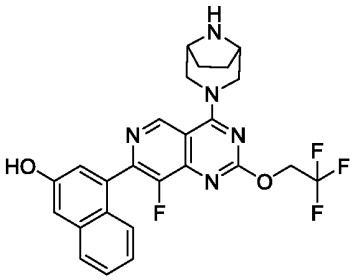
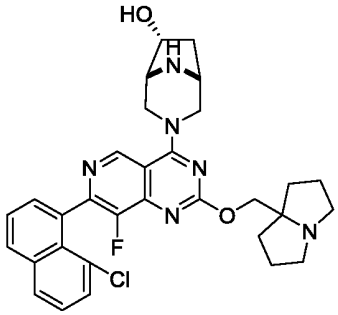
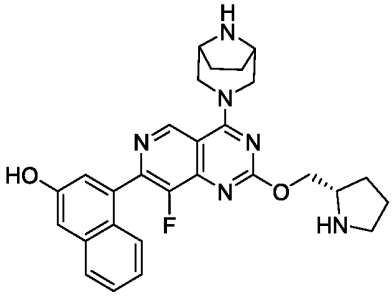
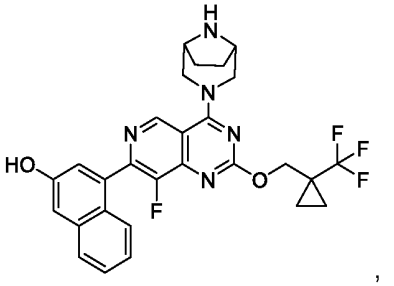
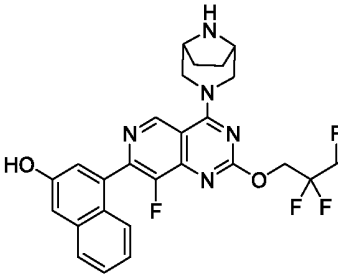
,

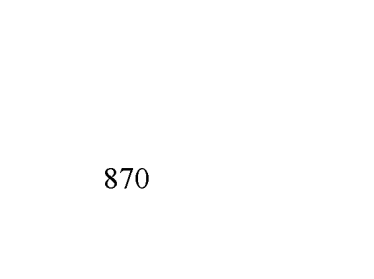
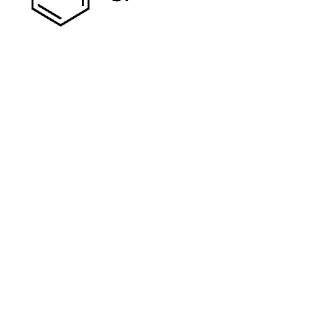

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5

,

,

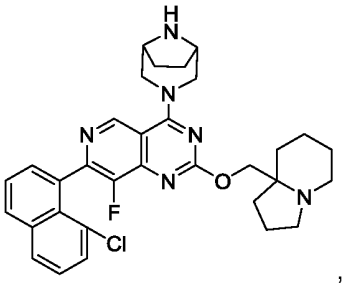
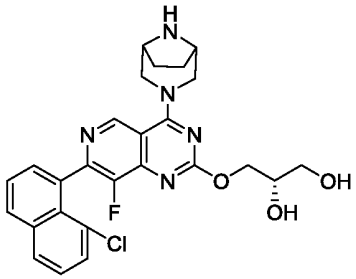
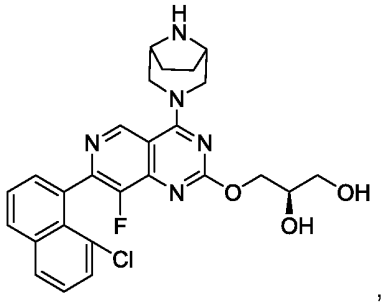
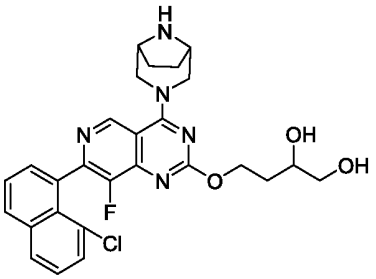
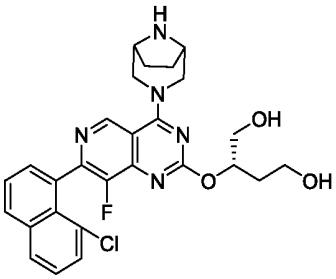
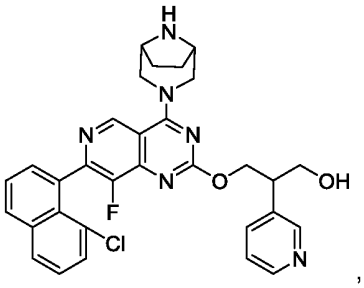
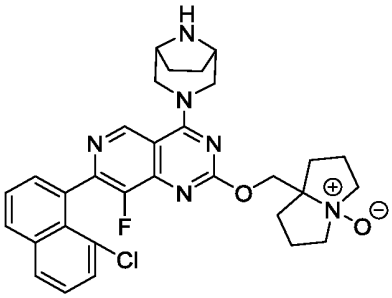
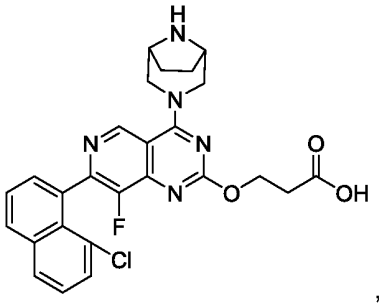
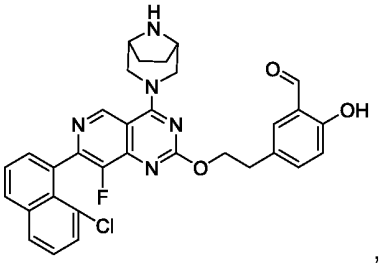
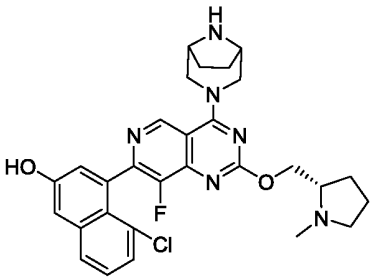
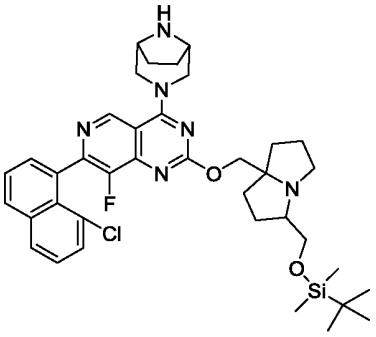
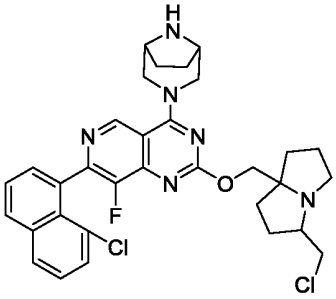
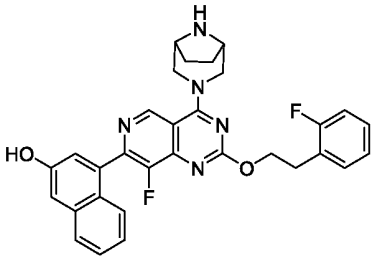
,

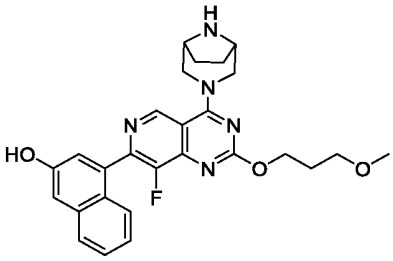
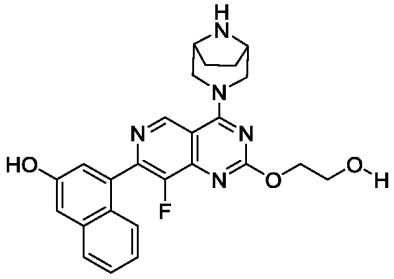
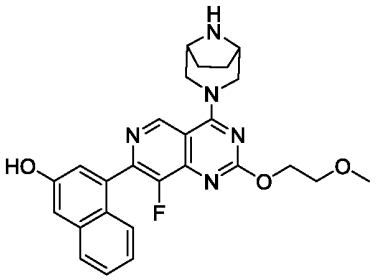
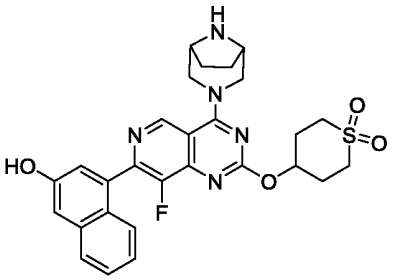
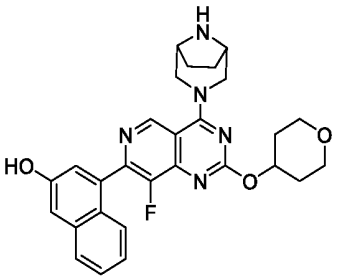
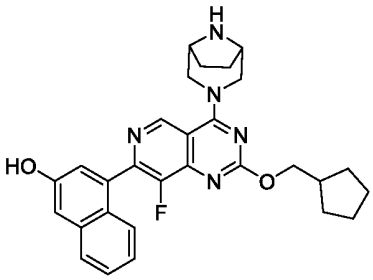
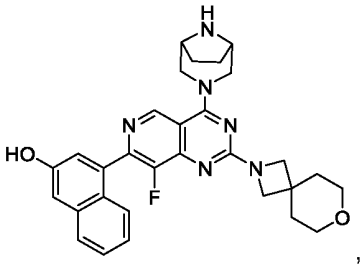
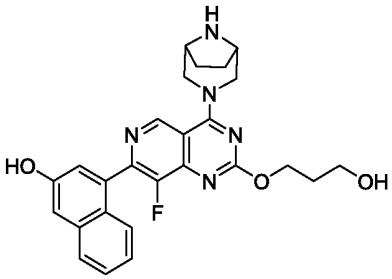
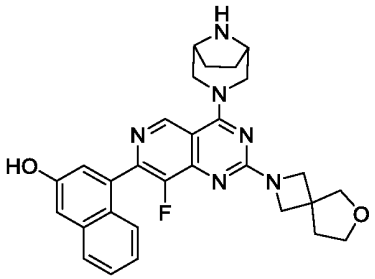
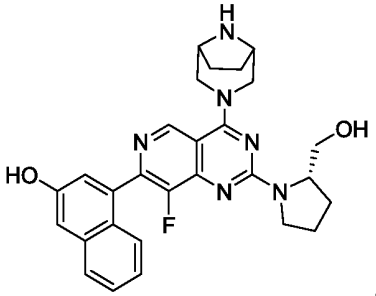
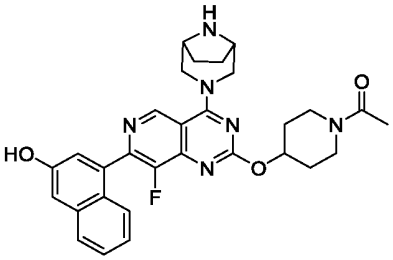
,

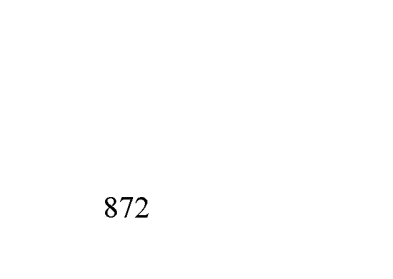
,

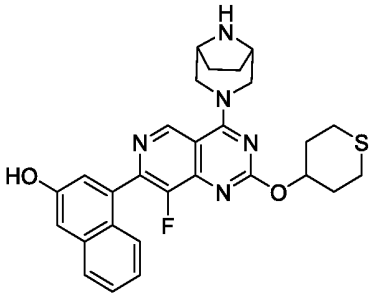
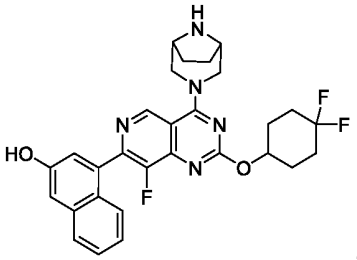
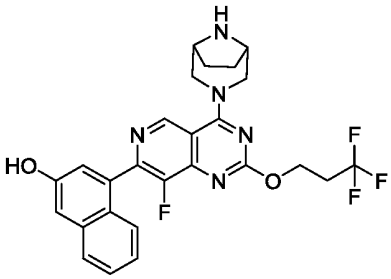
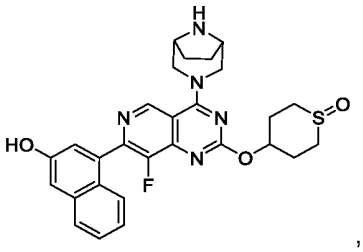
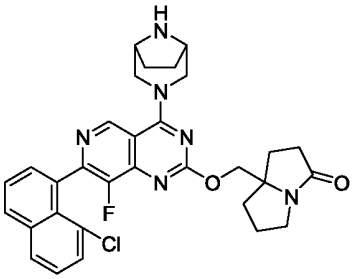
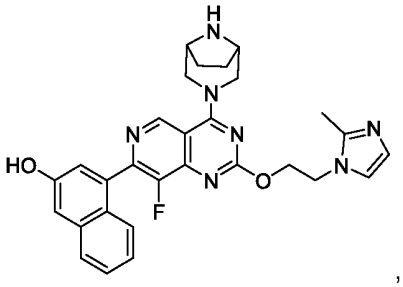
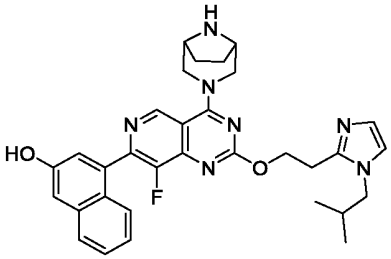
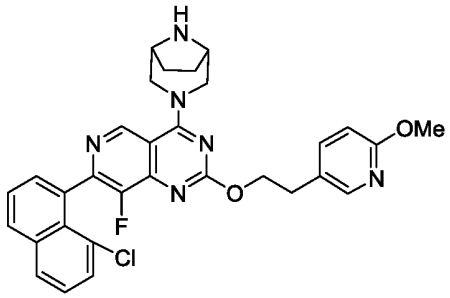
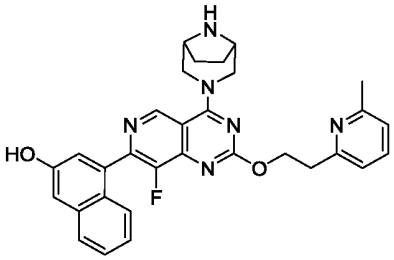
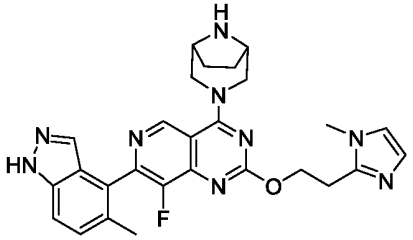

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

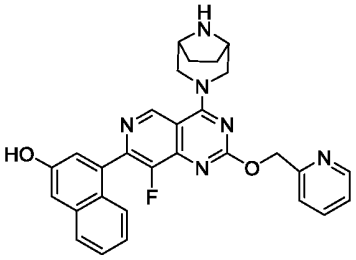
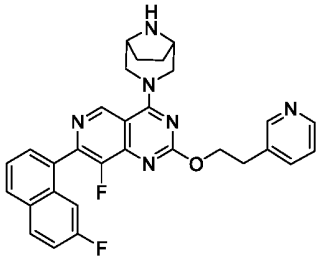
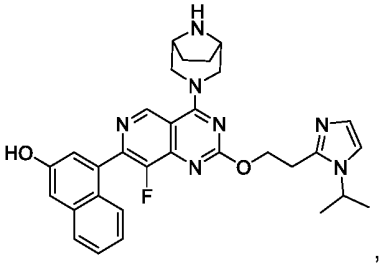
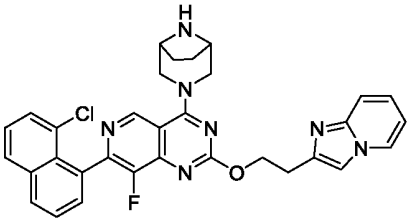
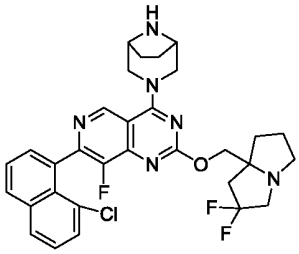
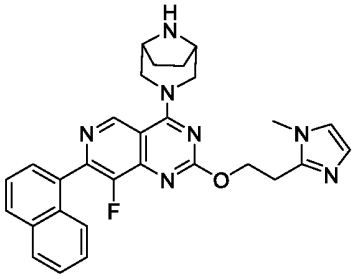
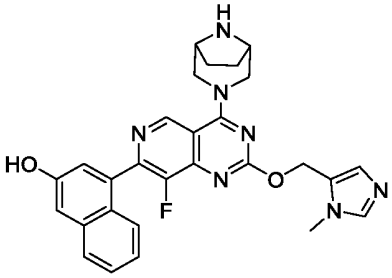
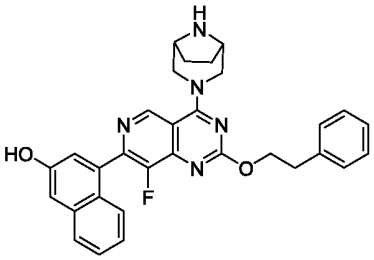
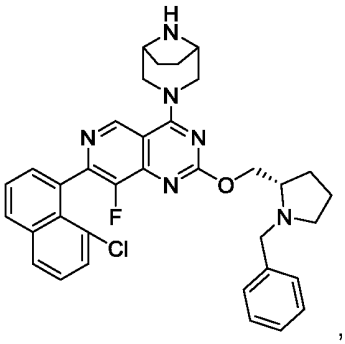
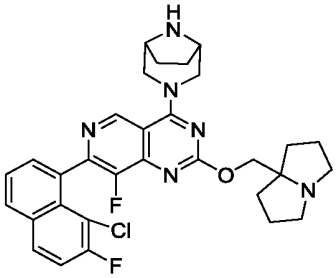
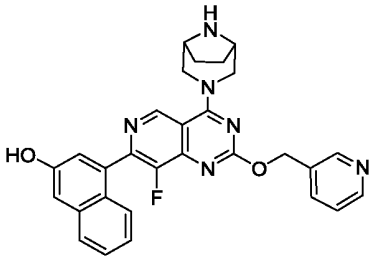
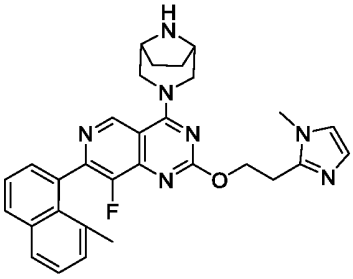
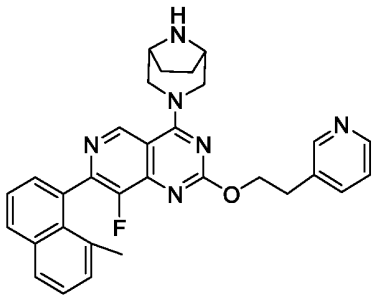
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

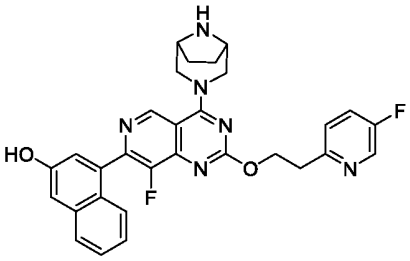
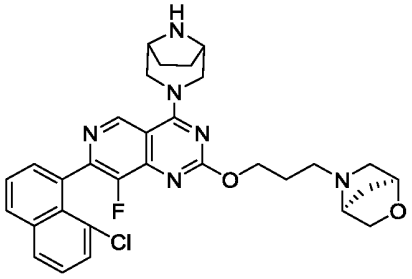
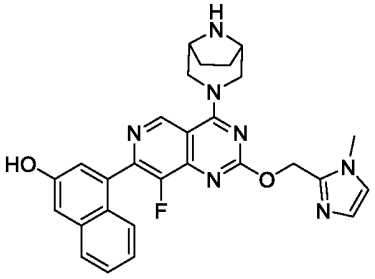
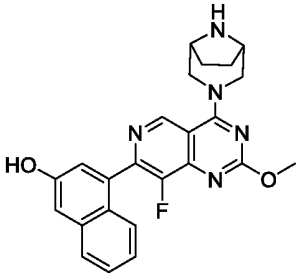
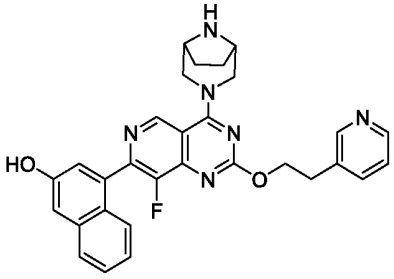
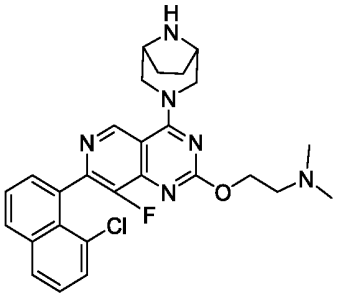
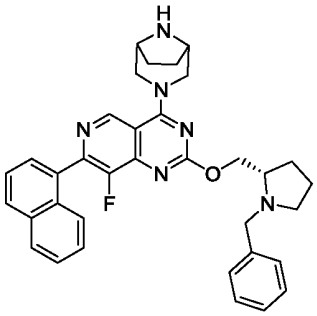
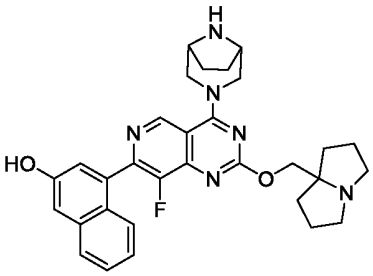
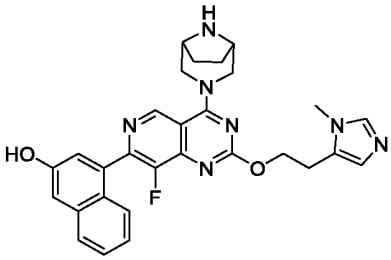
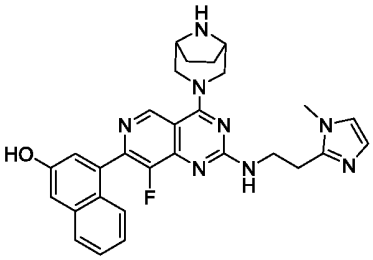
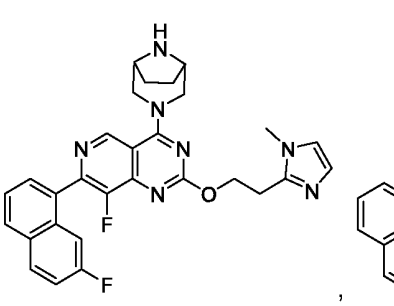
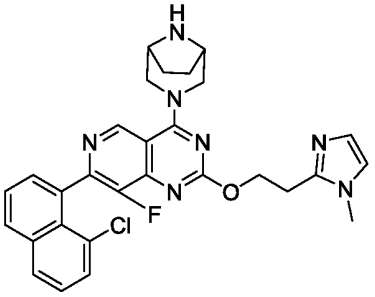

