(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202291151 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.27

(22) Дата подачи заявки
2020.11.05

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

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/933,141; 63/031,318; 63/070,593**
(32) **2019.11.08; 2020.05.28; 2020.08.26**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/059024**
(87) **WO 2021/092115 2021.05.14**

(71) Заявитель:
РЕВОЛЮШН МЕДИСИНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Джилл Эдриан Лиам, Бакл Андреас, Колтун Елена С., Аай Наинг, Тамбо-Онг Арлин А., Томпсон Северин, Глидт Мика Дж., Нокс Джон Э., Крегг Джеймс Джозеф, Эдвардс Анн В., Лю Ян, Бернетт Дж. Лесли, Томас Уильям Д. (US)

(74) Представитель:
Джермакян Р.В., Угрюмов В.М., Прищепный С.В., Гизатуллина Е.М., Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин Ш.Ф. (RU)

(57) Изобретение относится к модуляторам SOS1 и их применению в лечении заболевания. Также описаны содержащие их фармацевтические композиции.

202291151 A1

202291151 A1

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/933141, поданной 8 ноября 2019 г., раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки, как если бы оно было приведено в полном объеме. Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/031318, поданной 28 мая 2020 г., раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки, как если бы оно было приведено в полном объеме. Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/070593, поданной 26 августа 2020 г., раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки, как если бы оно было приведено в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к ингибиторам SOS1, применимым при лечении заболеваний или расстройств. В частности, в настоящем изобретении рассмотрены соединения и композиции, ингибирующие SOS1, способы лечения заболеваний, связанных с SOS1, и способы синтеза этих соединений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Белки семейства RAS, включая KRAS (гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена V-Ki-ras2), NRAS (гомолог вирусного онкогена нейробластомы RAS) и HRAS (вирусный онкоген саркомы мышей Харви) и любые их мутанты, представляют собой малые ГТФазы, которые существуют в клетках в ГТФ-связанном или ГДФ-связанном состояниях (McCormick et al., J. Mol. Med. (Berl), 2016, 94(3):253-8; Nimnual et al., Sci. STKE., 2002, 2002(145):pl36). Белки семейства RAS имеют слабую природную активность ГТФазы и демонстрируют низкие скорости нуклеотидного обмена (Hunter et al., Mol. Cancer Res., 2015, 13(9): 1325-35). Связывание активирующих ГТФазу белков (GAP), таких как NF1, повышает активность ГТФазы белков семейства RAS. Связывание факторов обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), таких как SOS1 (Son of Sevenless 1), способствует высвобождению ГДФ из белков семейства RAS, делая возможным связывание ГТФ (Chardin et al., Science, 1993, 260(5112):1338-43). В ГТФ-связанном состоянии белки семейства RAS являются активными и привлекают эффекторные белки, включая RAF и фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), стимулируя RAF/митоген или регулируемые внеклеточными сигналами киназы (MEK/ERK). В опубликованных данных говорится о критической роли SOS1 в активации мутантного KRAS и онкогенной сигнализации при раке (Jeng et al., Nat. Commun., 2012, 3:1168). Снижение уровней SOS1 уменьшало скорость пролиферации и выживаемость опухолевых клеток, несущих мутацию KRAS, при этом в клеточных линиях KRAS дикого типа не наблюдали никакого эффекта. Эффект потери SOS1 нельзя исправить внесением мутированного в каталитическом сайте SOS1, что демонстрирует важную роль активности SOS1 GEF в мутантных раковых клетках KRAS.

[0004] SOS1 играет критически важную роль в активации сигнализации белков семейства RAS при раке посредством механизмов, отличных от мутаций в белках семейства RAS. SOS1 взаимодействует с адаптерным белком Grb2, а получаемый в результате комплекс SOS1/Grb2 связывается с активированными/фосфорилированными рецепторными тирозинкиназами (например, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL) (Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011, 82(9): 1049-56). SOS1 также рекрутируется другими фосфорилированными рецепторами клеточной поверхности, такими как Т-клеточный рецептор (TCR), В-

клеточный рецептор (BCR) и рецептор моноцитарного колониестимулирующего фактора (Salojin et al., J. Biol. Chem. 2000, 275(8):5966-75). Такая локализация SOS1 в плазматической мембране, проксимально к белкам семейства RAS, делает возможной стимуляцию SOS1 активации белков семейства RAS. Активация SOS1 белков семейства RAS также может быть опосредована взаимодействием SOS1/Grb2 с онкопротеином BCR-ABL, обычно встречающемся при хроническом миелогенном лейкозе (Kardinal et al., 2001, Blood, 98:1773-81; Sini et al., Nat. Cell Biol., 2004, 6(3):268-74). Кроме того, изменения в SOS1 были связаны с раком. Мутации SOS1 встречаются при эмбриональных рабдомиосаркомах, опухолях яичка из клеток Сертоли, зернистоклеточных опухолях кожи (Denayer et al., Genes Chromosomes Cancer, 2010, 49(3):242-52) и аденокарциноме легкого (Cancer Genome Atlas Research Network, Nature, 2014, 511 (751 1):543-50). В то же время сверхэкспрессия SOS1 была описана в случае рака мочевого пузыря (Watanabe et al., IUBMB Life, 2000, 49(4):317-20) и рака предстательной железы (Timofeeva et al., Int. J. Oncol., 2009; 35(4):751-60). Помимо рака, наследственные мутации SOS1 связаны с патогенезом RASопатий, таких как, например, синдром Нунан (СН), кардио-фацио-кожный синдром (КФК) и наследственный фиброматоз десны типа 1 (Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011, 82(9):1049-56).

[0005] SOS1 также является GEF для активации ГТФаз RAC1 (Ras-родственный C3 субстрат ботулотоксина 1) (Innocenti et al., J. Cell Biol., 2002, 156(1):125-36). RAC1, как и белки семейства RAS, связан с патогенезом ряда раков человека и других заболеваний (Bid et al., Mol. Cancer Ther. 2013, 12(10):1925-34).

[0006] Son of Sevenless 2 (SOS2), гомолог SOS1 в клетках млекопитающих, действует как GEF для активации белков семейства RAS (Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011, 82(9): 1049-56; Buday et al., Biochim. Biophys. Acta., 2008, 1786(2):178-87). Опубликованные данные по мышиным моделям с нокаутом позволяют предположить избыточную роль для SOS1 и SOS2 в гомеостазе у взрослых мышей. В то время как нокаут SOS1 в зародышевой линии у мышей приводит к летальности на средних сроках эмбрионального созревания (Qian et al., EMBO J., 2000, 19(4):642-54), взрослые мыши с системным кондициональным нокаутом SOS1 жизнеспособны (Baltanas et al., Mol. Cell. Biol., 2013, 33(22):4562-78). Нацеливание на ген SOS2 не приводит к какому-либо выраженному фенотипу у мышей (Esteban et al., Mol. Cell. Biol., 2000, 20(17):6410-3). В противоположность этому, двойной нокаут SOS1 и SOS2 приводит к быстрой летальности у взрослых мышей (Baltanas et al., Mol. Cell. Biol., 2013, 33(22):4562-78). Эти опубликованные данные позволяют предположить, что избирательное нацеливание на отдельные изоформы SOS (например, избирательное нацеливание на SOS1) может нормально переноситься с достижением терапевтического индекса между обусловленными SOS1/белком семейства RAS видами рака (или другими связанными с SOS1/белком семейства RAS патологиями) и нормальными клетками и тканями.