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

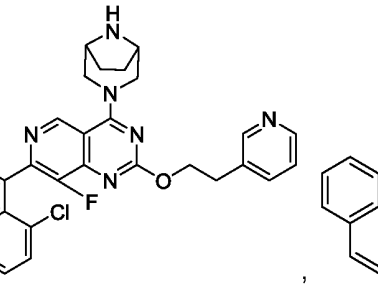
,

,

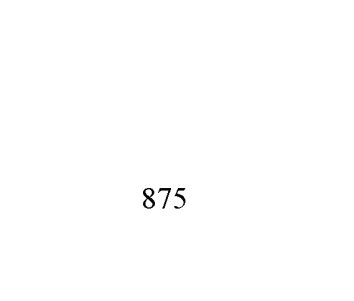
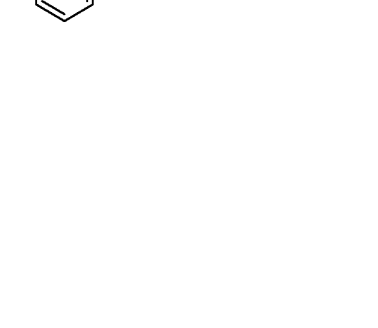

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

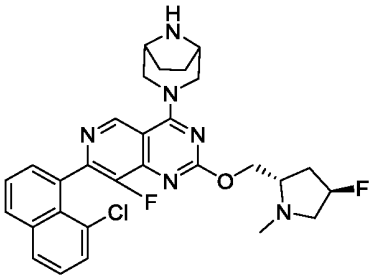
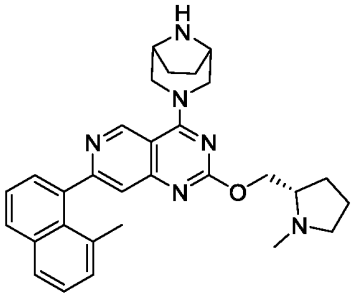
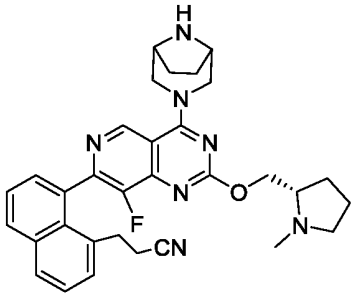
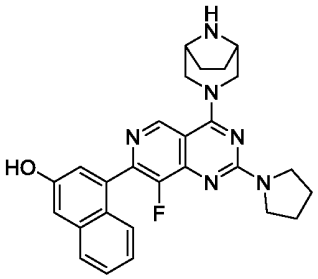
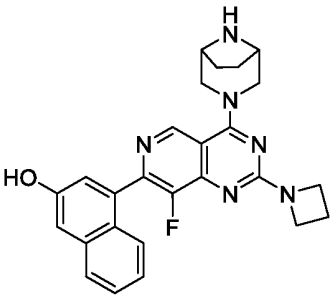
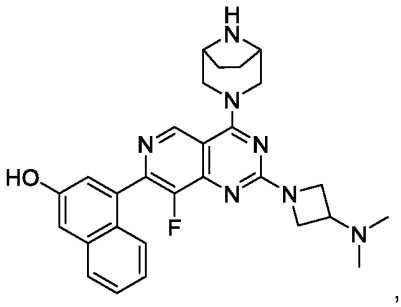
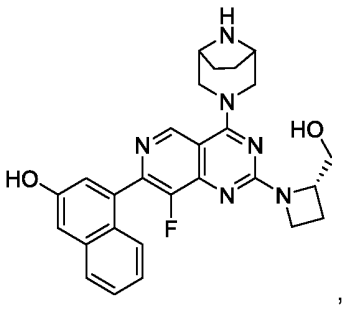
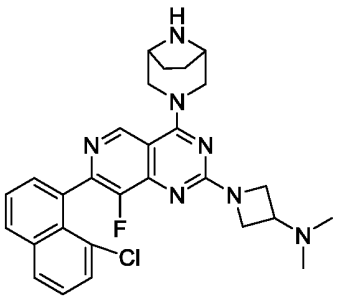
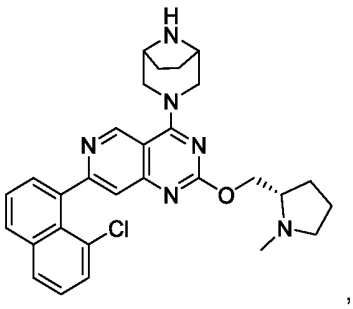
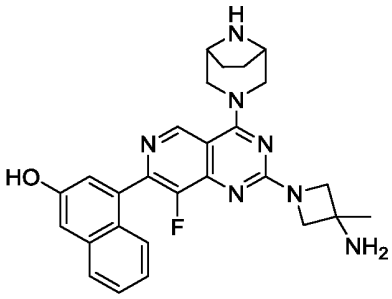
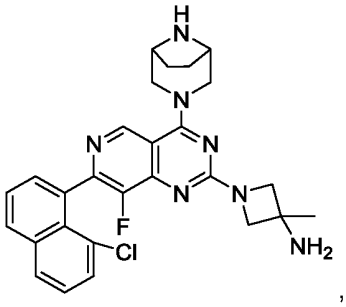
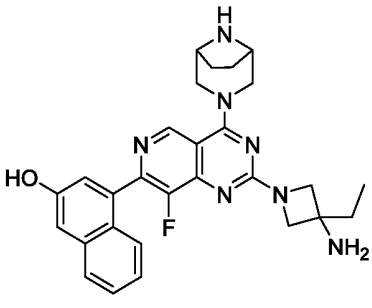
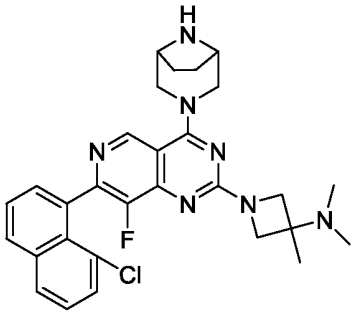
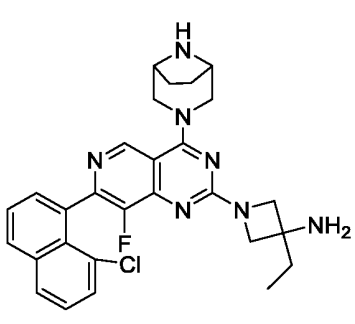

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,

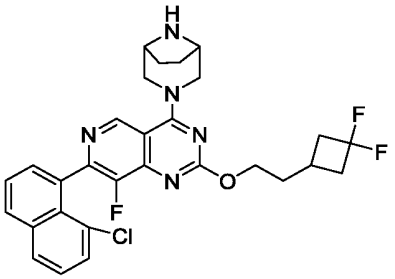
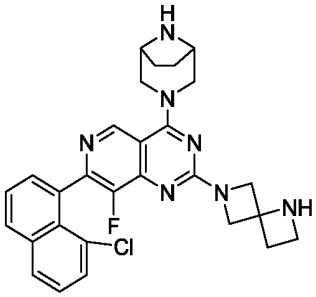
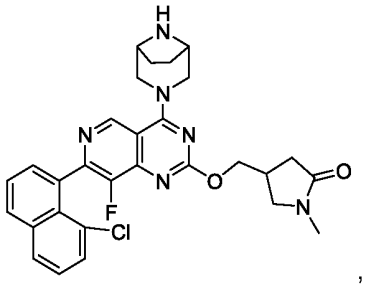
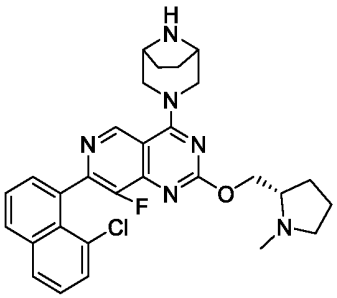
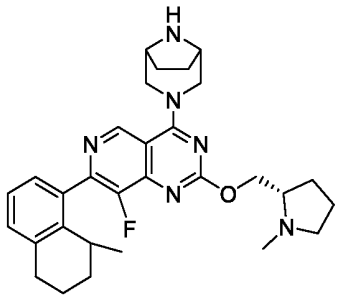
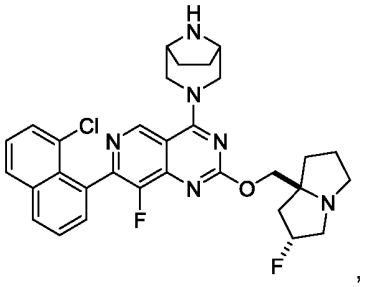
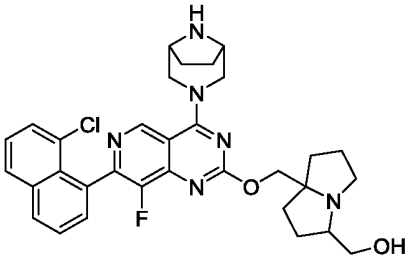
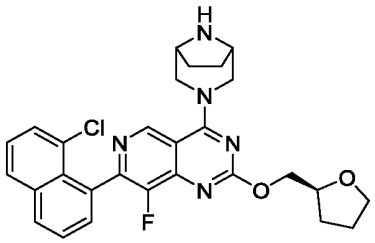
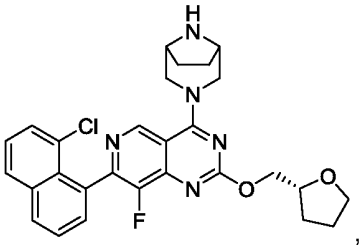
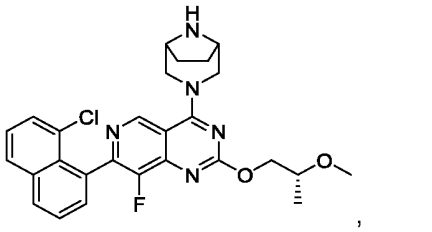
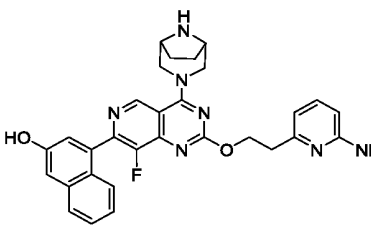
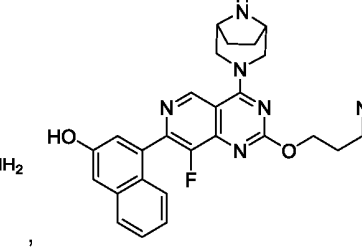
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

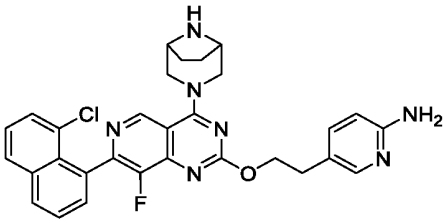
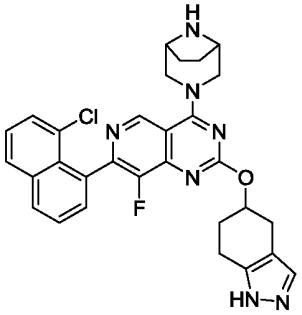
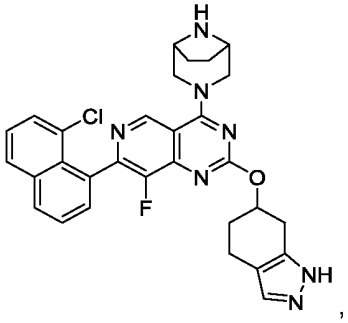
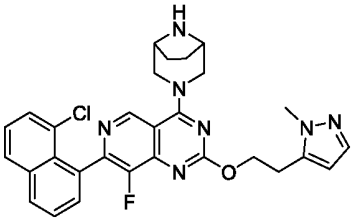
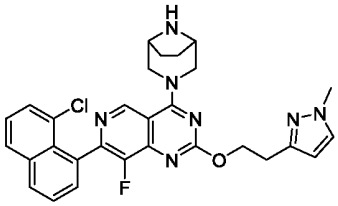
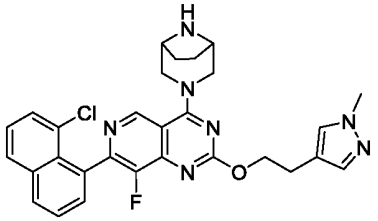
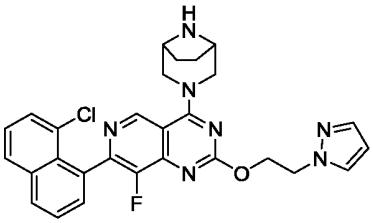
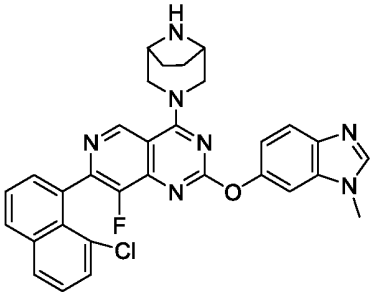
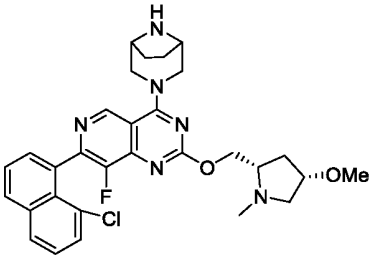
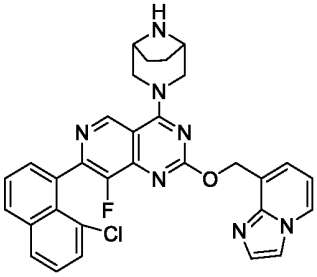
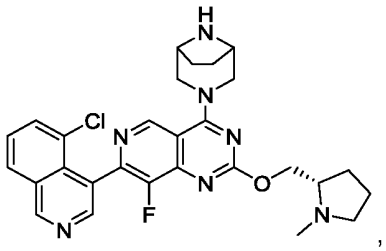
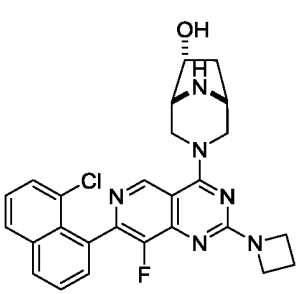
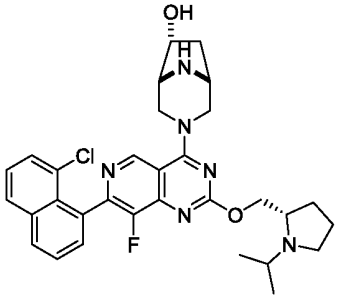
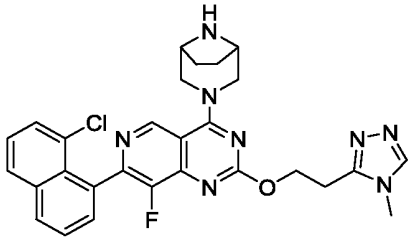
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

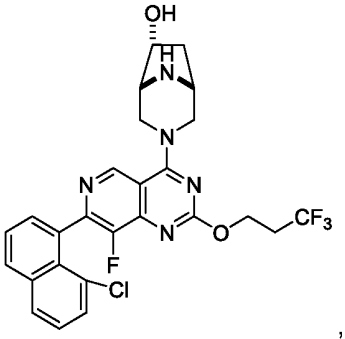
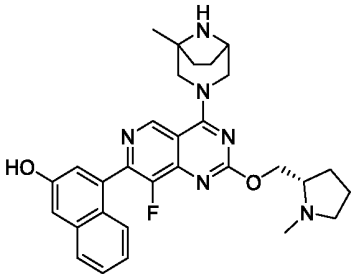
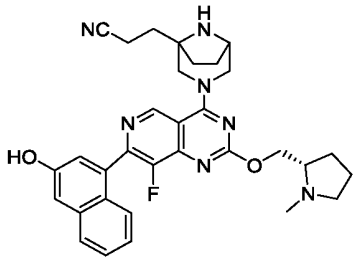
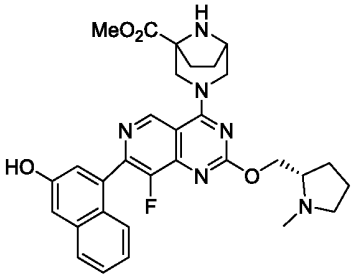
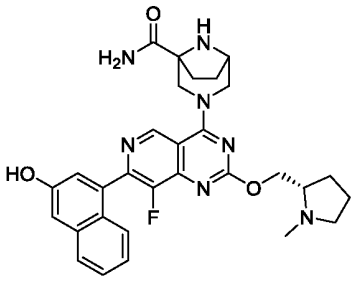
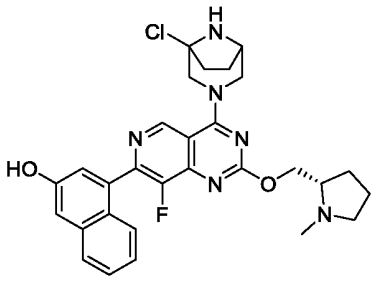
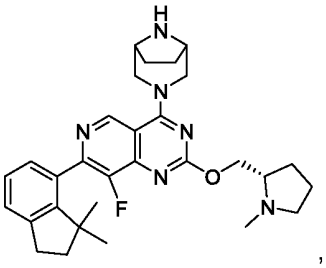
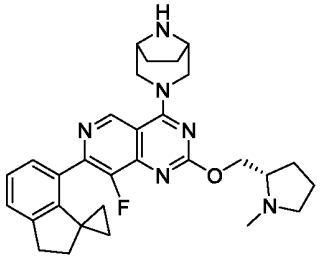
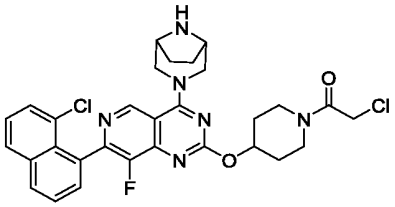
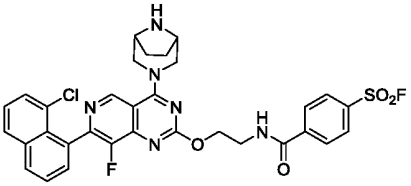
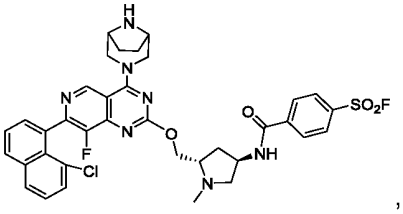
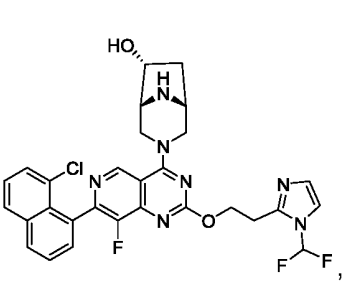
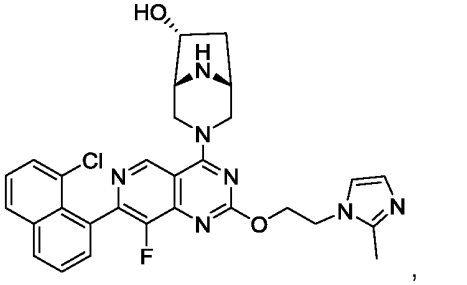
,
5