[0007] Ожидается, что избирательное фармакологическое ингибирование каталитического связывания SOS1 с белками семейства RAS будет предотвращать опосредованную SOS1 активацию белков семейства RAS до ГТФ-связанной формы. Ожидается, что такие ингибирующие SOS1 соединения будут последовательно ингибировать сигнализацию в клетках после белков семейства RAS (например, фосфорилирование ERK). Ожидается, что в раковых клетках, ассоциированных с зависимостью от белков семейства RAS (например, линиях мутантных раковых клеток KRAS), ингибирующие SOS1 соединения будут обеспечивать противораковую эффективность (например, ингибирование пролиферации, выживаемости, метастазирования и т. д.). Высокая активность ингибирования связывания SOS1:белок семейства RAS (значения IC_{50} на наномолярном уровне) и фосфорилирования ERK в клетках (значения IC_{50} на наномолярном уровне) являются желательными характеристиками для ингибирующего SOS1 соединения. Кроме того,

желательной характеристикой ингибирующего SOS1 соединения было бы ингибирование SOS1 в большей мере, чем SOS2. Это заключение основано на жизнеспособном фенотипе мышей с нокаутом SOS1 и летальности мышей с двойным нокаутом SOS1/SOS2, как описано выше.

[0008] Эти характеристики отсутствовали в ранее описанных ингибирующих SOS1 соединениях. В последние десятилетия взаимодействие белков семейства RAS и SOS1 привлекало все больше внимания. Было предпринято, с ограниченным успехом, несколько попыток идентифицировать и оптимизировать связывающие соединения, нацеленные на эффекторный сайт связывания RAS или каталитический сайт связывания SOS1 (избранный обзор смотрите в Lu et al., ChemMedChem. 2016, 11(8):814-21).

[0009] Недавно были идентифицированы малые активирующие молекулы, которые связываются с липофильным карманом SOS1 в непосредственной близости с сайтом связывания RAS (Burns et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 2014, 111(9):3401-6). Однако связывание этих молекул, по-видимому, приводит к повышению нуклеотидного обмена и, соответственно, активации RAS вместо дезактивации.

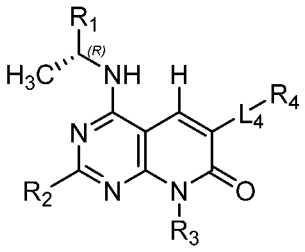
[0010] В попытке стабилизировать белок-белковое взаимодействие белков семейства RAS с SOS1 и предотвратить перезагрузку белков семейства RAS с ГТФ, впоследствии было идентифицировано несколько фрагментов (Winter et al., J. Med. Chem. 2015, 58(5):2265-74). Однако обратимое связывание фрагментов с SOS1 не транслируется в измеримый эффект на нуклеотидный обмен, и лишь слабый эффект наблюдали для фрагментов, ковалентно связанных с RAS.

[0011] Также недавно проводили исследования, в которых объединили рациональный дизайн и скрининговые платформы, чтобы идентифицировать низкомолекулярные ингибиторы SOS1 (Evelyn et al., Chem. Biol. 2014, 21 (12):1618-28; Evelyn et al., J. Biol. Chem. 2015, 290(20):12879-98; Zheng et al., WO 2016/077793), т. е. соединения, которые связываются с SOS1 и ингибируют белок-белковое взаимодействие с белками семейства RAS. Хотя были идентифицированы соединения с небольшим ингибирующим эффектом на SOS1, эффекты на обмен гуаниновых нуклеотидов и модуляцию клеточной передачи сигнала (например, фосфорилирование ERK) являются слабыми.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0012] Настоящее изобретение относится к соединениям, способным ингибировать активность SOS1. В настоящем изобретении дополнительно предложены способ получения соединений, фармацевтических препаратов, содержащих такие соединения, и способы применения таких соединений и композиций при лечении заболеваний и расстройств, связанных с аберрантной активностью SOS1.

[0013] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I):



(I)

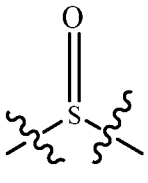
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где:

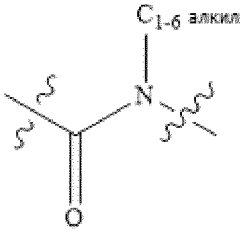
R_1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного 3-6-членного циклоалкила, необязательно замещенного 3-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного 6-членного арила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила;

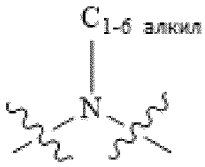
R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, $-NHR_{2a}$, $–OR_{2a}$, циклопропила и –CN; где C_{1-6} алкил необязательно замещен галогеном, $-NHR_{2a}$, $–OR_{2a}$ или 5-6-членным гетероциклилом, и, кроме того, где R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-6-членного гетероциклила и C_{1-6}-галогеналкила;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, $–OR_{3a}$, циклопропила и 3-6-членного гетероциклила, где каждый из C_{1-3} алкила, циклопропила и 3-6-членного гетероциклила необязательно замещен R_{3a}, и кроме того, где R_{3a} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, –OH или –CN;

L_4 выбран из группы, состоящей из связи, –C(O)–, –C(O)O–, $–C(O)NH(CH_2)_o–$, –NH–, –S–, $–S(O)_2–$,



,


,


, $–(CH_2)_p–$ и –O–; где o равно 0, 1 или 2; и где p равно числу от 1 до 6; и

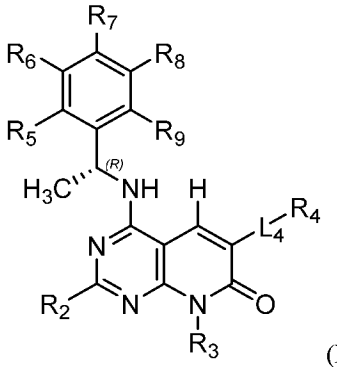
R_4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-14-членного циклоалкила, 3-14-членного циклоалкенила, 3-14-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_{1-6} алкил, 3-14-членный циклоалкил, 3-14-членный циклоалкенил, 3-14-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, $–R_{4a}$, $–OR_{4a}$, $–O–C_{1-6}$ алкил–R_{4a}, =O, галогеном, $–C(O)R_{4a}$, $–C(OO)R_{4a}$, $–C(O)NR_{4b}R_{4c}$, $–NR_{4b}C(O)R_{4c}$, –CN, $=NR_{4a}$, $–NR_{4b}R_{4c}$, $–SO_2R_{4a}$, 3-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный R_{4a}, 3-7-членный гетероциклил, необязательно замещенный R_{4a}, 6-10-членный арил, необязательно замещенный R_{4a}, или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный R_{4a};

где R_{4a} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $–C(O)R_{4b}$, $–C(O)NR_{4b}R_{4c}$, =O, 3–6-членный циклоалкил, 6–10-членный арил, необязательно замещенный $–OR_{4b}$, – CN, = N-3-6-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, $–(CH_2)_rOCH_3$ или $–(CH_2)_rOH$, где r равно 1, 2 или 3;

где каждый R_{4b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил; и

где каждый R_{4c} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

[0014] Другой аспект настоящего раскрытия относится к соединениям Формулы (II):



(II)

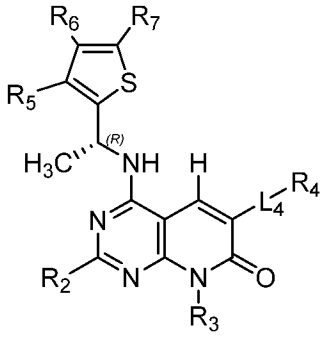
или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, изомеру, пролекарству или таутомеру, где R_2, R_3, L_4 и R_4 имеют значения, как определено в Формуле (I);

R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3-8-членного циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, –OH, галогена, $–NO_2$, –CN, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, $–C(O)R_{10}$, $–CO_2R_{10}$, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4-8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3-8-членный циклоалкил, 3-14-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен –OH, C_{1-6} алкилом, галогеном, $–NO_2$, оксо, –CN, $–R_{10}$, $–OR_{10}$, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, 3-8-членным циклоалкилом, 3 -14-членным гетероциклилом, 6-10-членным арилом или 5-10-членным гетероарилом, или любые два соседних R^5, R^6, R^7, R^8, и R^9 образуют необязательно замещенное 3-14-членное конденсированное кольцо;

R_{10}, R_{11} и R_{12} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила, 3–14-членного гетероциклила, $–OR_{13}$, $–SR_{13}$, галогена, $–NR_{13}R_{14}$, $–NO_2$ и –CN; и

R_{13} и R_{14} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила и 3–14-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4–8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3–8-членный циклоалкил и 3–14-членный гетероциклил независимо необязательно замещен –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$ или –CN.

[0015] Другой аспект настоящего раскрытия относится к соединениям Формулы (III),



(III)

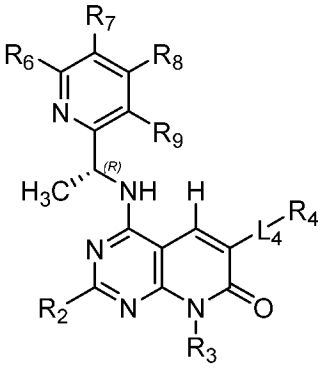
или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, изомеру, пролекарству или таутомеру, где R_2, R_3, L_4 и R_4 имеют значения, как определено в Формуле (I);

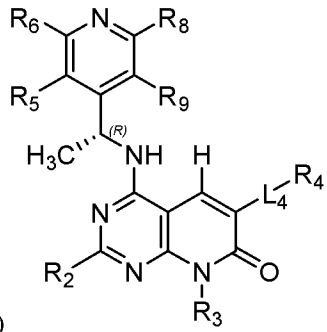
R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3-8-членного циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, –OH, галогена, $–NO_2$, –CN, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, $–C(O)R_{10}$, $–CO_2R_{10}$, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4-8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3-8-членный циклоалкил, 3-14-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен –OH, C_{1-6} алкилом, галогеном, $–NO_2$, оксо, –CN, $–R_{10}$, $–OR_{10}$, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, 3-8-членным циклоалкилом, 3 -14-членным гетероциклилом, 6-10-членным арилом или 5-10-членным гетероарилом, или любые два соседних R^5, R^6, R^7, R^8, и R^9 образуют необязательно замещенное 3-14-членное конденсированное кольцо;

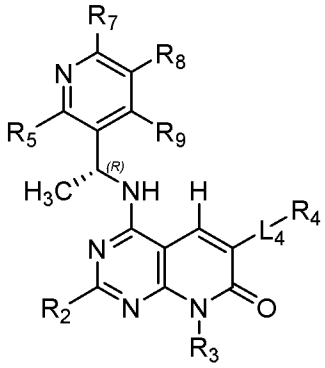
R_{10}, R_{11} и R_{12} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила, 3–14-членного гетероциклила, $–OR_{13}$, $–SR_{13}$, галогена, $–NR_{13}R_{14}$, $–NO_2$ и –CN; и

R_{13} и R_{14} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила и 3–14-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4–8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3–8-членный циклоалкил и 3–14-членный гетероциклил независимо необязательно замещен –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$ или –CN.

[0016] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (IV-a), (IV-b) или (IV-c),


(IV-a)


(IV-b)


(IV-c)

или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, изомеру, пролекарству или таутомеру, где R_2, R_3, L_4 и R_4 имеют значения, как определено в Формуле (I);

R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3-8-членного циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, –OH, галогена, $–NO_2$, –CN, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, $–C(O)R_{10}$, $–CO_2R_{10}$, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4-8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3-8-

членный циклоалкил, 3-14-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен –OH, C_{1-6} алкилом, галогеном, $–NO_2$, оксо, –CN, $–R_{10}$, $–OR_{10}$, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, 3-8-членным циклоалкилом, 3 -14-членным гетероциклилом, 6-10-членным арилом или 5-10-членным гетероарилом, или любые два соседних R^5, R^6, R^7, R^8, и R^9 образуют необязательно замещенное 3-14-членное конденсированное кольцо;

R_{10}, R_{11} и R_{12} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила, 3–14-членного гетероциклила, $–OR_{13}$, $–SR_{13}$, галогена, $–NR_{13}R_{14}$, $–NO_2$ и –CN; и

R_{13} и R_{14} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила и 3–14-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4–8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3–8-членный циклоалкил и 3–14-членный гетероциклил независимо необязательно замещен –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$ или –CN.

[0017] Один аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования SOS1 у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту ингибитора SOS1 по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или изомера.

[0018] Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения или профилактики заболевания, вызванного ингибированием взаимодействия SOS1 и белка семейства RAS и/или RAC1 у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение субъекту эффективного количества соединения любой из Формул (I)-(IV) и его фармацевтически приемлемых солей, пролекарств, сольватов, гидратов, таутомеров и изомеров.

[0019] Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения или профилактики рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту эффективного количества соединения любой из Формул (I)-(IV) и фармацевтически приемлемых солей, их пролекарств, сольватов, гидратов таутомеров и изомеров.

[0020] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования SOS1. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения любой из Формул (I)-(IV) и его фармацевтически приемлемых солей, пролекарств, сольватов, гидратов, таутомеров и изомеров.

[0021] Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение любой из Формул (I)-(IV) и его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты, гидраты, таутомеры и изомеры, а также фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно содержать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество. Фармацевтическая композиция может быть эффективной для лечения или профилактики заболевания, связанного с модуляцией SOS1, у субъекта, нуждающегося в этом. Фармацевтическая композиция может быть эффективной для лечения или профилактики рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[0022] Другой аспект настоящего раскрытия относится к соединению любой из Формул (I)-(IV) и его фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам и изомерам для применения при лечении или предупреждении заболевания, связанного с модуляцией SOS1. Другой аспект

настоящего раскрытия относится к соединению любой из Формул (I)-(IV) и его фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам и изомерам для применения при лечении или профилактике онкологического заболевания

[0023] Другой аспект настоящего раскрытия относится к применению соединения любой из Формул (I)-(IV) и его фармацевтически приемлемых солей, пролекарств, сольватов, гидратов, таутомеров и изомеров в производстве лекарственного средства для лечение или предупреждение заболевания, связанного с модуляцией SOS1. Другой аспект настоящего раскрытия относится к применению соединения любой из Формул (I)-(IV) и его фармацевтически приемлемых солей, пролекарств, сольватов, гидратов, таутомеров и изомеров в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения рака..