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

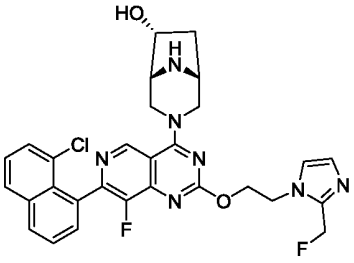
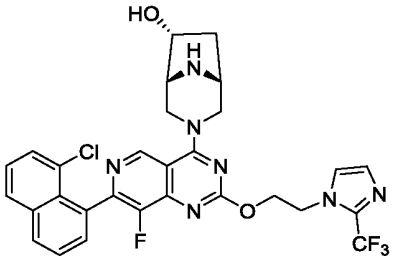
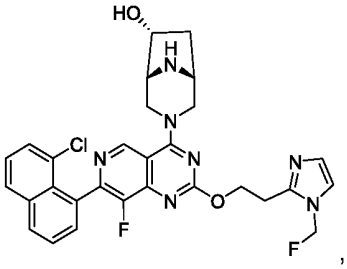
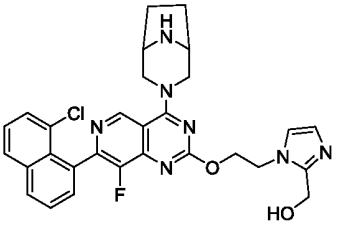
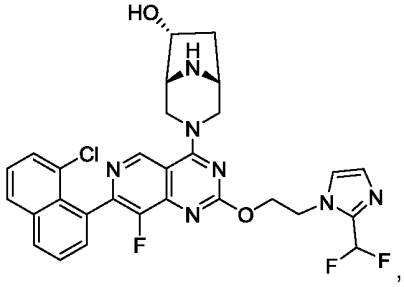
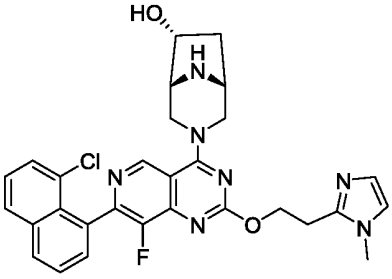
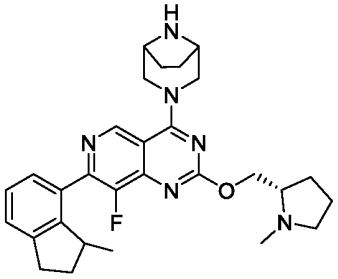
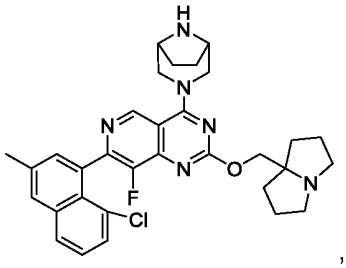
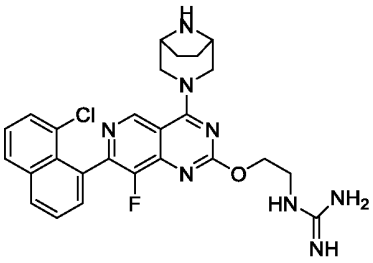
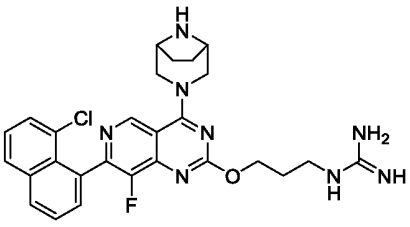
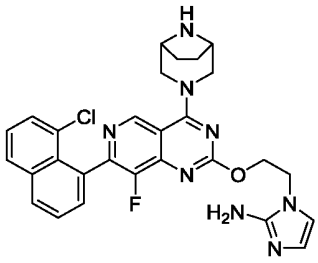
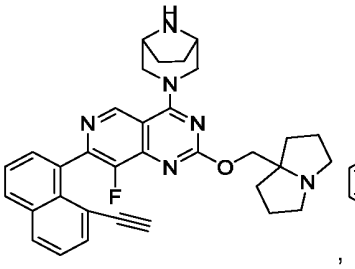
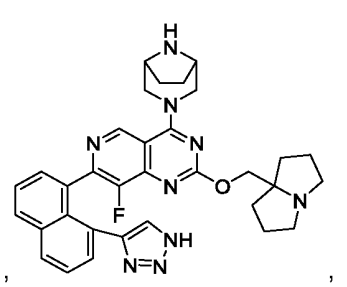
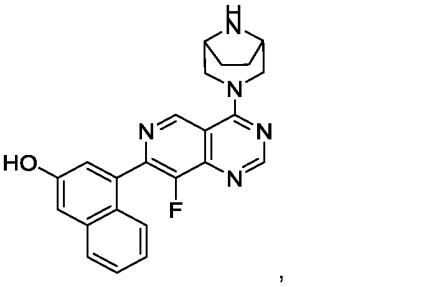
,

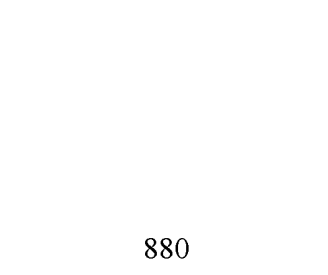
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,.

,

,

5
,

,

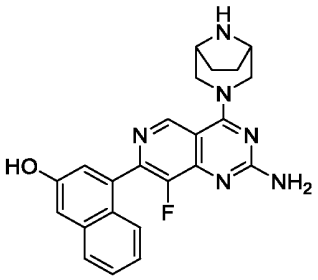
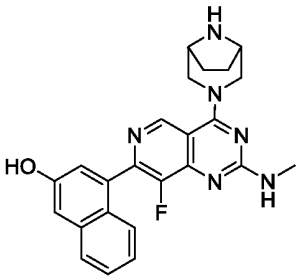
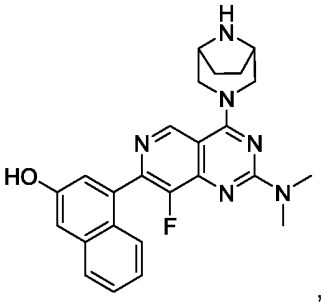
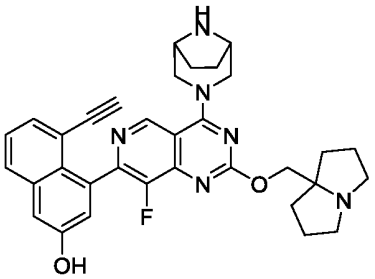
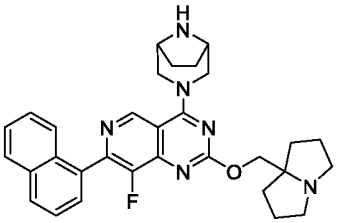
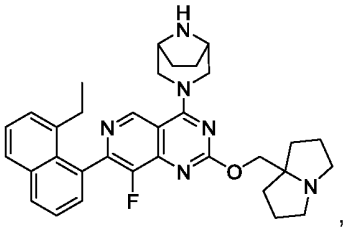
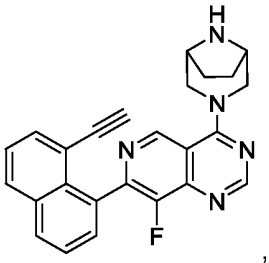
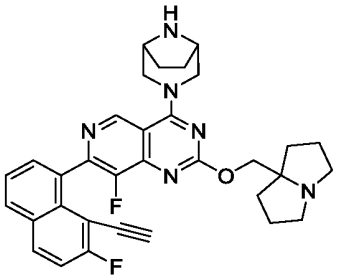
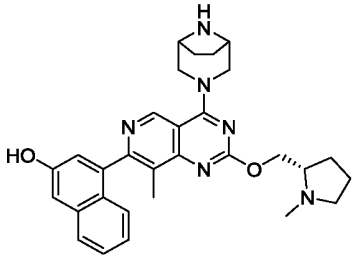
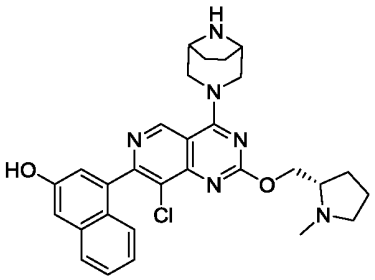
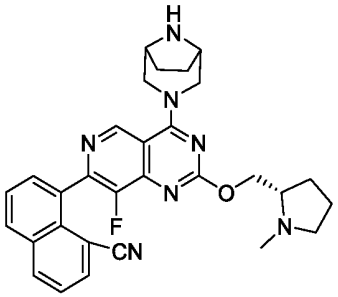
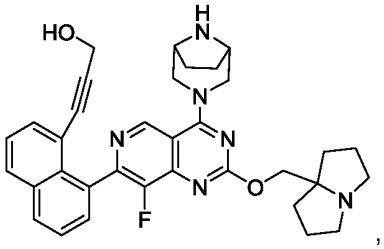
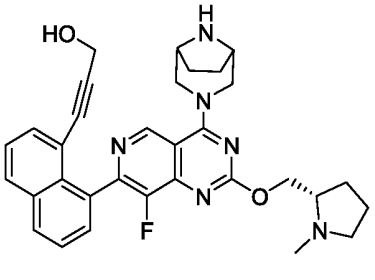
,

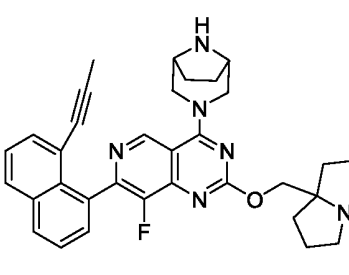
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

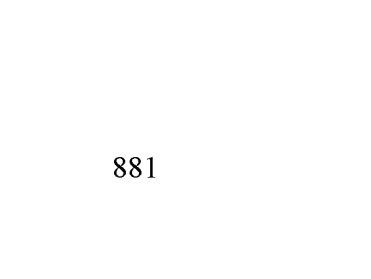
,

,

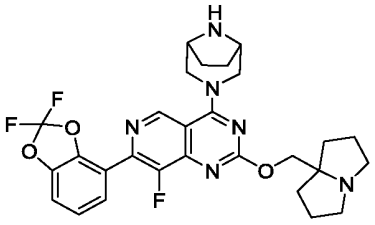
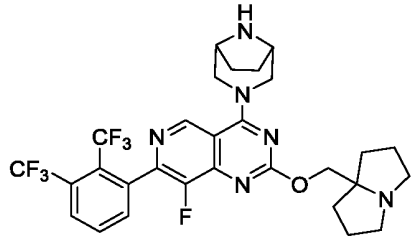
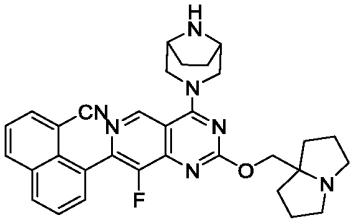
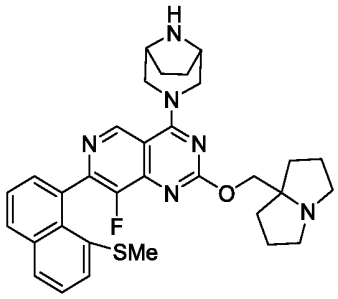
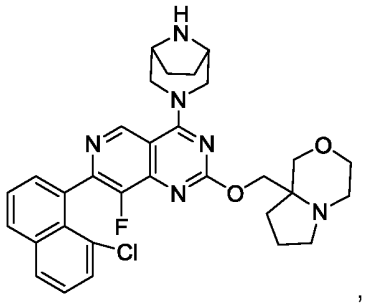
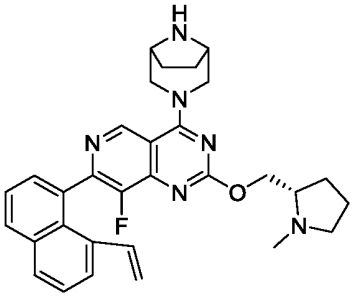
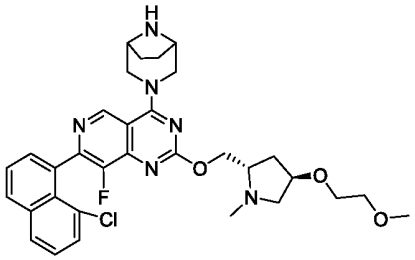
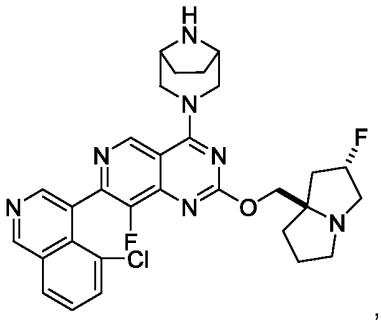
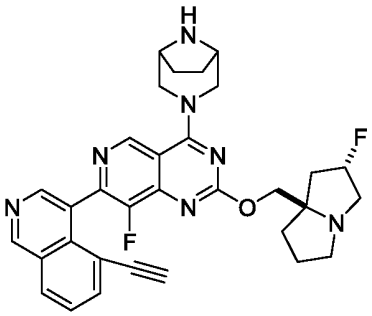
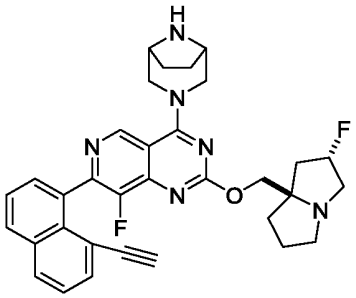
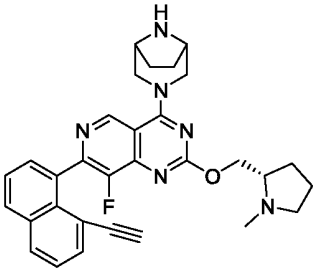
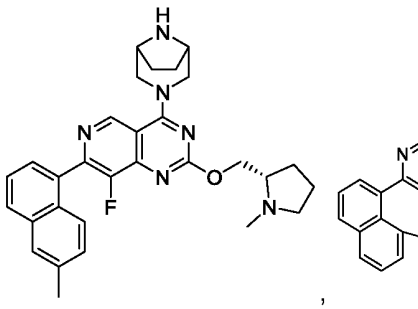
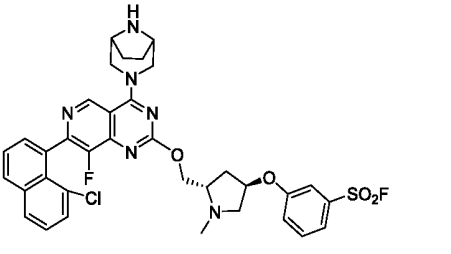
,
5


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

,

,

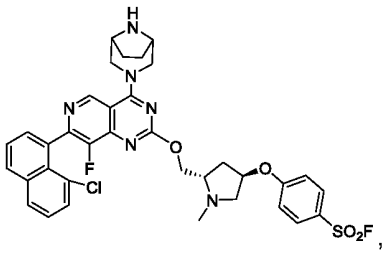
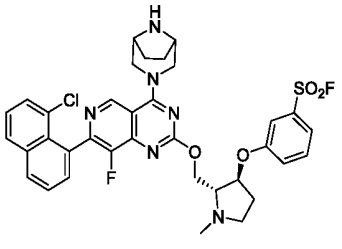
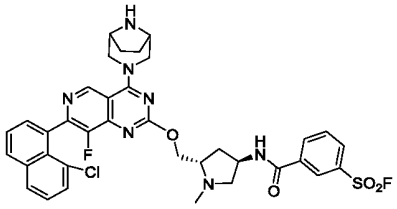
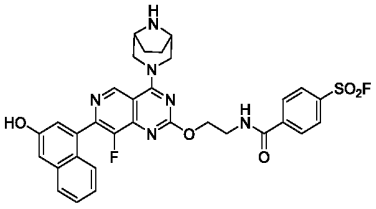
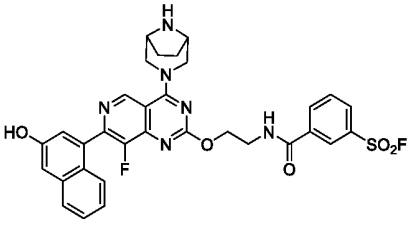
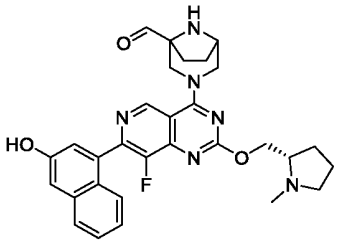
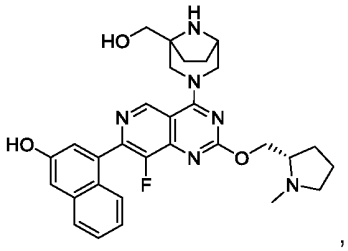
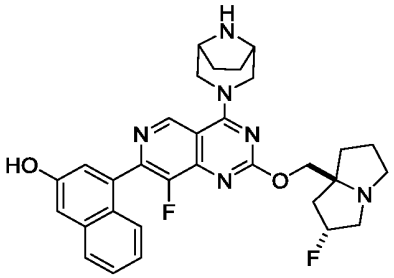
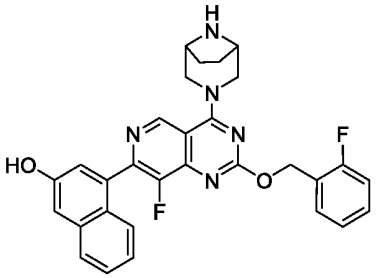
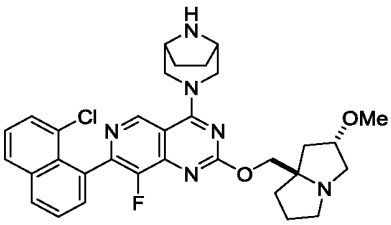
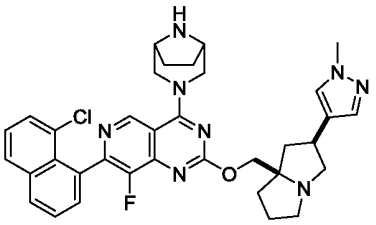
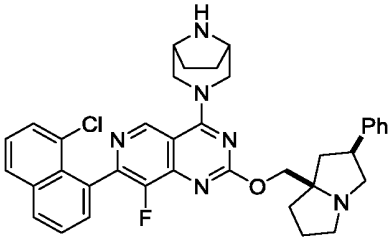
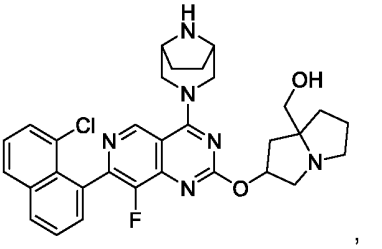
,

,

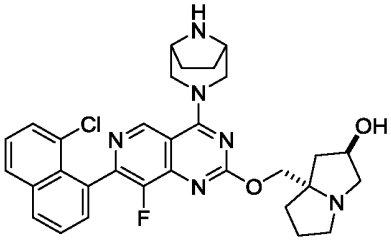
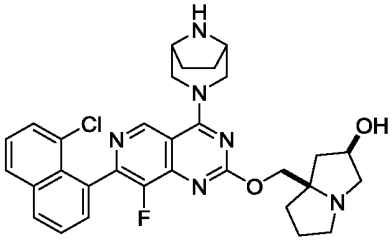
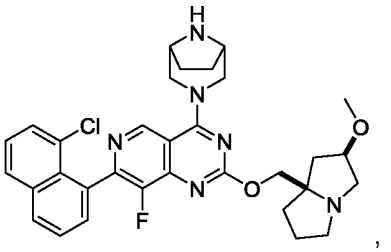
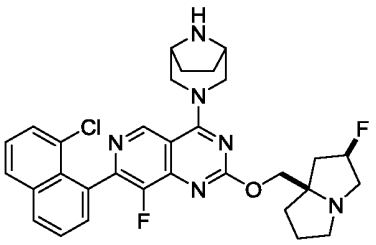
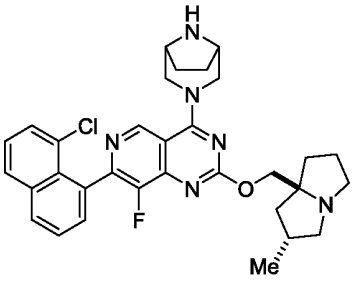
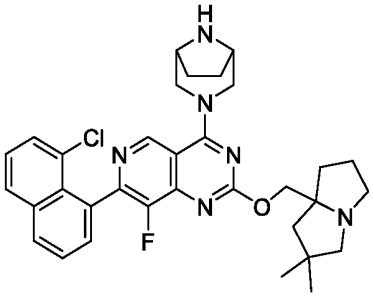
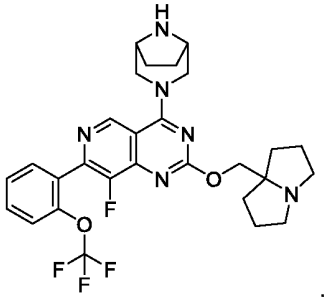
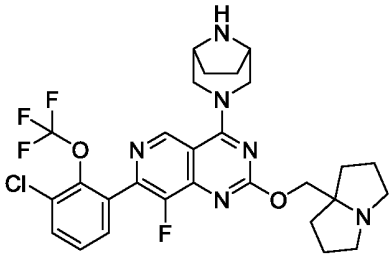
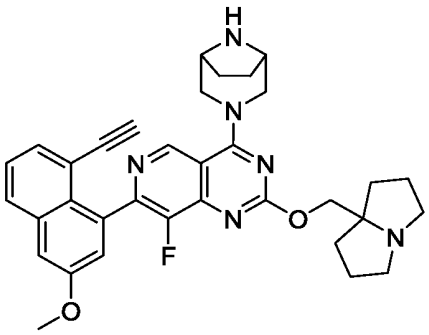
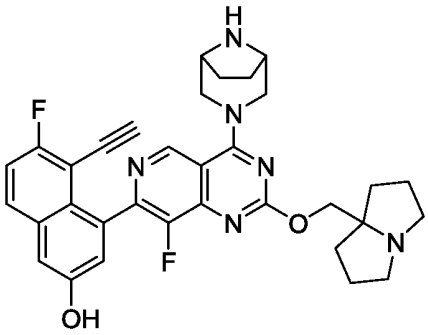
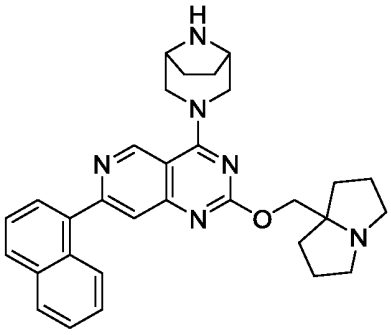