[0024] Настоящее раскрытие также относится к соединениям, полезным для ингибирования SOS1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0025] Подробности настоящего изобретения изложены ниже в прилагаемом описании. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, можно использовать при практической реализации или тестировании настоящего изобретения, далее будут описаны иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, предметы и преимущества настоящего изобретения станут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают также множественное число, если из контекста явно не следует иное. Если не указано иное, все употребляемые в данном документе технические и научные термины имеют общепринятые значения, понятные специалисту в области, к которой принадлежит настоящее изобретение. Все патенты и публикации, цитируемые в этом описании, в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

Термины

[0026] Единственное число употребляется в данном описании для обозначения одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0027] Термин «и/или» употребляется в данном описании для обозначения как «и», так и «или», если не указано иное. Употребление термина «или» подразумевает «и/или», если он явно не относится исключительно к альтернативным вариантам или же если альтернативные варианты не являются взаимоисключающими, при этом в описании допускается определение, которое относится только к альтернативным вариантам и «и/или».

[0028] В контексте данного документа термин «около» употребляется для указания того, что значение включает стандартное отклонение для устройства или способа, используемого для определения этого значения. В определенных вариантах осуществления термин «около» относится к диапазону значений, которые находятся в пределах 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % или менее в любую сторону (больше или меньше) от указанного значения, если не указано иное или если иное очевидно из контекста (например, когда такое число будет превышать 100 % возможного значения).

[0029] Под «необязательный» или «необязательно» подразумевается, что описанное далее событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает случаи, когда событие

или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, «необязательно замещенный арил» включает как «арил», так и «замещенный арил» по определению данного документа. Специалистам в данной области техники будет понятно в отношении любой группы, содержащей один или более заместителей, что такие группы не подразумевают внесение каких-либо замен или профилей замен, которые являются стерически непрактичными, синтетически нереализуемыми и\или изначально нестабильными.

[0030] Если не указано иное, термин «необязательно замещенный» означает, что любая группа может быть замещена или не замещена одним или более (например, 0, 1, 2, 3, 4 или 5 или более, или любым диапазоном этих значений) заместителями, перечисленными для этой группы, в которой указанные заместители могут быть одинаковыми или разными. В одном варианте осуществления необязательно замещенная группа содержит 1 заместитель. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа содержит 2 заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа содержит 3 заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа содержит 4 заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа содержит 5 заместителей. Например, необязательно замещенная алкильная группа может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (т. е. чистый углеводород). В альтернативном варианте такая же необязательно замещенная алкильная группа может содержать заместители, отличные от водорода. Например, она может, в любой точке на протяжении цепи, быть связанной с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в данном документе. Таким образом, термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический фрагмент потенциально может содержать другие функциональные группы, но необязательно содержит какие-либо дополнительные функциональные группы.

[0031] В контексте данного документа «алкил» может означать неразветвленную цепь или разветвленную насыщенную цепь, содержащую от 1 до 10 атомов углерода. Репрезентативные насыщенные алкильные группы включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил и т. п., а также более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил и т. п. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Алкильные группы, содержащие три или более атомов углерода, могут быть неразветвленными или разветвленными. В контексте данного документа «низший алкил» обозначает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода.

[0032] В контексте данного документа термин «гетероалкил» относится к «алкильной» группе (по определению в данном документе), в которой по меньшей мере один атом углерода был замещен гетероатомом (например, атомом O, N или S). Гетероатом может находиться в середине или в конце радикала.

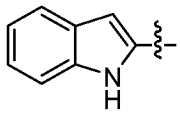
[0033] Термин «алкенил» означает алифатическую углеводородную группу, содержащую двойную углерод-углеродную связь, которая может быть неразветвленной или разветвленной и содержать от 2 до 6 атомов углерода в цепи. Некоторые алкенильные группы содержат от 2 до около 4 атомов углерода в цепи. Термин «разветвленный» означает, что одна или более низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкенильной цепи. Типовые алкенильные группы включают этенил, пропенил, н-бутенил и изобутенил. C_2-C_6 алкенильная группа представляет собой алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода.

[0034] Термин «алкинил» означает алифатическую углеводородную группу, содержащую тройную углерод-углеродную связь, которая может быть неразветвленной или разветвленной и содержать от 2 до 6 атомов углерода в цепи. Некоторые алкинильные группы содержат от 2 до около 4 атомов углерода в цепи. Термин «разветвленный» означает, что одна или более низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкинильной цепи. Типовые алкинильные группы включают этинил, пропинил, н-бутинил, 2-бутинил, 3-метилбутинил и н-пентинил. C_2-C_6 алкинильная группа представляет собой алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода.

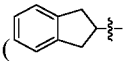
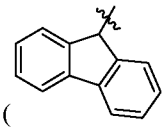
[0035] В контексте данного документа термин «гало» или «галоген» означает группу фтора, хлора, брома или йода.

[0036] В контексте данного документа термин «оксо» относится к группе «=O». Когда оксо-группа связана с атомом углерода, она также может сокращенно называться C(O) или C=O. Оксо-группа также может быть связана с атомом серы (например, S=O и $S(O)_2$) или при атоме фосфора (например, P=O, PO_2, PO_3, PO_4 и т. д.).

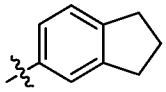
[0037] В контексте данного документа термин «имин» относится к группе «=N». Когда имин связан с атомом углерода, он также может сокращенно называться C=N. Азот также может быть связан двойной связью с серой, например, S=N, что называется тиоимином.

[0038] Термин «кольцевые атомы», употребляемый в сочетании с терминами, относящимися к описанным в данном документе кольцевым системам (например, циклоалкилу, циклоалкенилу, арилу, гетероциклилу или гетероарилу), относится к общему числу кольцевых атомов, присутствующих в системе. Следовательно, «кольцевые атомы» не включают атомы, присутствующие в присоединенном к кольцу заместителе. Таким образом, число «кольцевых атомов» включает все атомы, присутствующие в конденсированном кольце. Например, 2-индолильное кольцо,  , считается 5-членным гетероарилом, но также является гетероарилом, содержащим 9 кольцевых атомов. В другом примере пиридин считается 6-членным гетероарилом и является гетероарилом, содержащим 6 кольцевых атомов.

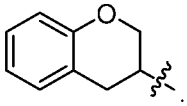
[0039] «Циклоалкил» относится к одиночному насыщенному полностью углеродному кольцу, содержащему от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (т. е. C_3-C_{20} циклоалкил), например от 3 до 15 кольцевых атомов, например от 3 до 12 кольцевых атомов. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической («моноциклический циклоалкил») или содержит конденсированную, соединенную мостиковой связью или спирокольцевую систему, такую как бициклическая система («бициклический циклоалкил»), и может быть насыщенной. «Циклоалкил» включает кольцевые системы, в которых циклоалкильное кольцо по определению выше конденсировано с одной или более циклоалкильными, циклоалкенильными, гетероциклильными, арильными или гетероарильными группами, при этом точка присоединения находится на циклоалкильном кольце, и в таких случаях указанное число атомов углерода продолжает означать число атомов углерода в циклоалкильном кольце, содержащем точку присоединения. Примеры циклоалкильных групп включают циклогексил, циклогептил, 2-адамантил ( ), 2-(2,3-

дигидро-1Н-инден) () и 9-флуоренил (). Как указано выше, циклоалкильные кольца могут дополнительно характеризоваться числом кольцевых атомов. Например, циклогексильное кольцо представляет собой C_6 циклоалкильное кольцо с 6 кольцевыми атомами, тогда как 2-(2,3-дигидро-1Н-инден) представляет собой C_5 циклоалкильное кольцо с 9 кольцевыми атомами. Также, например, 9-флуоренил представляет собой C_5 циклоалкильное кольцо с 13 кольцевыми атомами, а 2-адамантил представляет собой C_6 циклоалкил с 10 кольцевыми атомами.

[0040] В контексте данного документа термин «циклоалкенил» может относиться к частично насыщенному, моноциклическому, конденсированному или спирополициклическому полностью углеродному кольцу, содержащему от 3 до 18 атомов углерода на кольцо и содержащему по меньшей мере одну двойную связь. «Циклоалкенил» включает кольцевые системы, в которых циклоалкенильное кольцо по определению выше конденсировано с одной или более циклоалкильными, циклоалкенильными, гетероциклильными, арильными или гетероарильными группами, при этом точка присоединения находится на циклоалкенильном кольце, и в таких случаях указанное число атомов углерода продолжает означать число атомов углерода в циклоалкенильном кольце, содержащем точку присоединения. Циклоалкенильные кольца могут дополнительно характеризоваться числом кольцевых атомов. Примеры циклоалкенила включают 1-циклогекс-1-енил и циклопент-1-енил.

[0041] В контексте данного документа термин «арил» относится к одиночному полностью углеродному ароматическому кольцу или множественной конденсированной полностью углеродной кольцевой системе, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Например, в определенных вариантах осуществления арильная группа содержит от 5 до 20 кольцевых атомов углерода, от 5 до 14 кольцевых атомов углерода или от 5 до 12 кольцевых атомов углерода. Арил также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), содержащие от 9 до 20 атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, а другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими (т. е. циклоалкил). «Арил» включает кольцевые системы, в которых арильное кольцо по определению выше конденсировано с одной или более циклоалкильными, циклоалкенильными, гетероциклильными, арильными или гетероарильными группами, и при этом точка присоединения находится на арильном кольце, и в таких случаях указанное число атомов углерода продолжает означать число атомов углерода в арильном кольце, содержащем точку присоединения. Примеры арильных групп включают фенил и 5-(2,3-дигидро-1Н-инден):  . Как указано выше, арильные кольца могут дополнительно характеризоваться числом кольцевых атомов. Например, фенил представляет собой C_6 арил с 6 кольцевыми атомами, тогда как 5-(2,3-дигидро-1Н-инден) представляет собой C_6 арил с 9 кольцевыми атомами.

[0042] В контексте данного документа термин «гетероциклил» относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу или неароматической множественной кольцевой системе (включая конденсированные и спирополициклические), которые содержат по меньшей мере один гетероатом в кольце (по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из кислорода, азота, фосфора и серы). Если не указано иное, гетероциклильная группа содержит от 5 до около 20 кольцевых атомов,

например от 5 до 15 кольцевых атомов, например от 5 до 10 кольцевых атомов. Таким образом, этот термин включает одиночные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членные кольца), содержащие от около 1 до 6 кольцевых атомов углерода и от около 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота, фосфора и серы, в кольце. Этот термин включает одиночные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членные кольца), содержащие от около 4 до 9 кольцевых атомов углерода и от около 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота, фосфора и серы, в кольце. «Гетероциклил» включает кольцевые системы, в которых гетероциклильное кольцо по определению выше конденсировано с одной или более циклоалкильными, циклоалкенильными, гетероциклильными, арильными или гетероарильными группами, при этом точка присоединения находится на гетероциклильном кольце, и в таких случаях указанное число членов кольца продолжает означать число кольцевых атомов в гетероциклильном кольце, содержащем точку присоединения. Гетероциклильные кольца могут дополнительно характеризоваться числом кольцевых атомов. Примеры гетероциклильных групп включают пиперидинил (6-членный гетероцикл с 6 кольцевыми атомами), азепанил (7-членный гетероцикл с 7 кольцевыми атомами) и 3-хроманил (6-членный гетероцикл с 10 кольцевыми атомами)  .

[0043] В контексте данного документа термин «гетероарил» относится к одиночному ароматическому кольцу, которое содержит по меньшей мере один атом, отличный от атома углерода, в кольце, при этом атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; этот термин также включает множественные конденсированные кольцевые системы, которые содержат по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо. Таким образом, этот термин включает одиночные гетероарильные кольца, содержащие от около 1 до 10 кольцевых атомов углерода и 1–5 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, в кольцах. Атомы серы и азота также могут присутствовать в окисленной форме при условии, что кольцо является ароматическим. «Гетероарил» включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо по определению выше конденсировано с одной или более циклоалкильными, циклоалкенильными, гетероциклильными, арильными или гетероарильными группами, при этом точка присоединения находится на гетероарильном кольце, и в таких случаях число членов кольца продолжает означать число членов кольца в гетероарильном кольце, содержащем точку присоединения. Гетероарильные кольца могут дополнительно характеризоваться числом кольцевых атомов. Например, пиридин является 6-членным гетероарилом, содержащим 6 кольцевых атомов.

[0044] Данное изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество описанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Типовые «фармацевтически приемлемые соли» включают, например, растворимые в воде и нерастворимые в воде соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфонат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, соли кальция, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавулариат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фиунарат, глуцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурат, соли магния, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напзилат, нитрат, N-метилглюкаминаммониевую соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат,

эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

[0045] Термин «таутомеры» относится к группе соединений, которые имеют одинаковые число и тип атомов, но отличаются по связности и находятся в равновесии друг с другом. «Таутомер» является одним членом этой группы соединений. Как правило, представлен один таутомер, но следует понимать, что эта одна структура представляет все возможные таутомеры, которые могут существовать. Примеры включают енол-кетонный таутомеризм. Если представлен кетон, следует понимать, что как енольная, так и кетонная формы являются частью настоящего изобретения.

[0046] Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких атомов, обогащенных изотопами. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I и ^{125}I. Меченные изотопами соединения (например, меченные ^{3}H и ^{14}C) можно применять в анализах распределения соединения или субстрата в тканях. Изотопы трития (т. е. ^{3}H) и углерода-14 (т. е. ^{14}C) можно применять из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е. ^{2}H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, повышения периода полужизни in vivo или снижения необходимой дозировки). В некоторых вариантах осуществления один или более атомов водорода заменяют на ^{2}H или ^{3}H или один или более атомов углерода заменяют на ^{13}C- или ^{14}C-обогащенный углерод. Изотопы, испускающие позитроны, такие как ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C и ^{18}F, применимы в исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для определения занятости рецепторов субстрата. Препараты меченых изотопами соединений известны специалистам в данной области техники. Например, меченые изотопами соединения обычно можно получать с помощью следующих процедур, аналогичных тем, которые описаны для соединений по настоящему изобретению, описанных в данном документе, путем замены реагента, меченного изотопами, на реагент, не меченный изотопами.