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

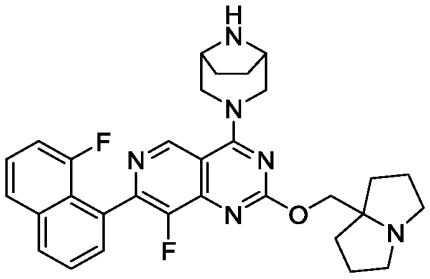
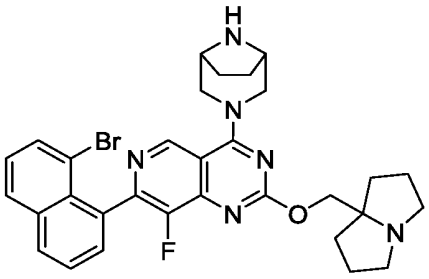
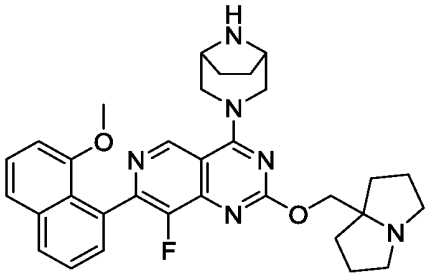
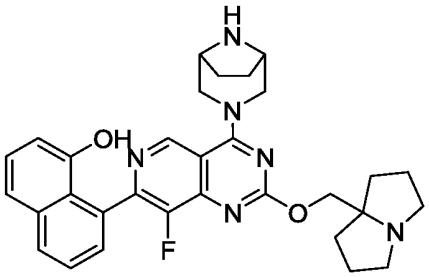
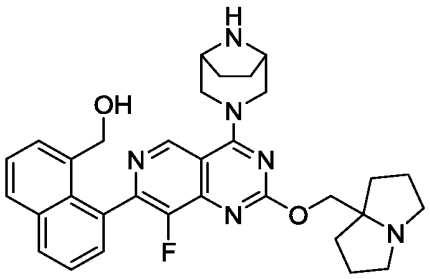
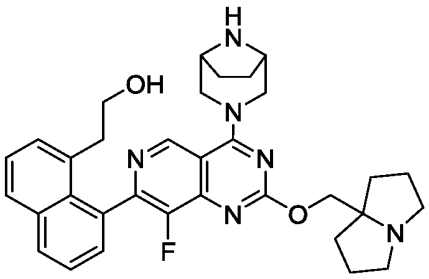
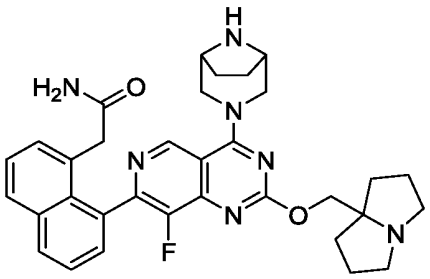
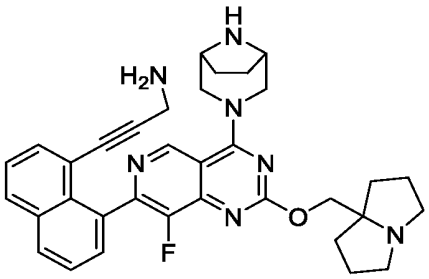
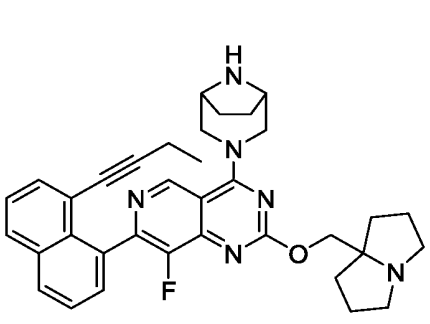
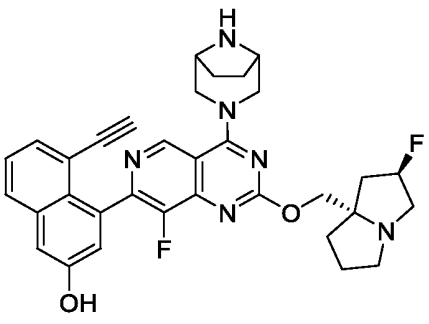
,

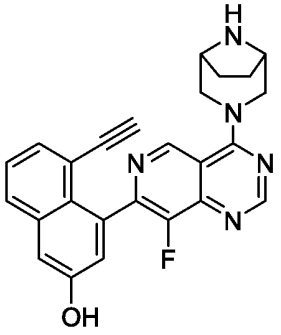
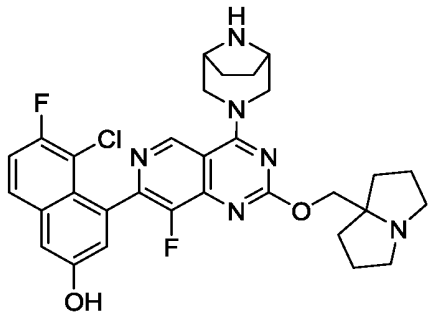
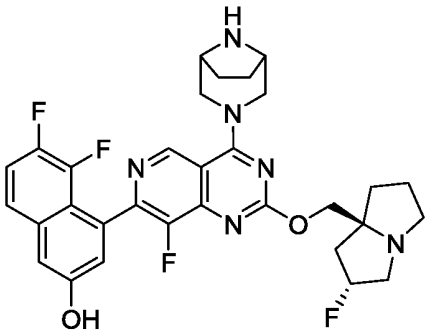
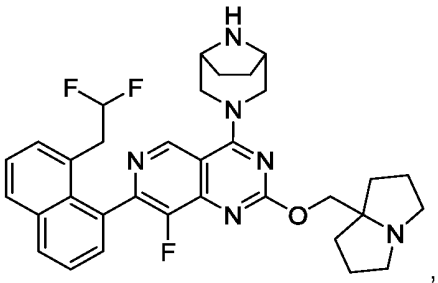
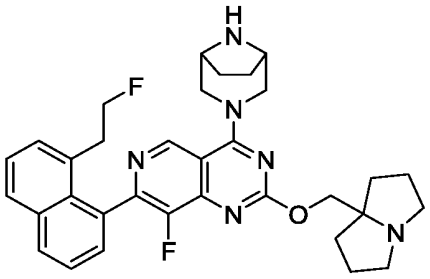
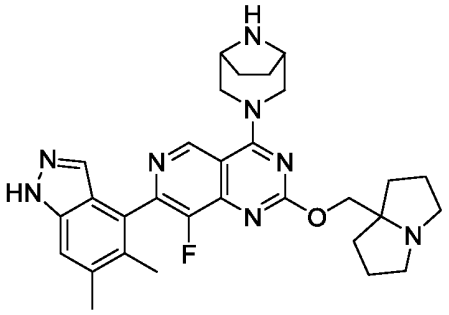
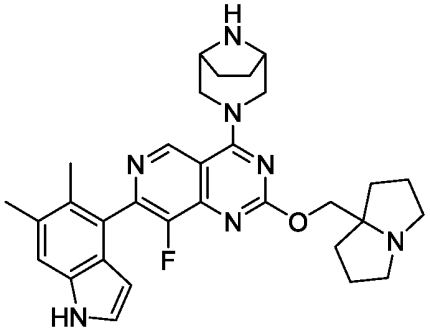
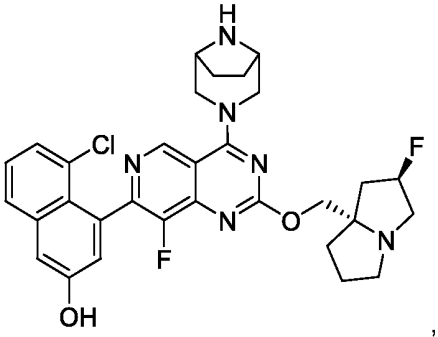
,

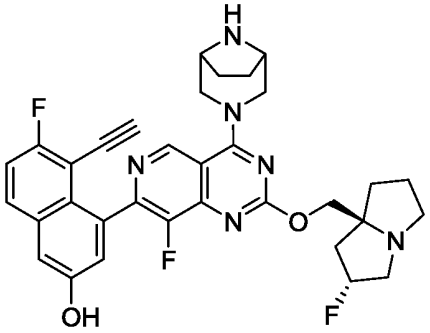
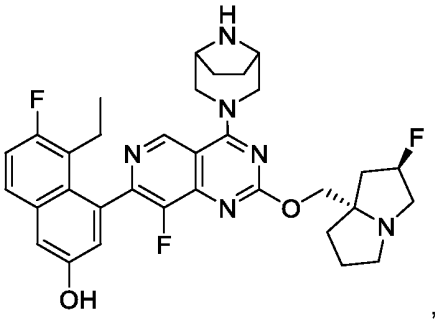
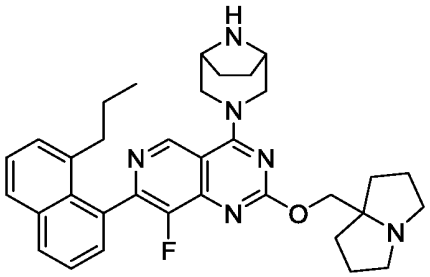
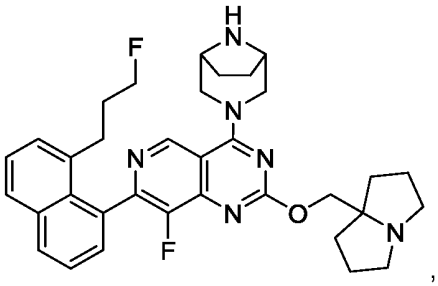
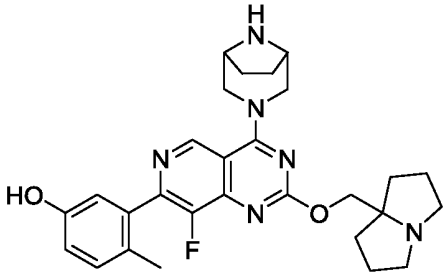
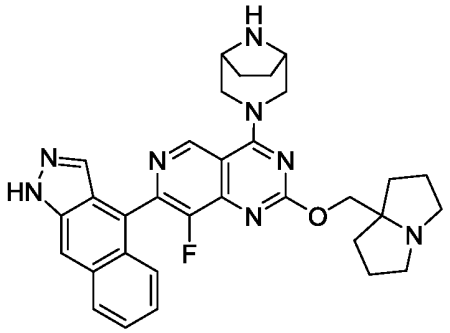
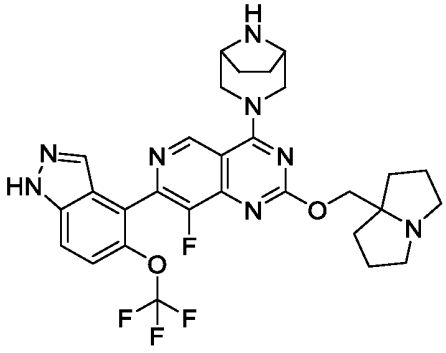
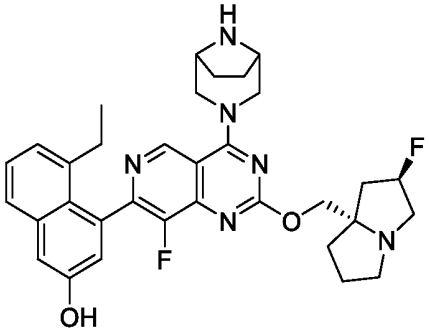
,

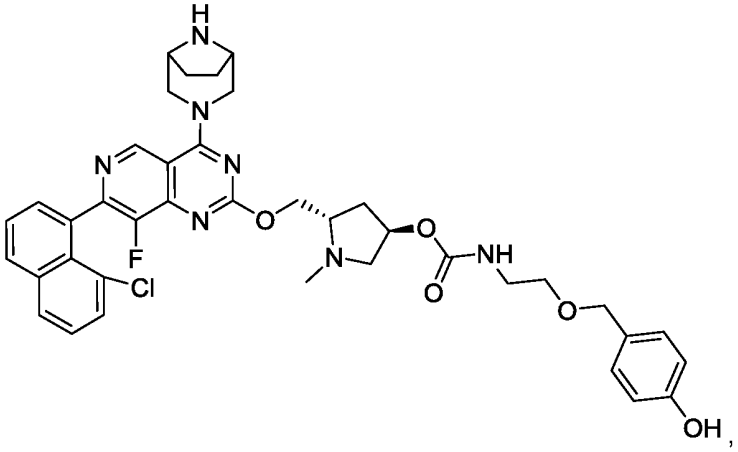

,

,

,

,

,

,

,

,

, ,

,

,

,

,

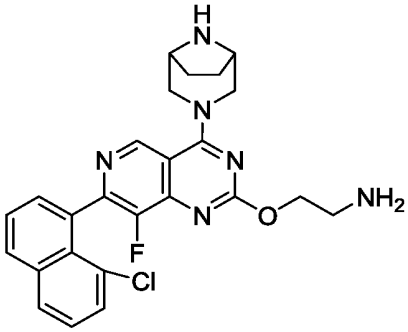

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

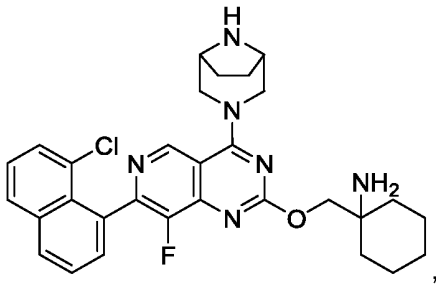

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

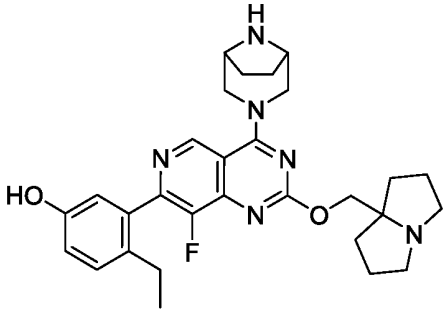

,

,

,

,

,

,

,

,

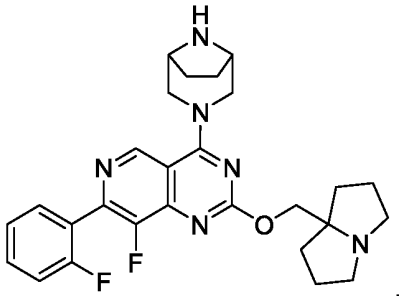

,

,

,

,

,

,

,

,

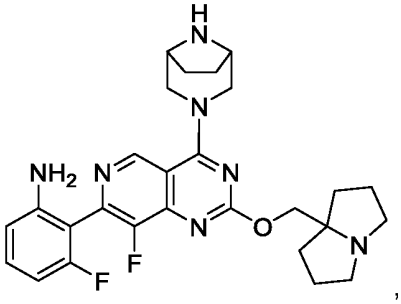


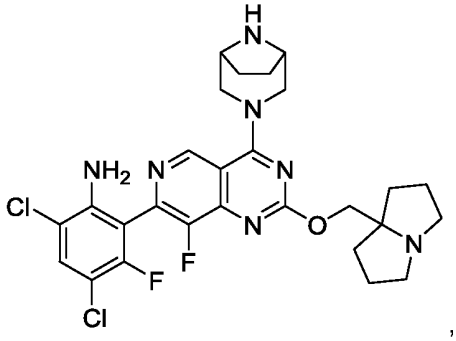


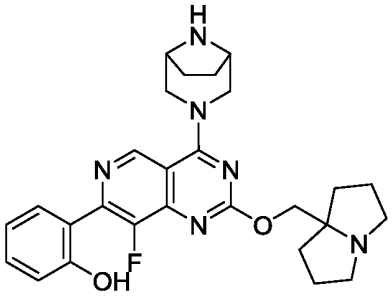
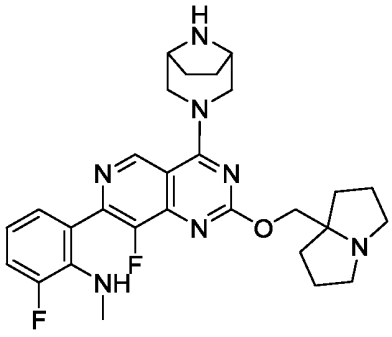
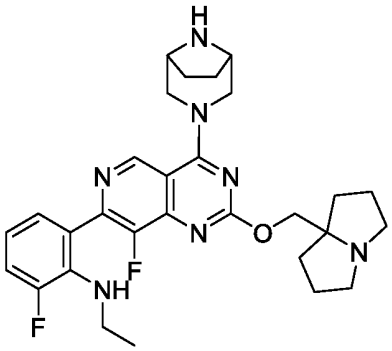
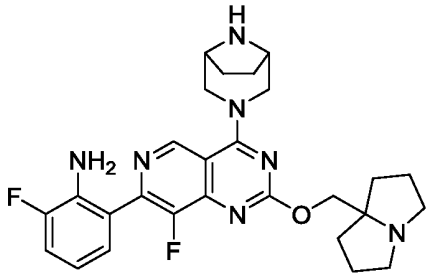
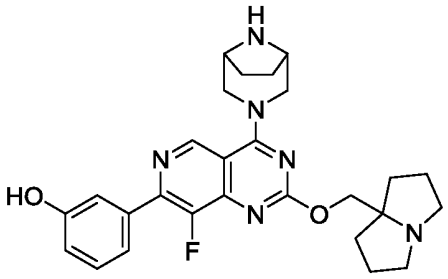
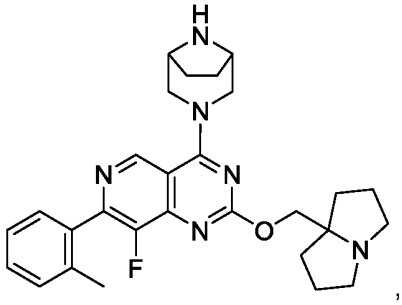
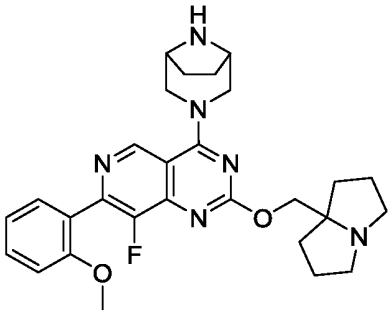
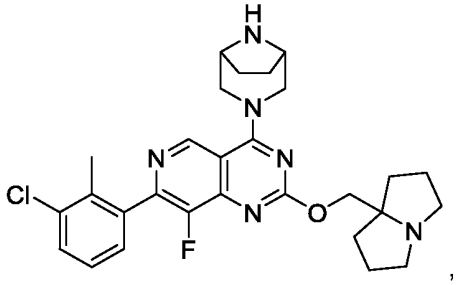






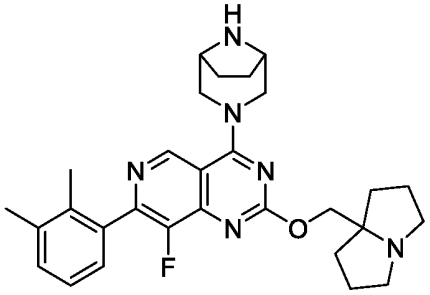
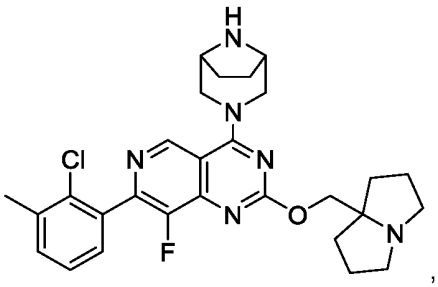
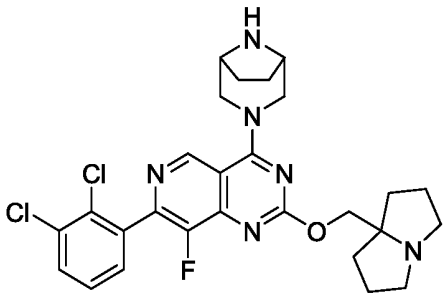
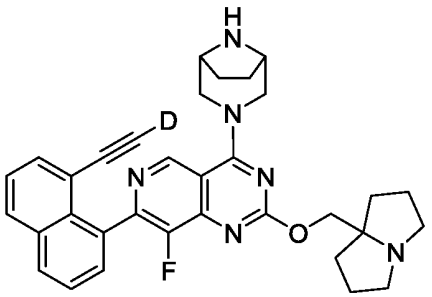
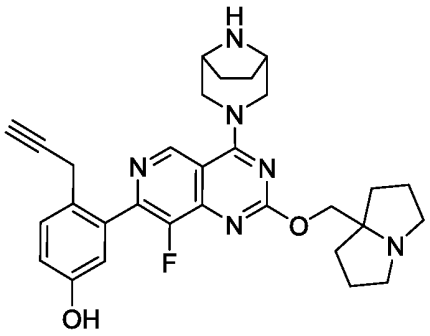
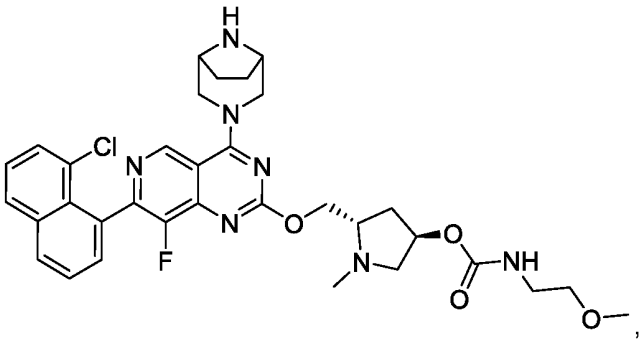
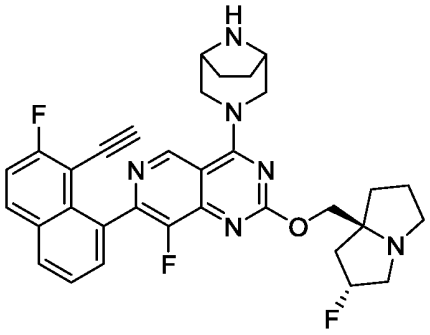
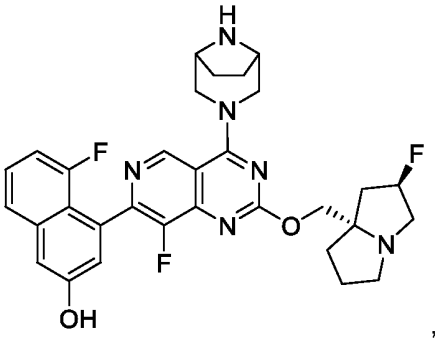