[0047] В контексте данного изобретения термин «пролекарство», означает соединение, которое может быть преобразовано *in vivo* в процессе метаболизма (например, посредством гидролиза) в описываемое соединение. Кроме того, в контексте данного документа пролекарство представляет собой лекарство, которое неактивно в организме, но преобразуется в организме, как правило, во время всасывания или после всасывания в желудочно-кишечном тракте, в активное соединение. Преобразование пролекарства в активное соединение в организме может происходить химически или биологически (т. е. при участии фермента).

[0048] Термин «сольват» относится к комплексу с вариабельной стехиометрией, образуемому растворенным веществом и растворителем. В целях данного настоящего изобретения такие растворители могут не препятствовать биологической активности растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются этим, воду, MeOH, EtOH и AcOH. Сольваты, в том случае, когда молекулой растворителя является вода, обычно называются гидратами. Гидраты включают композиции, содержащие стехиометрические количества воды, а также композиции, содержащие вариабельные количества воды.

[0049] Термин «изомер» относится к соединениям, которые имеют одинаковую композицию и молекулярную массу, но отличаются по физическим и/или химическим свойствам. Структурная разница может состоять в строении (геометрические изомеры) или в способности к вращению плоскости поляризованного света (стереоизомеры). В отношении стереоизомеров соединения по данному документу могут иметь один или более асимметричных атомов углерода и могут существовать в виде рацематов, рацемических смесей и в виде отдельных энантиомеров и диастереомеров.

[0050] Термин «изомер» относится к группе соединений, которые имеют одинаковые число и тип атомов и обладают одинаковой связностью между этими атомами, но отличаются по трехмерной структуре. Термин «стереоизомер» относится к любому члену этой группы соединений. Например, стереоизомер может представлять собой энантиомер или диастереомер.

[0051] Термин «энантиомер» относятся к паре стереоизомеров, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными изображениями друг друга. Термин «энантиомер» относится к одному члену этой пары стереоизомеров. Термин «рацемический» относится к 1:1 смеси пары энантиомеров.

[0052] Термин «диастереомеры» относится к группе стереоизомеров, которые нельзя сопоставить при наложении путем вращения вокруг одинарных связей. Например, цис- и транс- двойные связи, эндо- и экзо-замена в бициклических кольцевых системах и соединения, содержащие несколько стереогенных центров с разными относительными конфигурациями, считаются диастереомерами. Термин «диастереомер» относится к любому члену этой группы соединений. В некоторых представленных примерах определенный способ синтеза может позволить получить один диастереомер или смесь диастереомеров.

[0053] Термин «эффективное количество», употребляемый в связи с соединением, представляет собой количество, эффективное для лечения или предотвращения заболевания у субъекта, как описано в данном документе.

[0054] В контексте данного изобретения термин «носитель» охватывает эксципиенты и разбавители и означает материал, композицию или несущую среду, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспорте фармацевтического агента из одного органа или участка организма в другой орган или участок организма субъекта.

[0055] Термин «лечение» в отношении субъекта относится к улучшению по меньшей мере одного симптома расстройства субъекта. Лечение включает излечение, улучшение или по меньшей мере частичное уменьшение интенсивности расстройства.

[0056] Термин «предотвращать» или «предотвращение» в отношении субъекта относится к предупреждению появления у субъекта заболевания или расстройства. Предотвращение включает профилактическое лечение. Например, предотвращение может включать введение субъекту описанного в данном документе соединения до появления у субъекта заболевания, и при этом введение предотвратит появление заболевания у субъекта.

[0057] Термины «ингибирование» и «снижение» или любые вариации этих терминов включают любое измеренное или полное ингибирование для достижения необходимого результата. Например, снижение может составлять около, не более чем около или по меньшей мере около 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % или более, или любой

получаемый из этих значений диапазон снижения активности (например, активности связывания SOS1:белок семейства Ras) по сравнению с нормой.

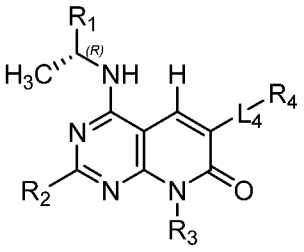
[0058] Если не указано иное, термин «расстройство» употребляется в данном изобретении для обозначения заболевания, патологического состояния или болезни и взаимозаменяемо употребляется с этими терминами.

[0059] В контексте данного изобретения термин «вводить» или «введение» относится как к непосредственному введению описанного соединения, или фармацевтически приемлемой соли описанного соединения, или композиции субъекту, так и к введению пролекарственного производного или аналога соединения, или фармацевтически приемлемой соли соединения, или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

[0060] «Пациент» или «субъект» представляет собой млекопитающее, например, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или отличного от человека примата, такого как обезьяна, шимпанзе, бабуин или макак-резус.

<u>Соединения описанных формул</u>

[0061] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям приведенной ниже формулы (A):



(A)

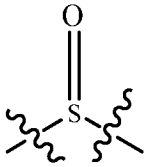
или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, изомеру, пролекарству или таутомеру, где:

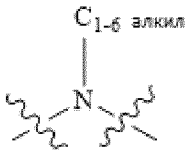
R_1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного 3-6-членного циклоалкила, необязательно замещенного 3-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного 6-членного арила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила;

R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, $-NHR_{2a}$, $–OR_{2a}$, циклопропила и –CN; где C_{1-6} алкил необязательно замещен галогеном, $-NHR_{2a}$, $–OR_{2a}$ или 5-6-членным гетероциклилом, и, кроме того, где R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-6-членного гетероциклила и C_{1-6}-галогеналкила;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, циклопропила и 3-6-членного гетероциклила, где каждый из C_{1-3} алкила, циклопропила и 3-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен галогеном, –OH или –CN;

L_4 выбран из группы, состоящей из связи, –C(O)–, –C(O)O–, $–C(O)NH(CH_2)_o–$, –NH–, –S–, $–S(O)_2–$,



,


, $–(CH_2)_p–$ и –O–; где p равно числу от 1 до 6; и

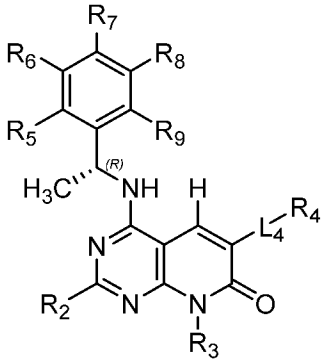
R_4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3–14-членного циклоалкила, 3–14-членного циклоалкенила, 3–14-членного гетероциклила, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила; где каждый C_{1-6} алкил, 3–14-членный циклоалкил, 3–14-членный циклоалкенил, 3–14-членный гетероциклил, 6–10-членный арил и 5–10-членный гетероарил необязательно замещен C_{1-6} алкилом, $–OR_{4a}$, =O, галогеном, $–C(O)R_{4a}$, $–C(OO)R_{4a}$, $–C(O)NR_{4b}R_{4c}$, –CN, $-NR_{4b}R_{4c}$, 3–6-членным циклоалкилом, 3–7-членным гетероциклилом, 6–10-членным арилом или 5–10-членным гетероарилом;

где R_{4a} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3–7-членный гетероциклил или $–(CH_2)_rOCH_3$, где r равно 1, 2 или 3;

где R_{4b} представляет собой H или C_{1-6} алкил; и

где R_{4c} представляет собой H или C_{1-6} алкил.

[0062] В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям приведенной ниже формулы (B):



(B)

или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, изомеру, пролекарству или таутомеру, где:

R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, $-NHR_{2a}$, $–OR_{2a}$, циклопропила и –CN; где C_{1-6} алкил необязательно замещен галогеном, $-NHR_{2a}$, $–OR_{2a}$ или 5-6-членным гетероциклилом, и, кроме того, где R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-6-членного гетероциклила и C_{1-6}-галогеналкила;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, циклопропила и 3-6-членного гетероциклила, где каждый из C_{1-3} алкила, циклопропила и 3-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен галогеном, –OH или –CN;

L_4 представляет собой связь; и

R_4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3–14-членного циклоалкила, 3–14-членного циклоалкенила, 3–14-членного гетероциклила, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила; где каждый C_{1-6} алкил, 3–14-членный циклоалкил, 3–14-членный циклоалкенил, 3–14-членный гетероциклил, 6–10-

членный арил и 5–10-членный гетероарил необязательно замещен C_{1-6} алкилом, $–OR_{4a}$, =O, галогеном, $–C(O)R_{4a}$, $–C(OO)R_{4a}$, $–C(O)NR_{4b}R_{4c}$, –CN, $-NR_{4b}R_{4c}$, 3–6-членным циклоалкилом, 3–7-членным гетероциклилом, 6–10-членным арилом или 5–10-членным гетероарилом;

где R_{4a} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3–7-членный гетероциклил или $–(CH_2)_rOCH_3$, где r равно 1, 2 или 3;

где R_{4b} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

где R_{4c} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

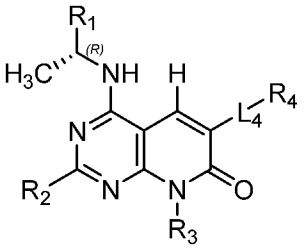
R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из H, D, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_4-C_8 циклоалкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, -OH, галогена, $–NO_2$, –CN, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, $–C(O)R_{10}$ или $–CO_2R_{10}$, арила и гетероарила, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил и арил необязательно замещен –OH, C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным –OH, $NR_{11}R_{12}$ или гетероциклилом, галогеном, $–NO_2$, оксо, –CN, $-R_{10}$, $–OR_{10}$, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, гетероциклом, арилом или гетероарилом;

R_{10}, R_{11} и R_{12} независимо в каждом случае представляют собой H, D, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_4-C_8 циклоалкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-14-членный гетероциклил, $–OR_{13}$, $–SR_{13}$, галоген, $–NR_{13}R_{14}$, $–NO_2$ или –CN; и

R_{13} и R_{14} независимо в каждом случае представляют собой H, D, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_4-C_8 циклоалкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, 3–14-членный гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$ или –CN.

<u>Дополнительные соединения описанных формул</u>

[0063] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям приведенной ниже формулы (I),



(I)

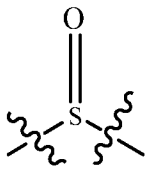
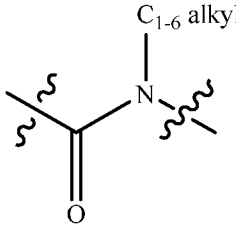
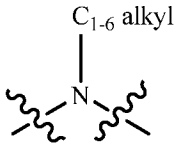
или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, изомеру, пролекарству или таутомеру, где:

R_1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного 3-6-членного циклоалкила, необязательно замещенного 3-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного 6-членного арила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила;

R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, $-NHR_{2a}$, $–OR_{2a}$, циклопропила и –CN; где C_{1-6} алкил необязательно замещен галогеном, $-NHR_{2a}$, $–OR_{2a}$ или 5-6-членным гетероциклилом, и, кроме того, где R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-6-членного гетероциклила и C_{1-6}-галогеналкила;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, $–OR_{3a}$, циклопропила и 3-6-членного гетероциклила, где каждый из C_{1-3} алкила, циклопропила и 3-6-членного гетероциклила необязательно замещен R_{3a}, и кроме того, где R_{3a} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, –OH или –CN;

L_4 выбран из группы, состоящей из связи, –C(O)–, –C(O)O–, $–C(O)NH(CH_2)_o–$, –NH–, –S–, $–S(O)_2–$,


,

,

, $–(CH_2)_p–$ и –O–; где o равно 0, 1 или 2; и где p равно числу от 1 до 6; и

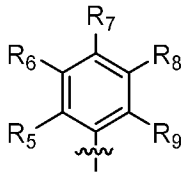
R_4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-14-членного циклоалкила, 3-14-членного циклоалкенила, 3-14-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_{1-6} алкил, 3-14-членный циклоалкил, 3-14-членный циклоалкенил, 3-14-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, $–R_{4a}$, $–OR_{4a}$, $–O–C_{1-6}$ алкил–R_{4a}, =O, галогеном, $–C(O)R_{4a}$, $–C(OO)R_{4a}$, $–C(O)NR_{4b}R_{4c}$, $–NR_{4b}C(O)R_{4c}$, –CN, $=NR_{4a}$, $–NR_{4b}R_{4c}$, $–SO_2R_{4a}$, 3-6-членным циклоалкилом, необязательно замещенным R_{4a}, 3-7-членным гетероциклилом, необязательно замещенным R_{4a}, 6-10-членным арилом, необязательно замещенным R_{4a}, или 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным R_{4a};

где R_{4a} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $–C(O)R_{4b}$, $–C(O)NR_{4b}R_{4c}$, =O, 3–6-членный циклоалкил, 6–10-членный арил, необязательно замещенный $–OR_{4b}$, – CN, = N-3-6-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, $–(CH_2)_rOCH_3$ или $–(CH_2)_rOH$, где r равно 1, 2 или 3;

где каждый R_{4b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил; и

где каждый R_{4c} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

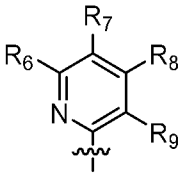
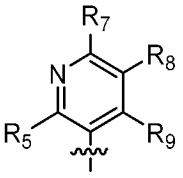
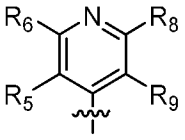
[0064] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I) R_1 представляет собой необязательно замещенный 6-членный арил. В некоторых вариантах реализации 6-членный арил имеет следующую структуру:



где R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 имеют значения, указанные ниже в связи с Формулами (II)-(IV).

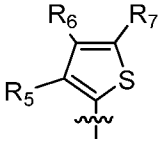
[0065] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I) R_1 представляет собой

необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой 6-членный гетероарил, имеющий любую из следующих структур:

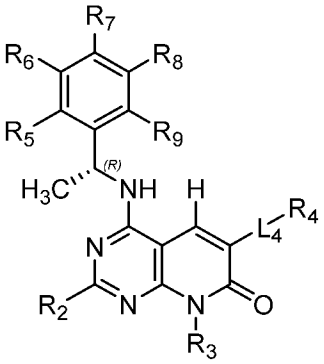
где R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 имеют значения, указанные ниже в связи с Формулами (II)-(IV).

[0066] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I) R_1 представляет собой необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой 5-членный гетероарил имеющий следующую структуру:



где R_5, R_6, и R_7 имеют значения, указанные ниже в связи с Формулами (II)-(IV).