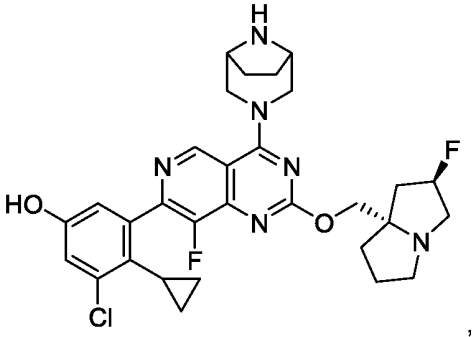
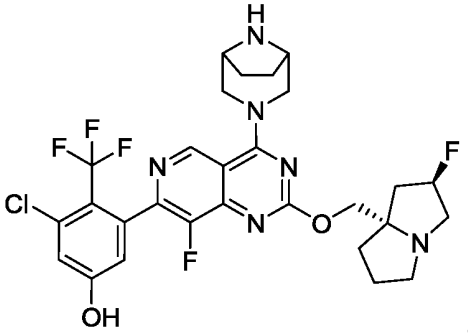
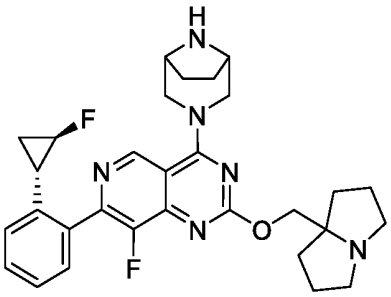
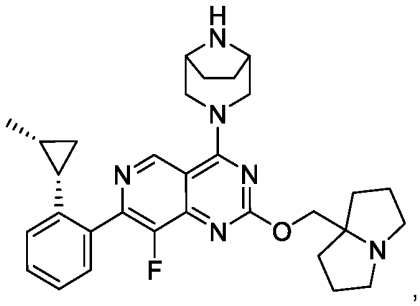
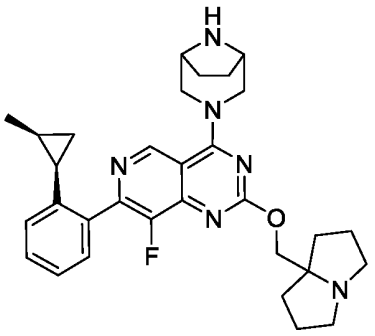
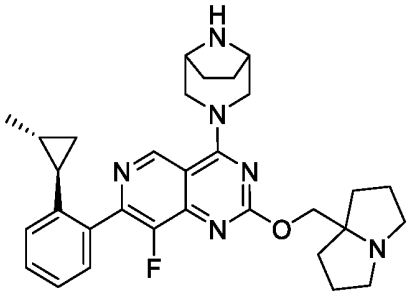
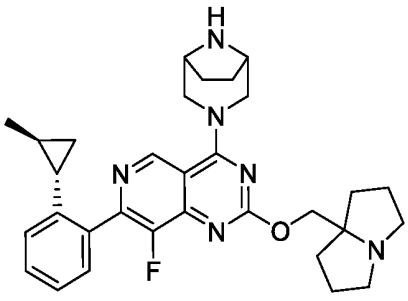
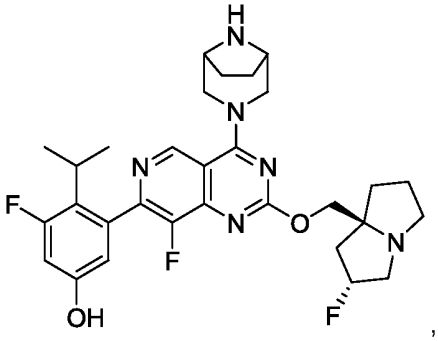


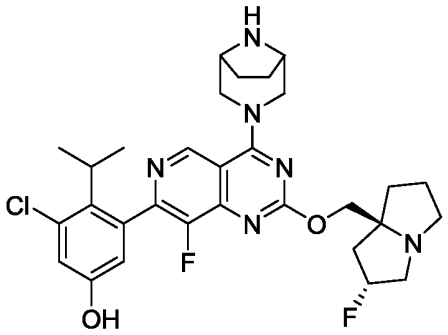
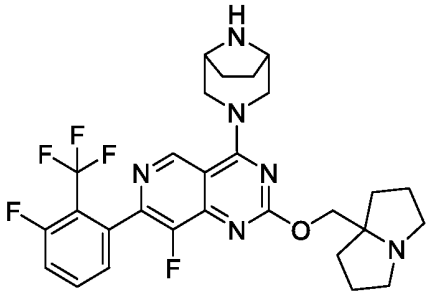
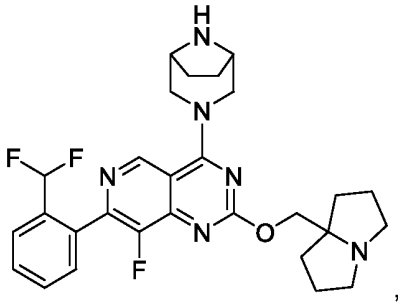
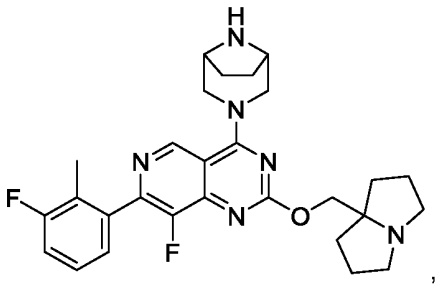
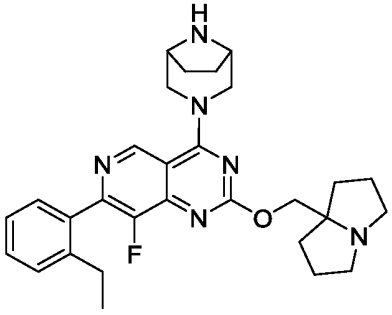
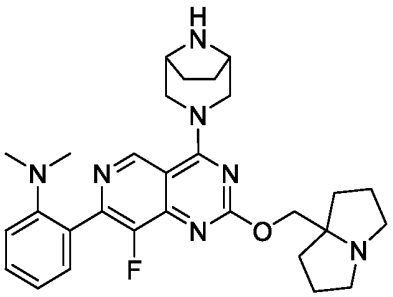
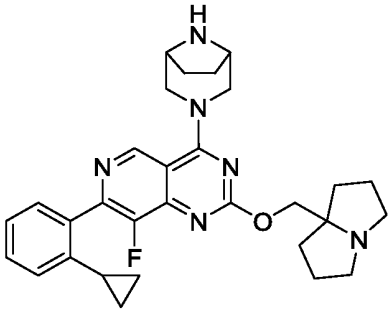
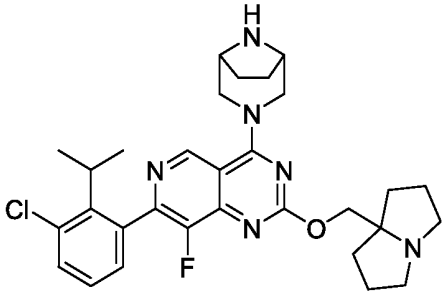
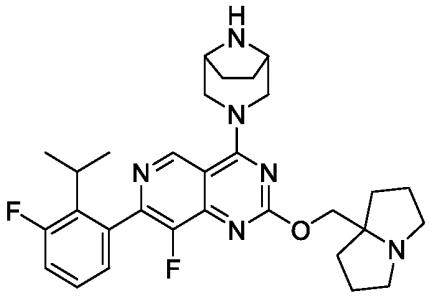
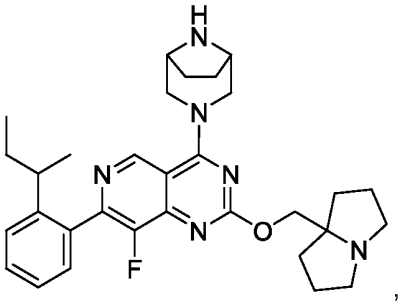

,

,

,

,

,

,

,

,

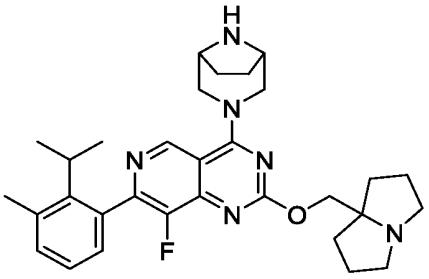
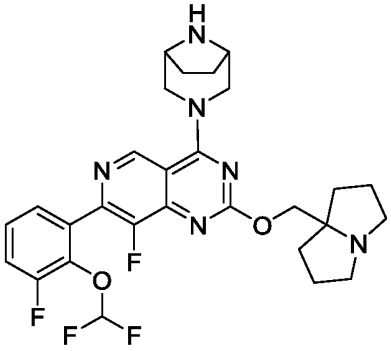
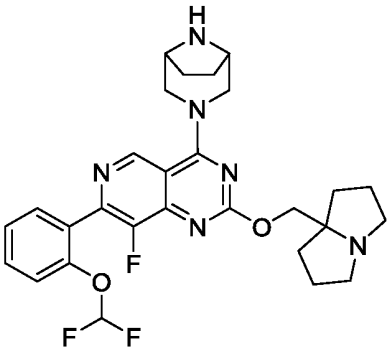
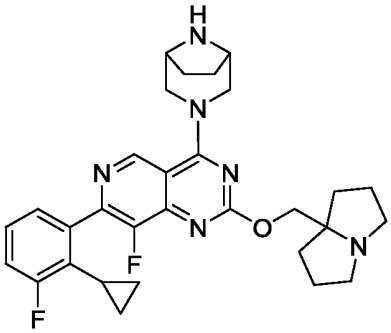
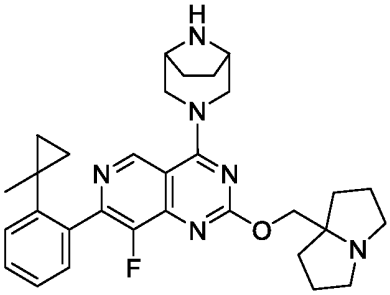
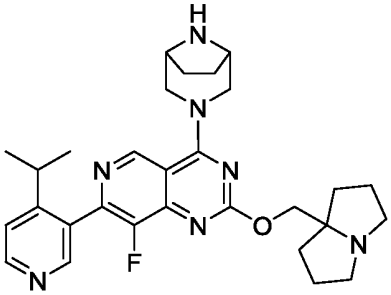
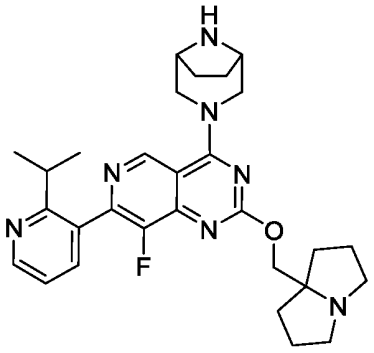
,

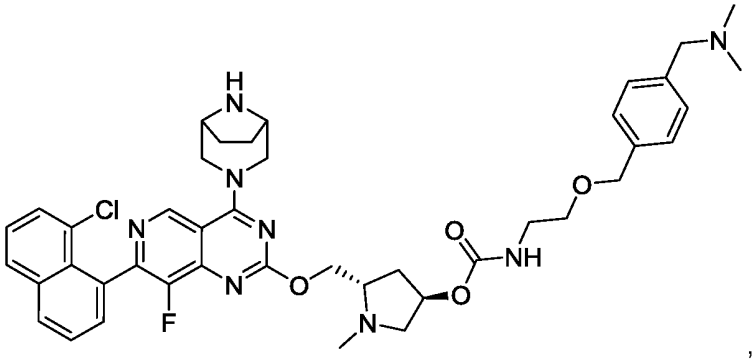
,


,

,

,

,

,

,

,

,

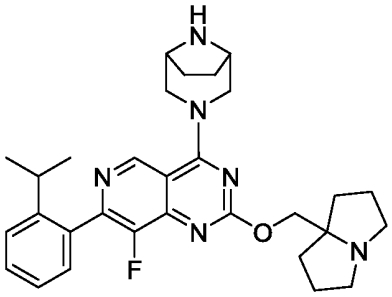

,

,

,

,

,

,

,

.


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

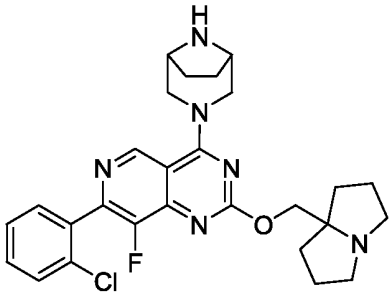

,

,

,

,

,

,

,



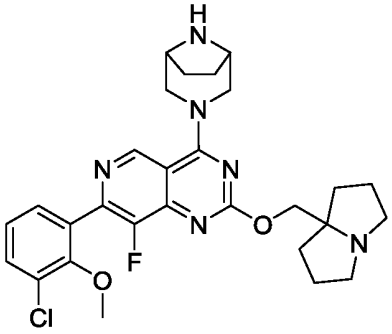
,



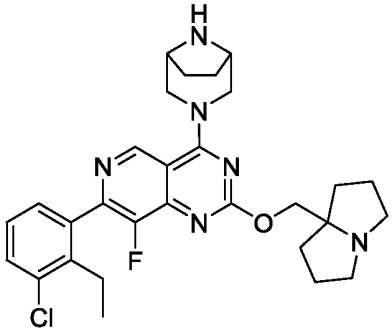
,



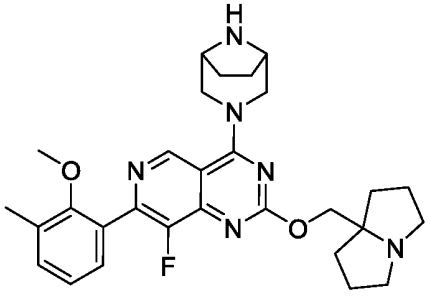
,



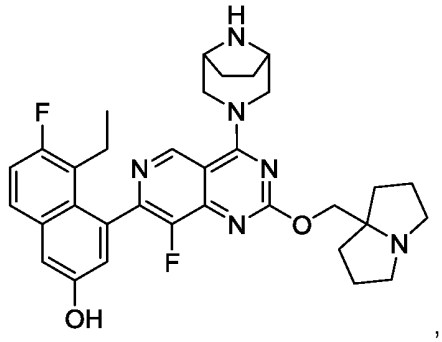
,



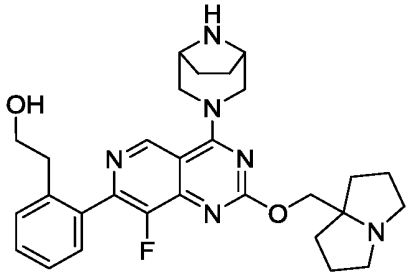
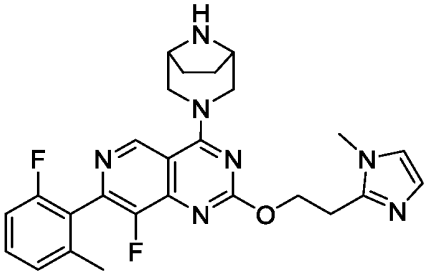
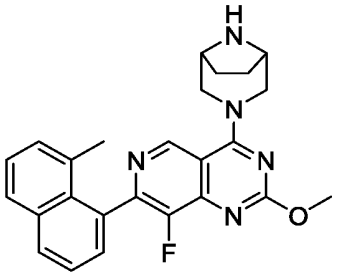
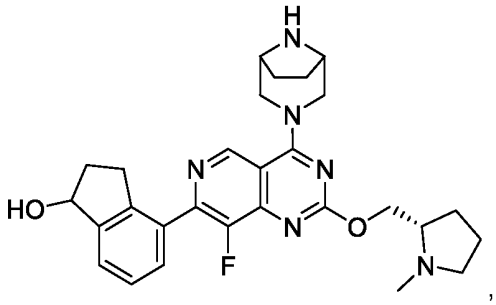
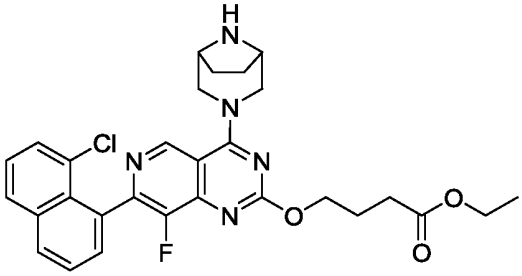
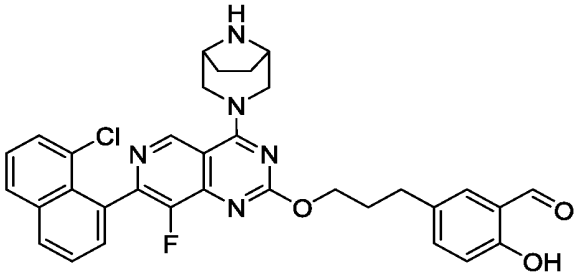
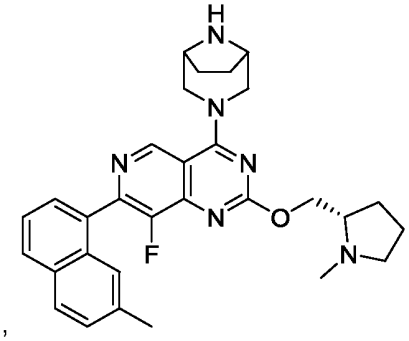
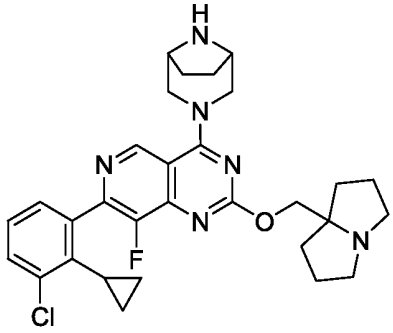
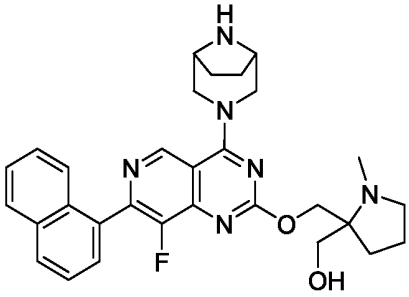
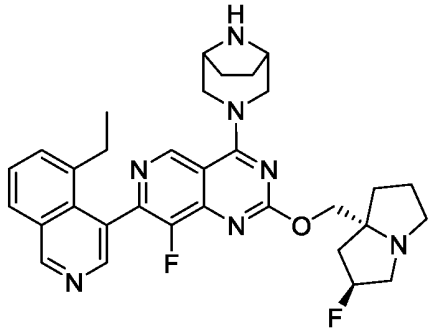
,

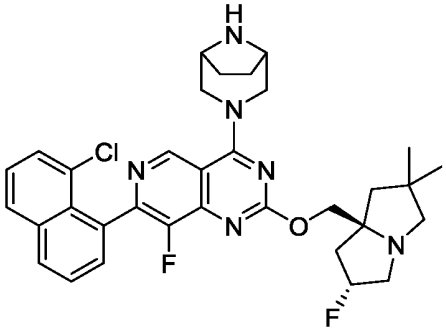
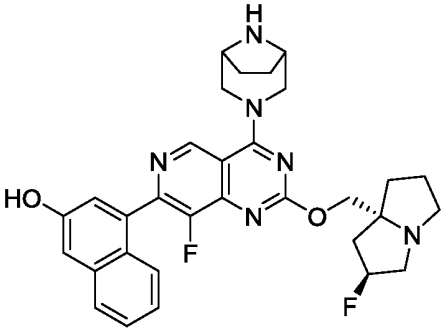
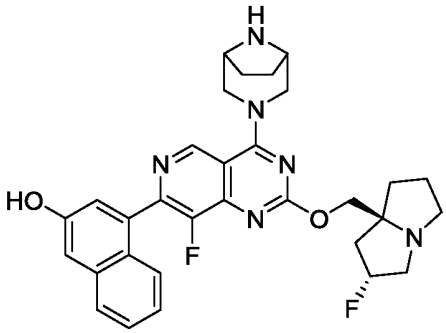
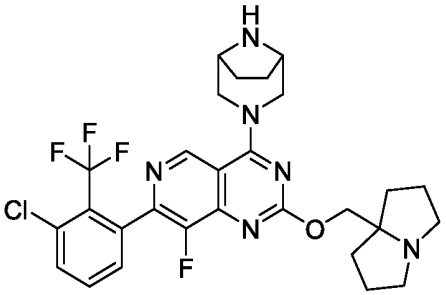
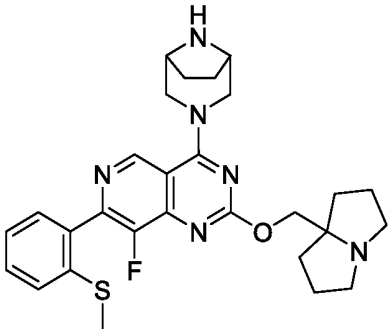
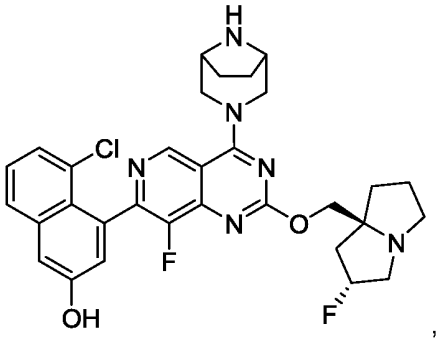
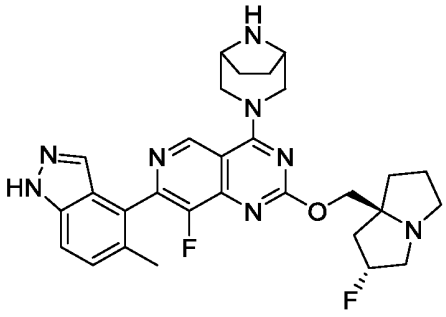
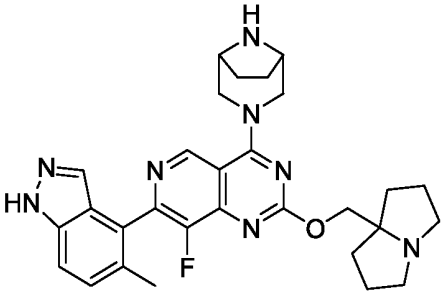


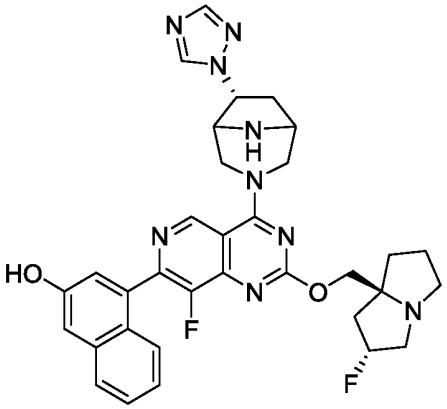
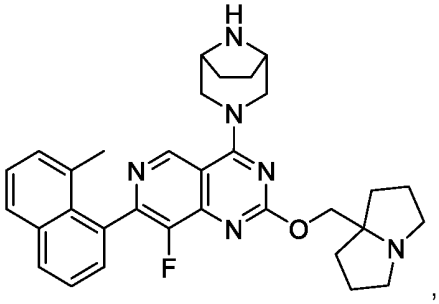
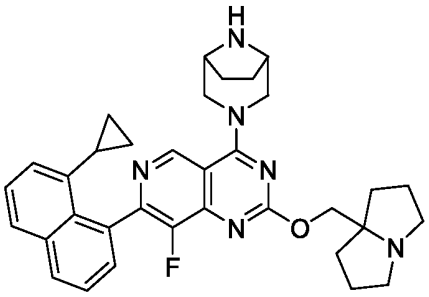
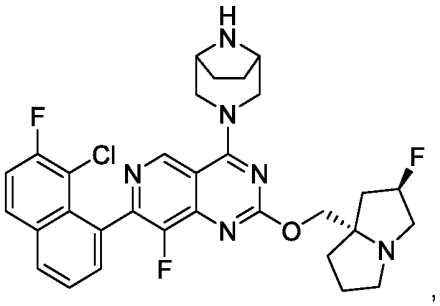
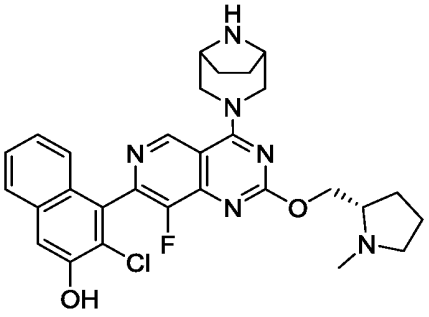
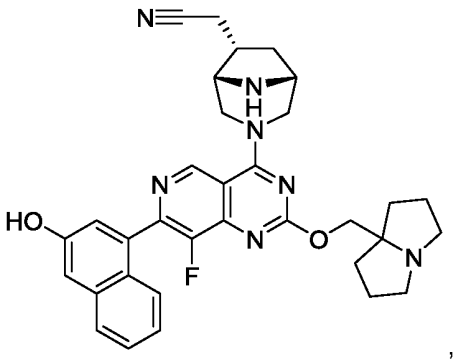
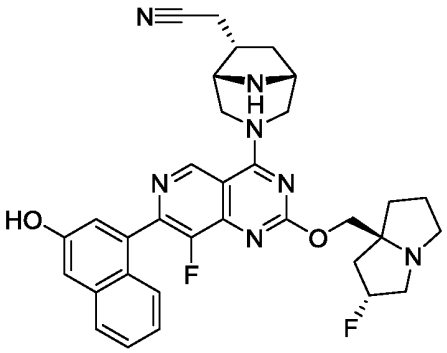
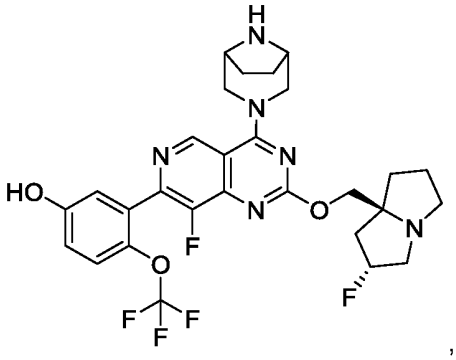
,

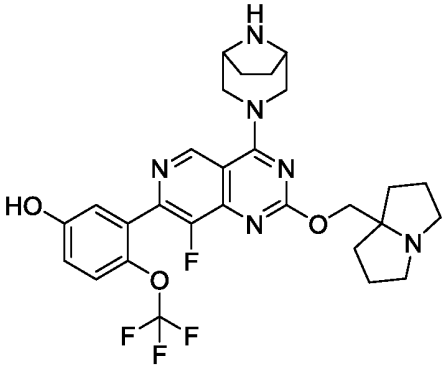
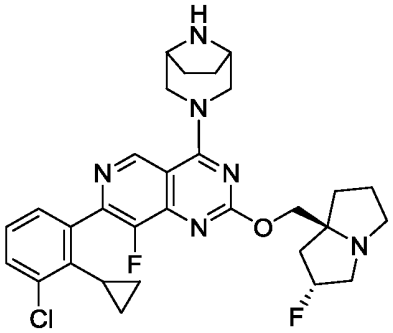
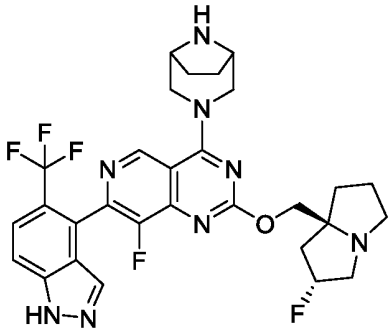
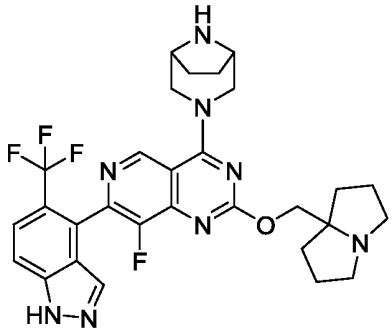
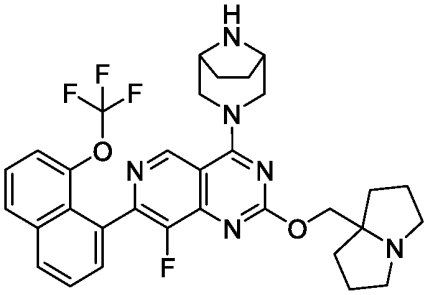
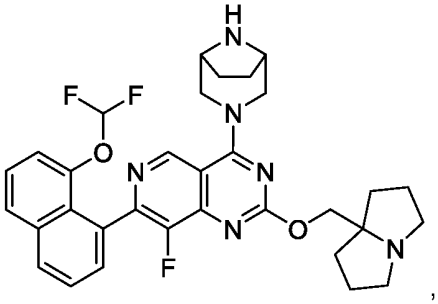
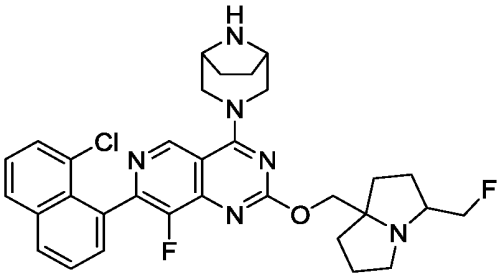
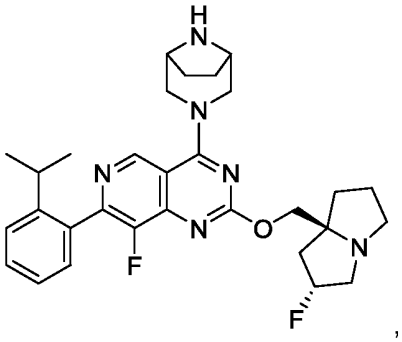


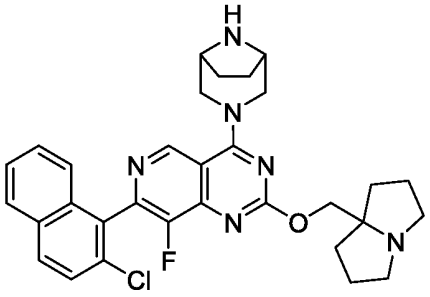
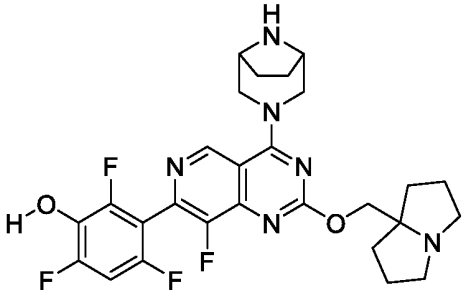
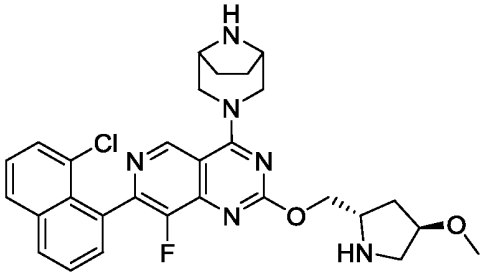
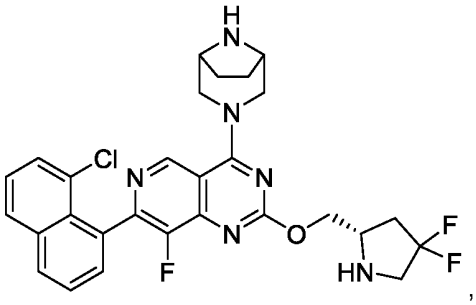
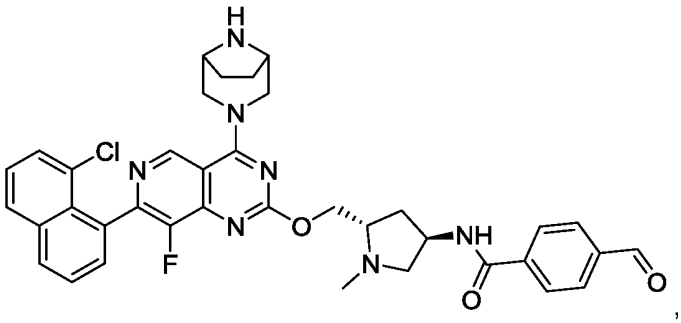
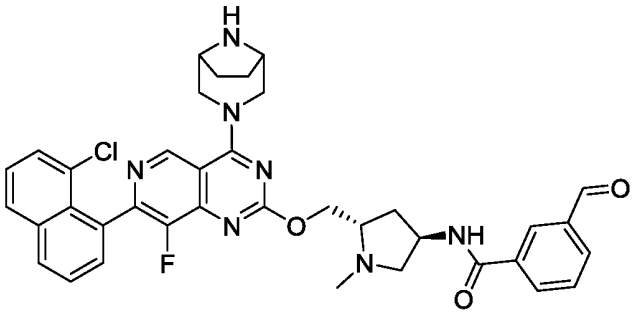
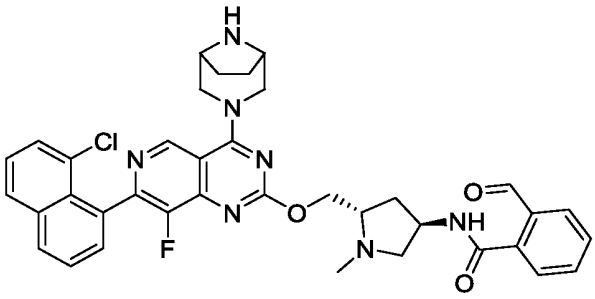
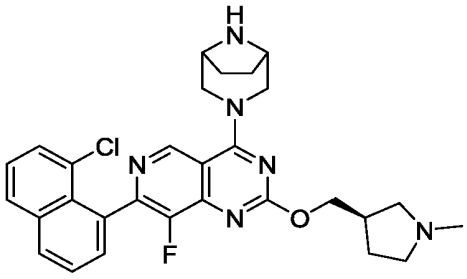
,

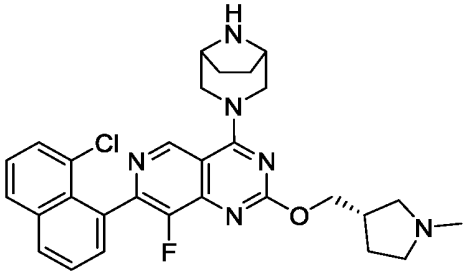
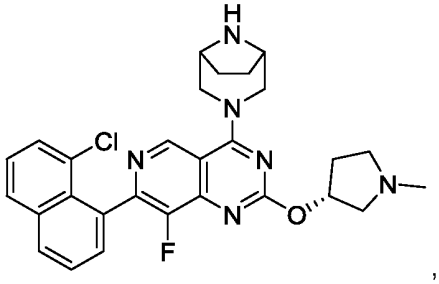
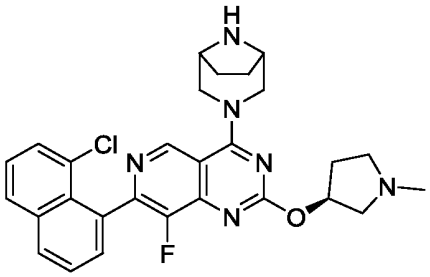
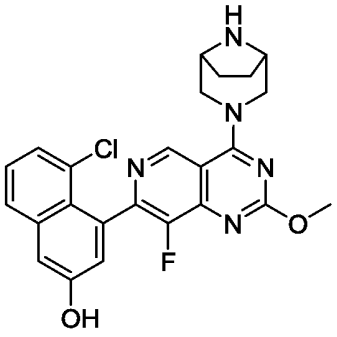
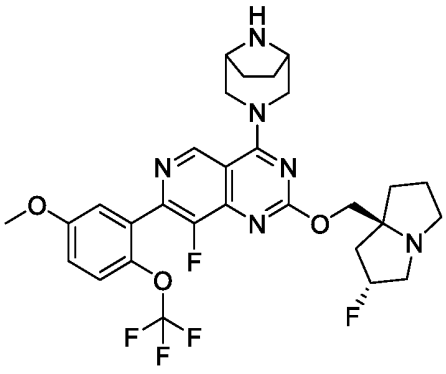
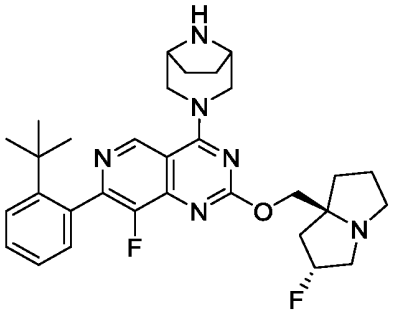
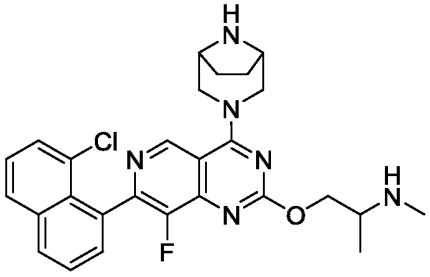
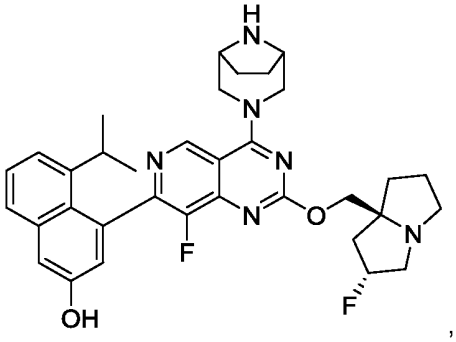

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

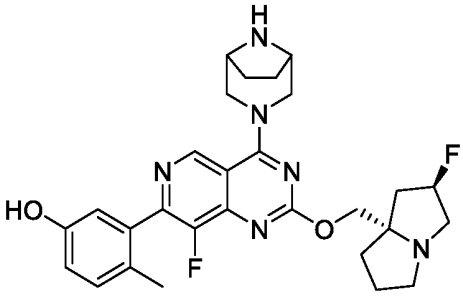
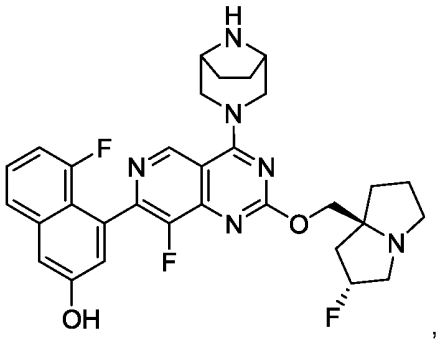
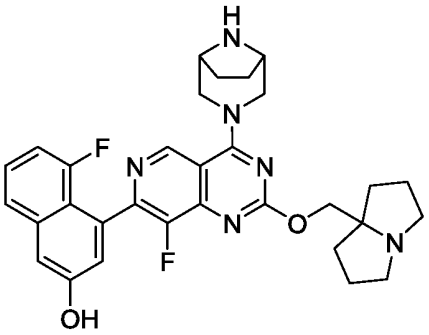
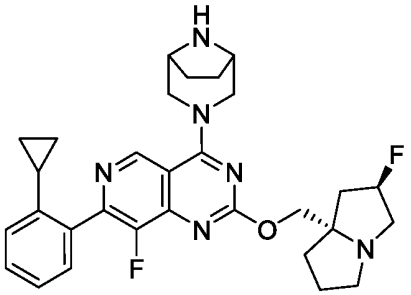
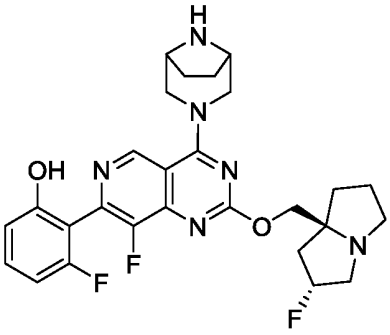
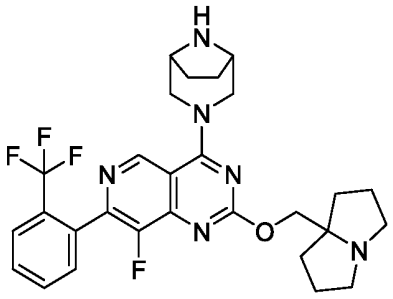
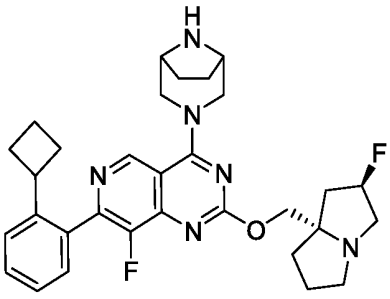
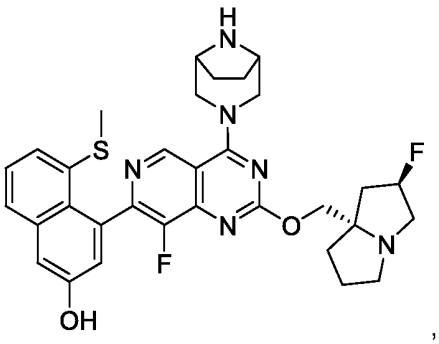

,

,

,

,

,

,

,

,

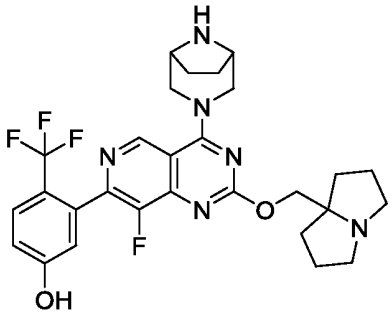
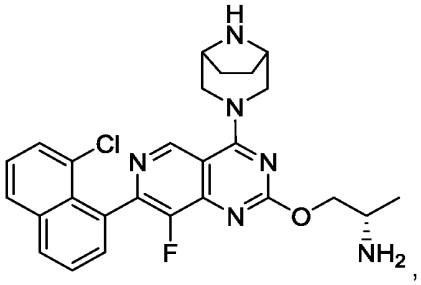
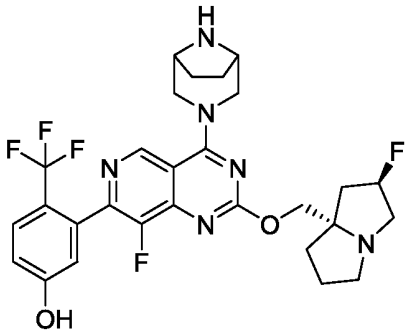
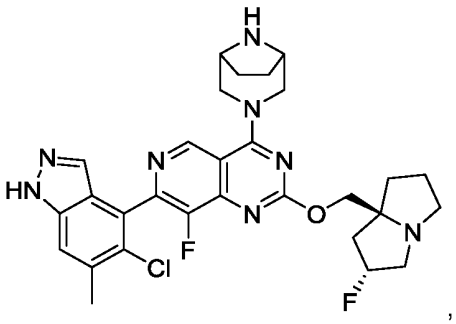
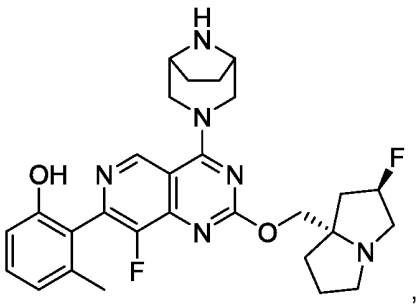
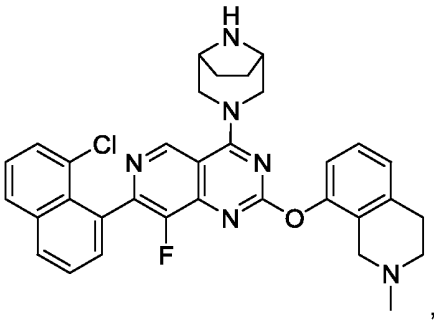
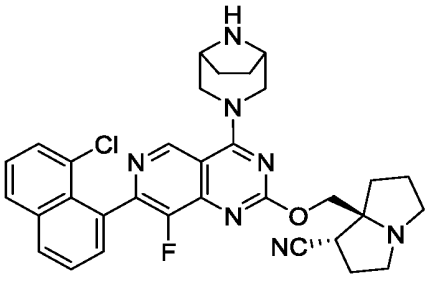
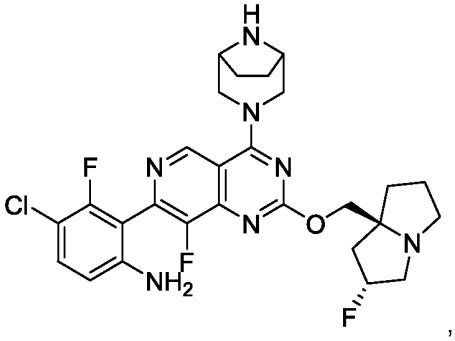

,

,

,

,

,

,

,

,

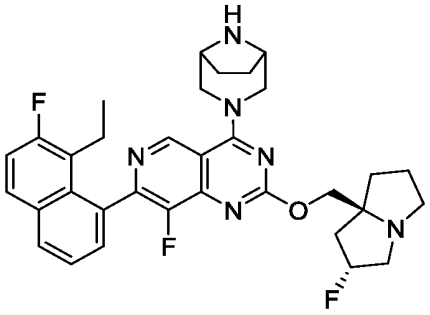
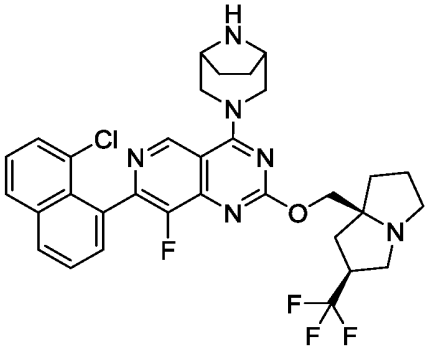
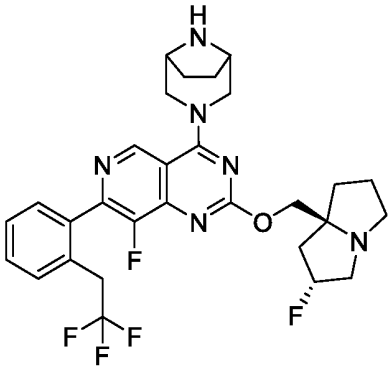
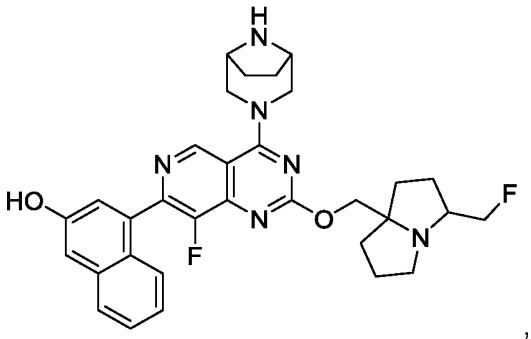
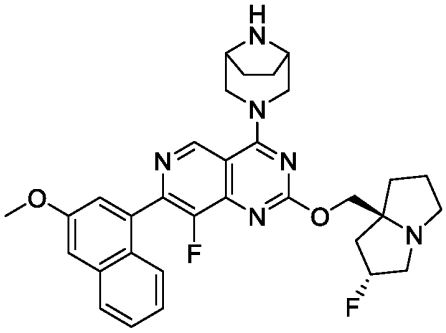
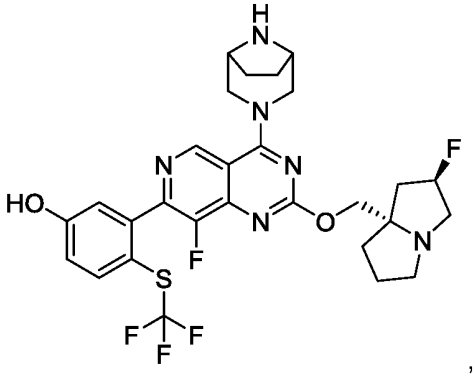
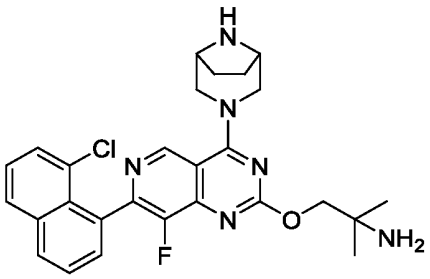
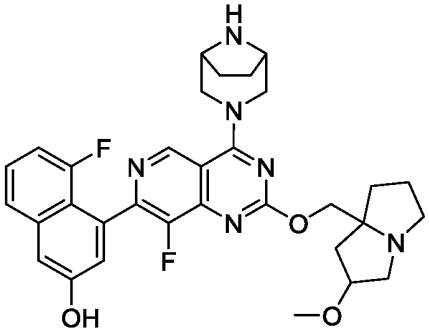

,

,

,

,

,

,

,


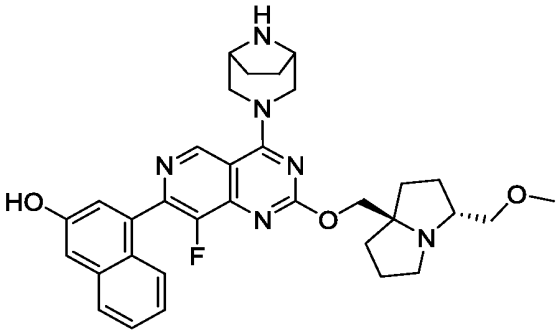
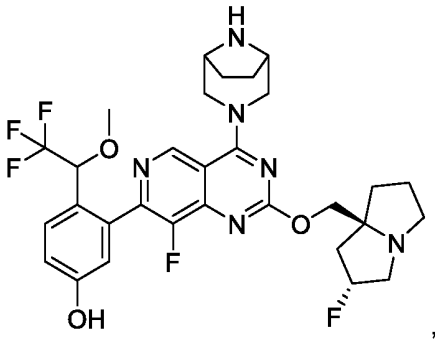
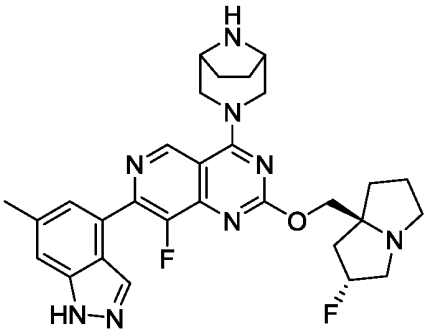
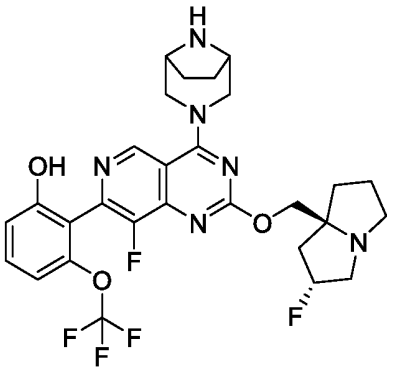
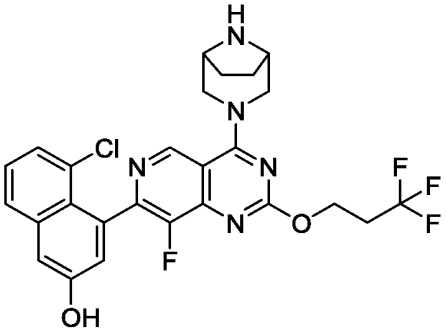
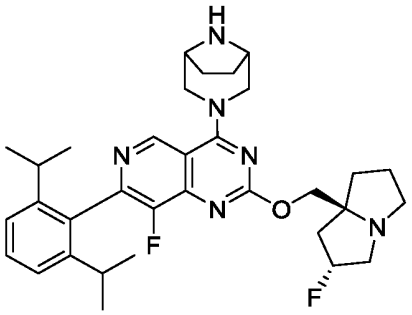
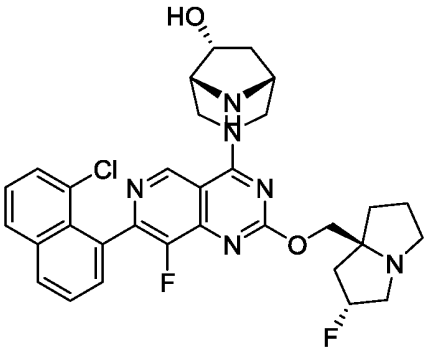

,

,

,

,

,

,

,

,

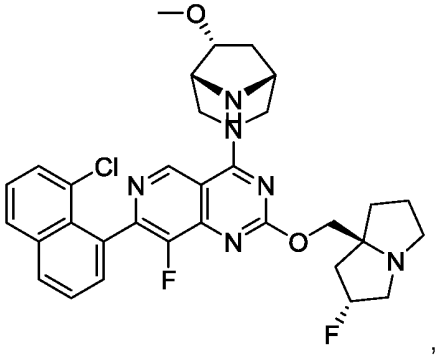
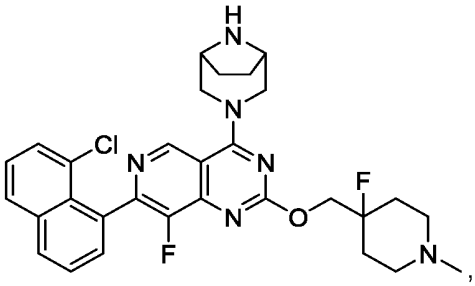
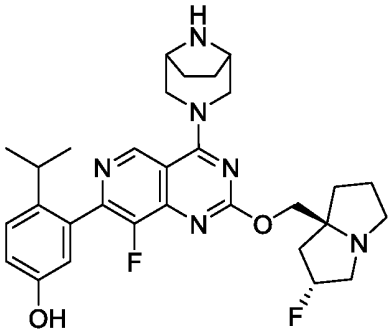
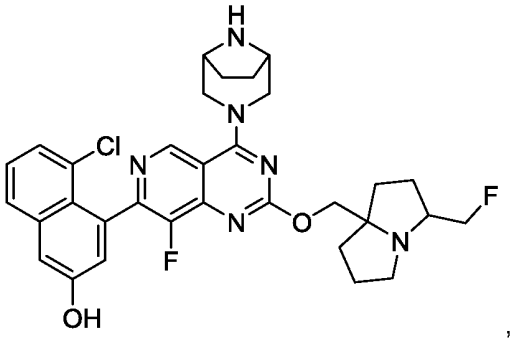
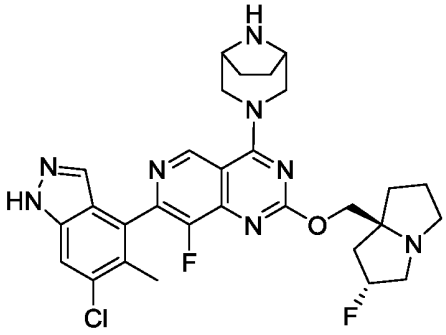
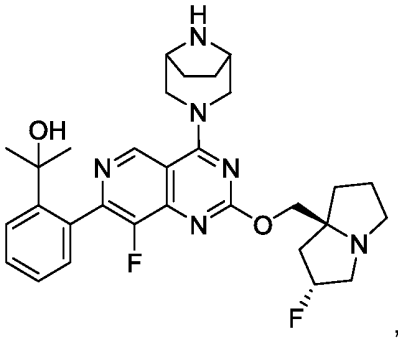
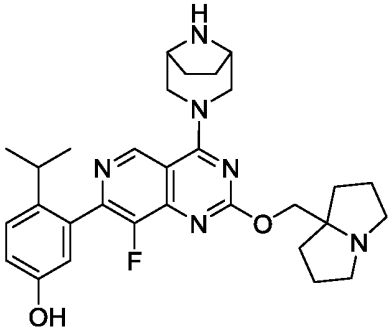
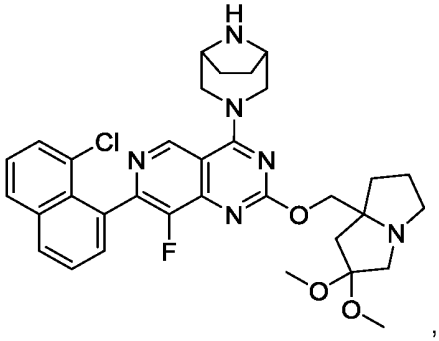

,

,

,

,

,

,

,

,

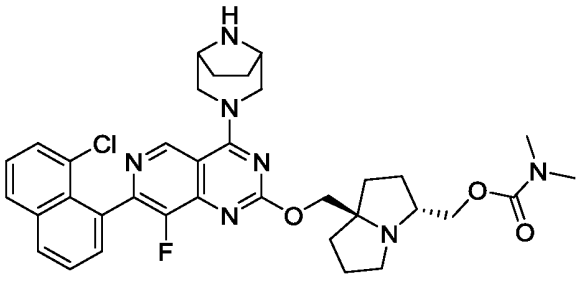
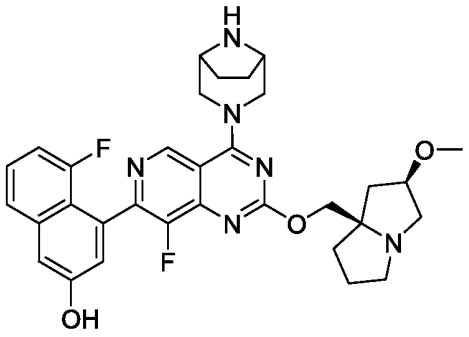
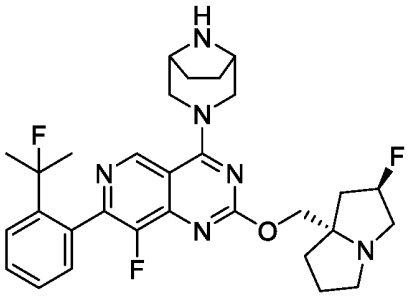
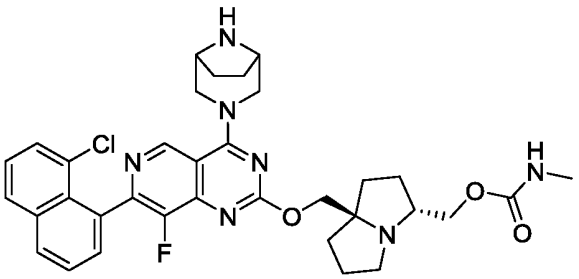
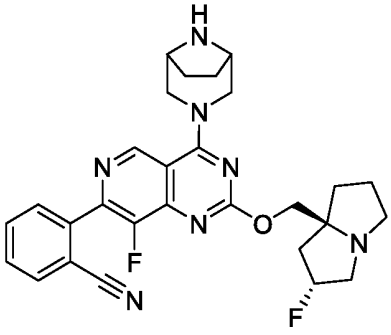
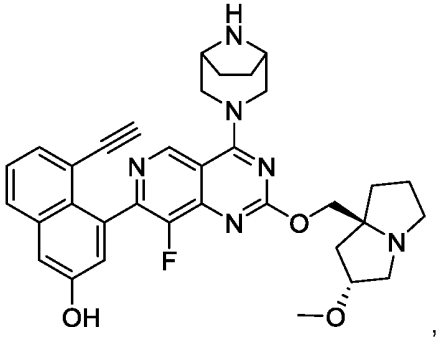
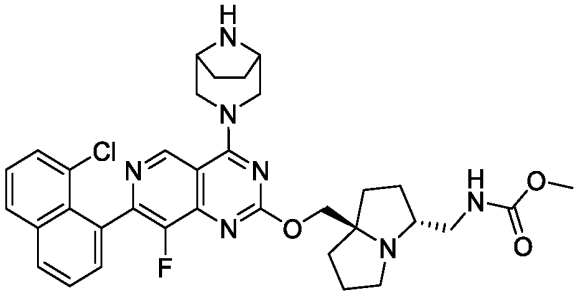
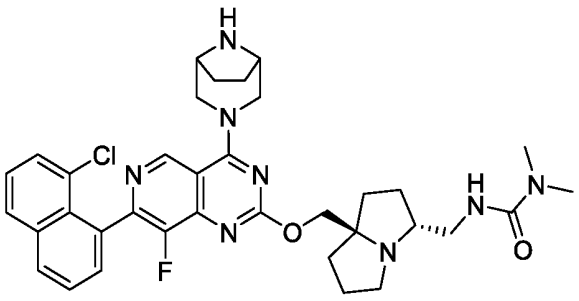

,

,

,

,

,

,

,


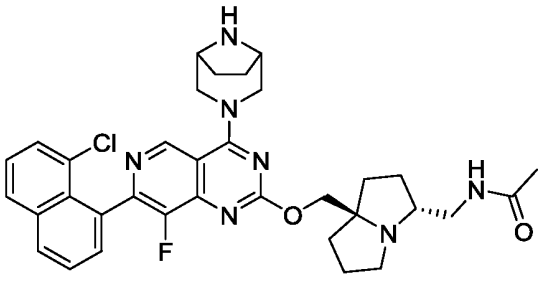
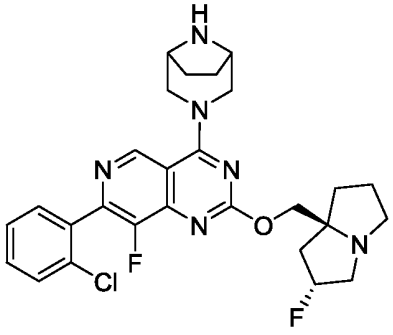
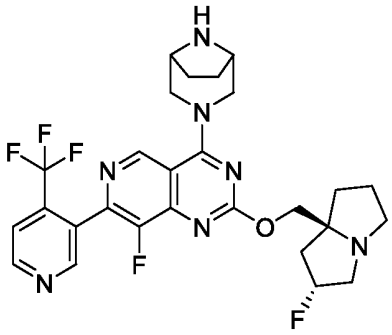

,

,

,

,

,

,

,

,

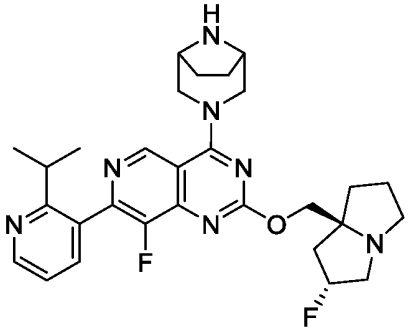
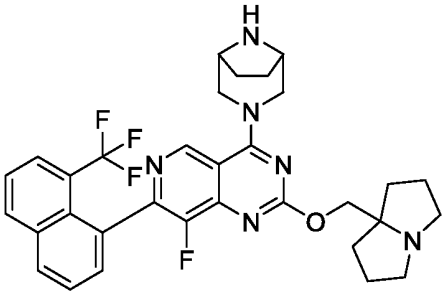
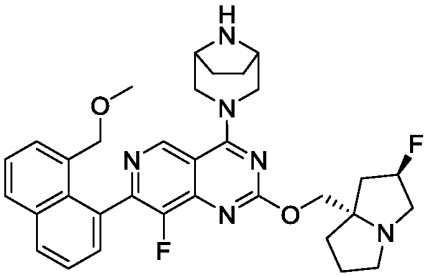
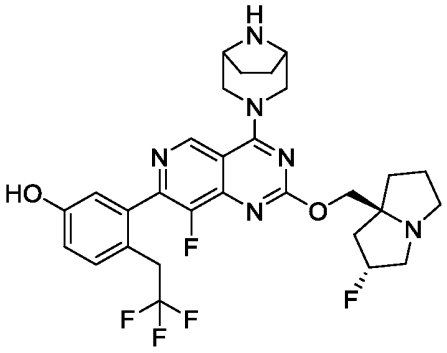
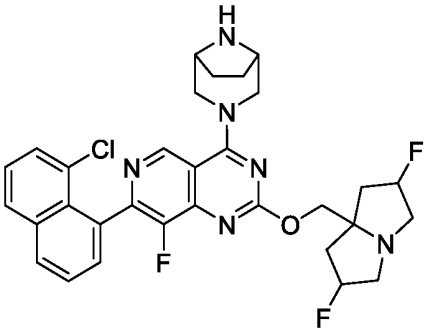
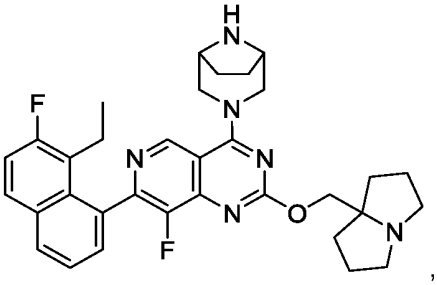
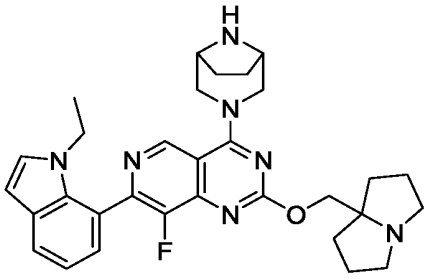
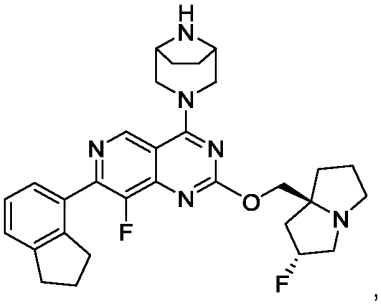

,

,

,

,

,

,

,

,

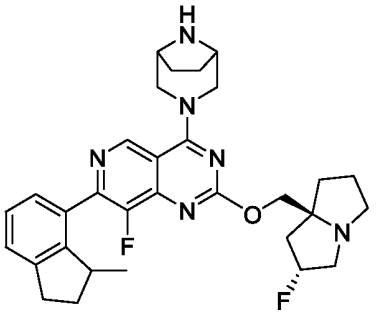
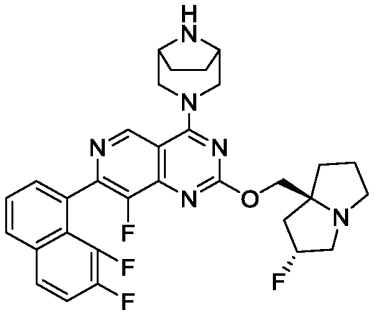
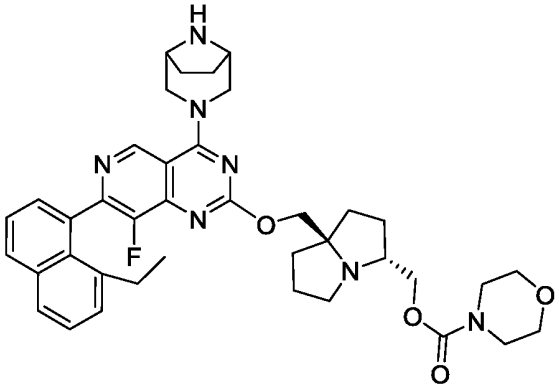
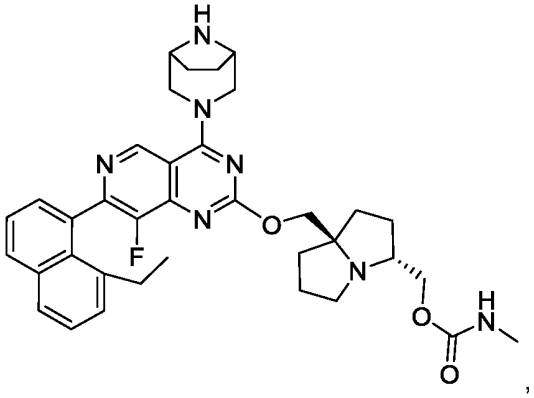
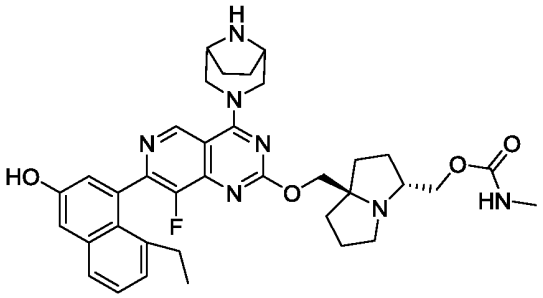
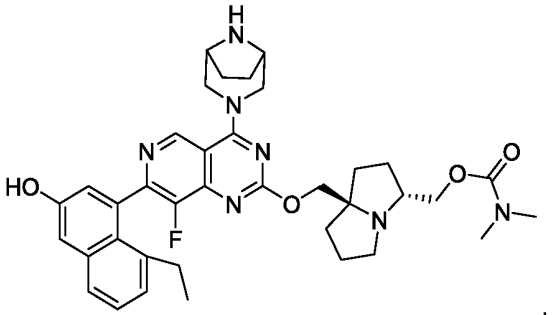
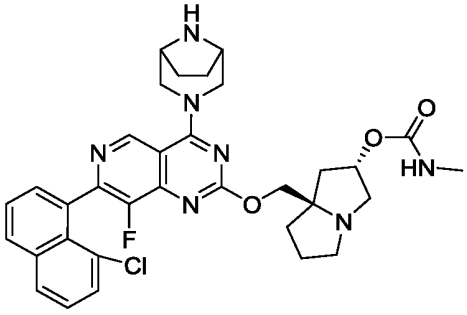
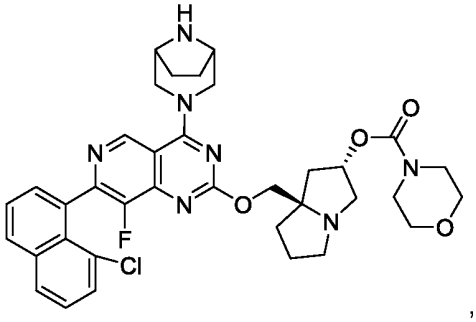








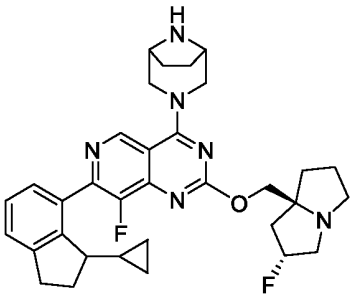
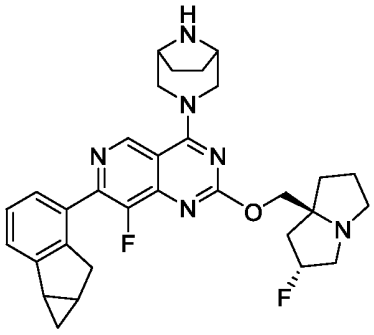
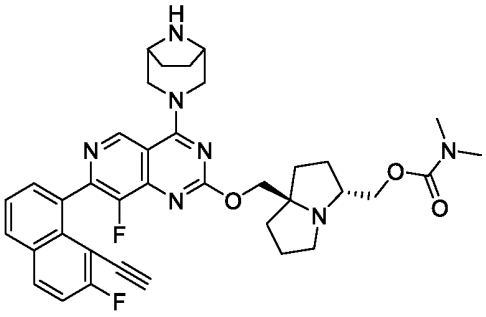
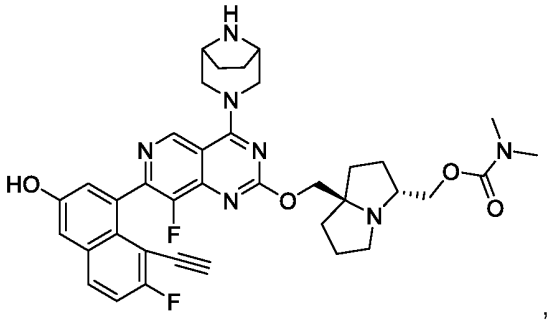
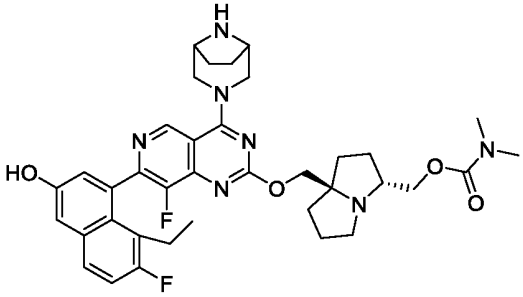
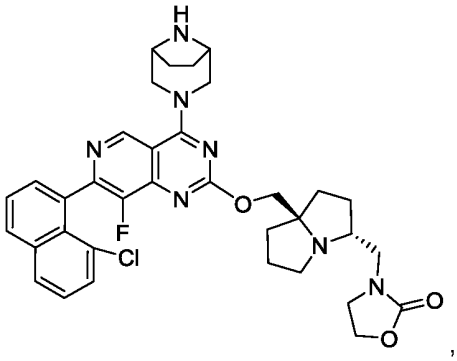
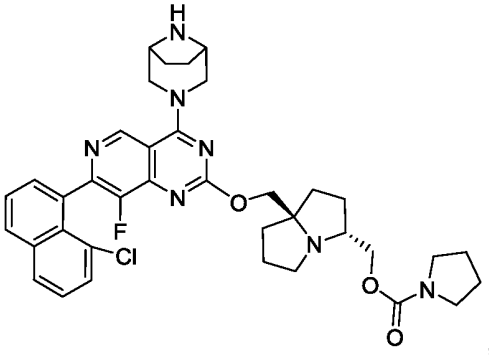
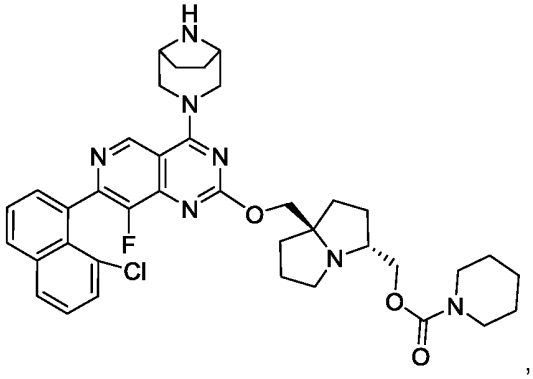

,

,

,

,

,

,

,

,

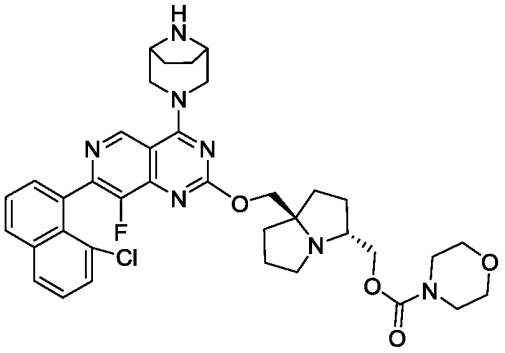
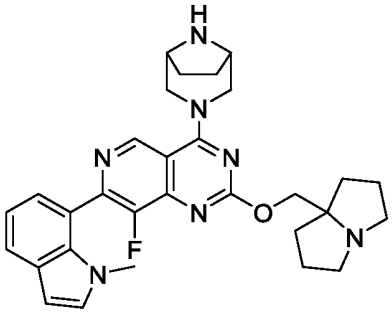
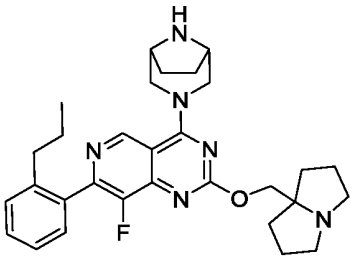
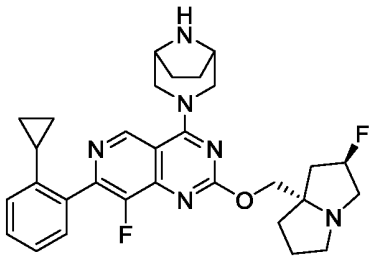
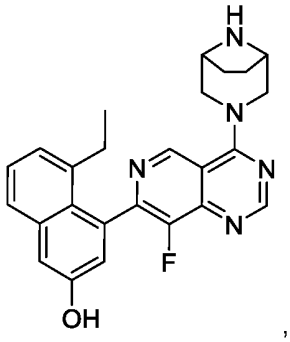
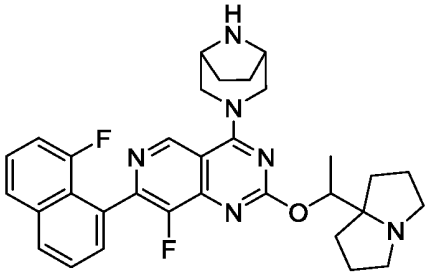
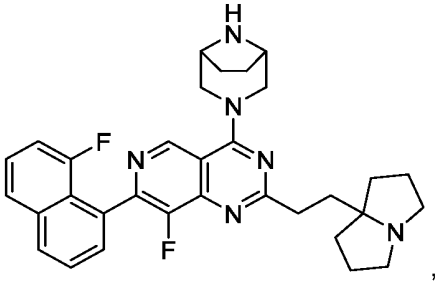
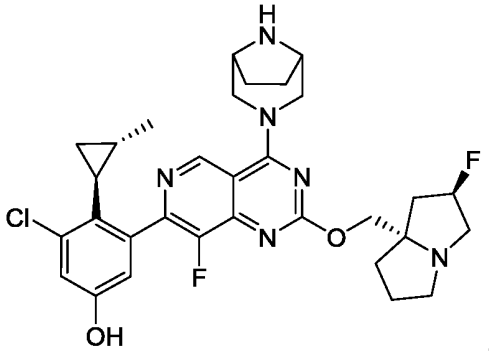
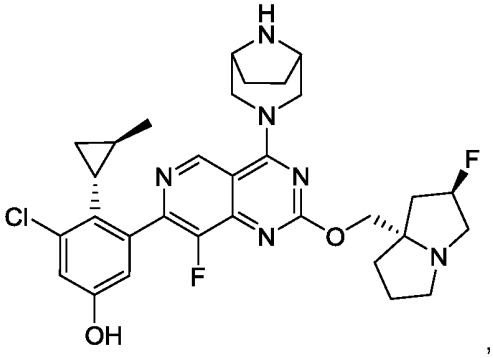

,

,

,

,

,

,

,

,

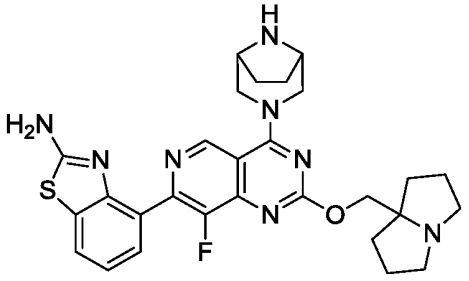
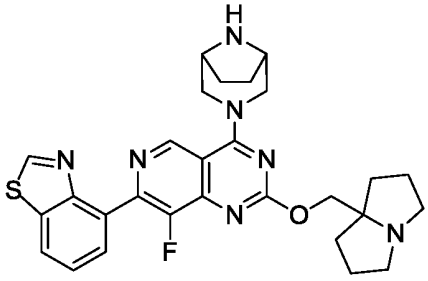
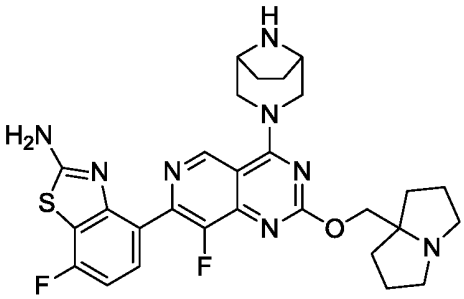
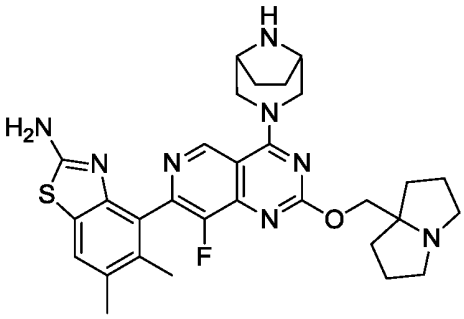
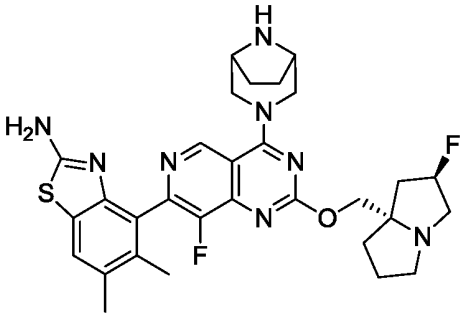
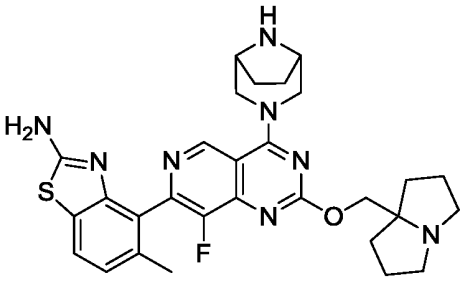

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

или


и их фармацевтически приемлемых солей.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

47. Способ ингибирования активности G12D KRas в клетке, включающий приведение в контакт клетки, в которой необходимо ингибирование активности G12D KRas, с эффективным количеством соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

48. Способ ингибирования активности G12D KRas в клетке, включающий приведение в контакт клетки, в которой необходимо ингибирование активности G12D KRas, с фармацевтической композицией по п. 46.

49. Способ лечения рака, связанного с G12D KRas, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

50. Способ лечения рака, связанного с G12D KRas, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по п. 46.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения составляет от примерно 0,01 до 100 мг/кг в сутки.

52. Способ по п. 50, отличающийся тем, что рак, связанный с G12D KRas, выбран из группы, состоящей из заболеваний сердца: саркомы (ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легких: бронхогенной карциномы (плоскоклеточной, недифференцированной мелкоклеточной, недифференцированной крупноклеточной, аденокарциномы), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечных заболеваний: пищевода (плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, лейомиосаркомы, лимфомы), желудка (карциномы, лимфомы, лейомиосаркомы), поджелудочной железы (протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, карциноидных опухолей, випомы), тонкого кишечника (аденокарциномы, лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, лейомиомы, гемангиомы, липомы, нейрофибромы, фибромы), толстого кишечника (аденокарциномы, тубулярной аденомы, ворсинчатой аденомы, гамартомы, лейомиомы); заболеваний мочеполовой системы: почек (аденокарциномы, опухоли Вильмса (нефробластомы), лимфомы, лейкоза), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточной карциномы, транзиторно-клеточной карциномы, аденокарциномы), предстательной железы (аденокарциномы, саркомы), семенников (семиномы, тератомы, эмбриональной карциномы, тератокарциномы, хориокарциномы, саркомы, интерстициально-клеточной

карциномы, фибромы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, липомы); печени: гепатомы (гепатоцеллюлярной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы, гемангиомы; желчных путей: карциномы желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; костей: остеогеной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикуло-клеточной саркомы), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной хордомы, остеохронфромы (костно-хрящевых экзостозов), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеоидной остеомы и гигантоклеточных опухолей; нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остоза), мозговых оболочек (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), головного мозга (астроцитомы, медулобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), нейрофибромы спинного мозга, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологических органов: матки (эндометриальной карциномы (серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы), гранулоза-текальноклеточных опухолей, опухолей из сертоли-лейдиговских клеток, дисгерминомы, злокачественной тератомы), вульвы (плоскоклеточной карциномы, интраэпителиальной карциномы, аденокарциномы, фибросаркомы, меланомы), влагалища (светлоклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, ботриоидной саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы), фаллопиевых труб (карциномы); гематологических заболеваний: крови (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожи: злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, родинок, диспластических невусов, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов, псориаза; и надпочечников: нейробластомы.

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, ректальный рак или рак поджелудочной железы.

54. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий (a) определение того, что данный рак связан с мутацией G12D KRas (например, представляет собой рак, связанный с G12D Kras); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п. 1.

55. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий (a) определение того, что данный рак связан с мутацией G12D KRas (например, представляет собой рак, связанный с G12D Kras); и (b) введение пациенту фармацевтической композиции по п. 52.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что введение осуществляют способом, выбранным из группы, состоящей из парентерального, интраперитонеиального, интрадермального, интракардиального, интравентрикулярного, внутричерепного, интрацереброспинального, интрасиновиального, интратекального введения, внутримышечной инъекции, интравитреальной инъекции, внутривенной инъекции, внутриартериальной инъекции, перорального, трансбуккального, сублингвального, трансдермального, местного, интраназального, интратрахеального, интраректального, подкожного и местного введения.

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что введение осуществляют посредством внутривенной инъекции.

58. Способ по п. 56, отличающийся тем, что введение осуществляют посредством внутримышечной инъекции.

59. Способ по п. 56, отличающийся тем, что введение осуществляют посредством внутримышечной инъекции.

60. Способ по п. 56, отличающийся тем, что введение включает использование устройства для доставки.

61. Способ по п. 56, отличающийся тем, что введение осуществляют в больничных учреждениях.

5