[0067] В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к соединениям, имеющим структуру Формулы (II),



(II)

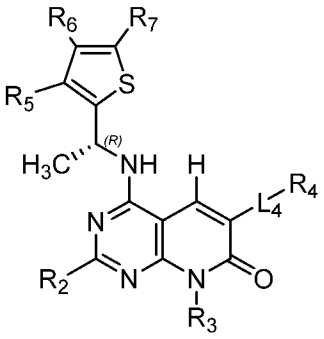
или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, изомеру, пролекарству или таутомеру, где R_2, R_3, L_4 и R_4 имеют значения, как определено в Формуле (I);

R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3-8-членного циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, –OH, галогена, $–NO_2$, –CN, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, $–C(O)R_{10}$, $–CO_2R_{10}$, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4-8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3-8-членный циклоалкил, 3-14-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен –OH, C_{1-6} алкилом, необязательно замещен $-R_{10}$, галогеном, $–NO_2$, оксо, –CN, $−R_{10}$, $–OR_{10}$, $–NR_{11}R_{12}$, $−SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, 3-8-членным циклоалкилом, 3-14-членным гетероциклилом, необязательно замещенным R_{10}, 6-10-членным арилом или 5-10-членным гетероарилом, или любые два соседних R^5, R^6, R^7, R^8, и R^9 образуют необязательно замещенное 3-14-членное конденсированное кольцо;

R_{10}, R_{11} и R_{12} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила, 3–14-членного гетероциклила, $–OR_{13}$, $–SR_{13}$, галогена, $–NR_{13}R_{14}$, $–NO_2$ и –CN; и

R_{13} и R_{14} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила и 3–14-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4–8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3–8-членный циклоалкил и 3–14-членный гетероциклил независимо необязательно замещен –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$ или –CN.

[0068] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям приведенной ниже формулы (III),



(III)

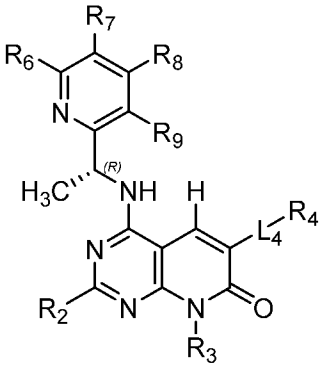
или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, изомеру, пролекарству или таутомеру, где R_2, R_3, L_4 и R_4 имеют значения, как определено в Формуле (I);

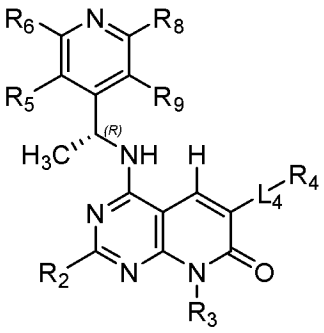
R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3-8-членного циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, –OH, галогена, $–NO_2$, –CN, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, $–C(O)R_{10}$, $–CO_2R_{10}$, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4-8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3-8-членный циклоалкил, 3-14-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещенный –OH, C_{1-6} алкилом, необязательно замещенный $-R_{10}$, галогеном, $–NO_2$, оксо, –CN, $–R_{10}$, $–OR_{10}$, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, 3-8-членным циклоалкилом, 3-14-членным гетероциклилом, необязательно замещенным R_{10}, 6-10-членным арилом или 5-10-членным гетероарилом, или любые два соседних R^5, R^6, R^7, R^8, и R^9 образуют необязательно замещенное 3-14-членное конденсированное кольцо;

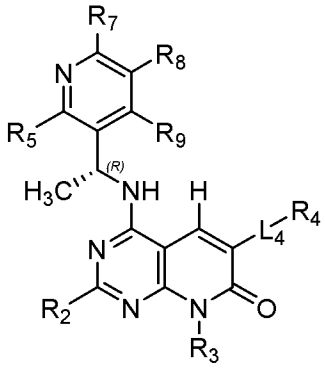
R_{10}, R_{11} и R_{12} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила, 3–14-членного гетероциклила, $–OR_{13}$, $–SR_{13}$, галогена, $–NR_{13}R_{14}$, $–NO_2$ и –CN; и

R_{13} и R_{14} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила и 3–14-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4–8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3–8-членный циклоалкил и 3–14-членный гетероциклил независимо необязательно замещен –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$ или –CN.

[0069] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям приведенной ниже формулы (IV-a), (IV-b) або (IV-c),


(IV-a)


(IV-b)


(IV-c)

или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, изомеру, пролекарству или таутомеру, где R_2, R_3, L_4 и R_4 имеют значения, как определено в Формуле (I);

R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3-8-членного циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, –OH, галогена, $–NO_2$, –CN, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, $–C(O)R_{10}$, $–CO_2R_{10}$, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4-8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3-8-членный циклоалкил, 3-14-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен –OH, C_{1-6} алкилом, необязательно замещен $-R_{10}$, галогеном, $–NO_2$, оксо, –CN, $–R_{10}$, $–OR_{10}$, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, 3-8-членным циклоалкилом, 3-14-членным гетероциклилом, необязательно замещенным R_{10}, 6-10-членным арилом или 5-10-членным гетероарилом, или любые два соседних R^5, R^6, R^7, R^8, и R^9 образуют необязательно замещенное 3-14-членное конденсированное кольцо;

R_{10}, R_{11} и R_{12} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила, 3–14-членного гетероциклила, $–OR_{13}$, $–SR_{13}$, галогена, $–NR_{13}R_{14}$, $–NO_2$ и –CN; и

R_{13} и R_{14} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила и 3–14-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4–8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3–8-членный циклоалкил и 3–14-членный гетероциклил независимо необязательно замещен –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$ или –CN.

[0070] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям приведенной ниже формулы (IV-a) или формулы (IV-b).

[0071] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (II)-(IV) от одного до трех из R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 представляет собой C_{1-6} алкил, где алкил необязательно замещен галогеном.

[0072] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (II)-(IV) от одного до трех из R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 представляет собой C_{1-6} алкил, где алкил необязательно замещен галогеном или –OH.

[0073] В некоторых вариантах реализации соединений Фрмулы (II)-(IV) от одного до трех из R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 представляет собой C_{1-6} алкил, и от одного до трех из R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном.

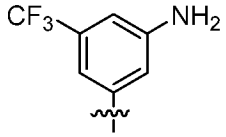
[0074] В некоторых вариантах реализации соединений Фрмулы (II)-(IV) от одного до трех из R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 представляет собой галоген, и от одного до трех из R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном.

[0075] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (II)-(IV) от одного до трех из R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 представляет собой $–NH_2$.

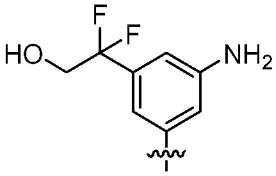
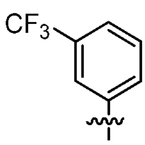
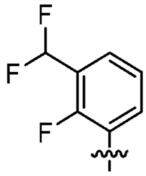
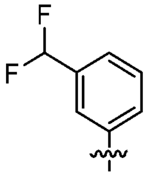
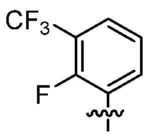
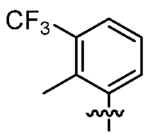
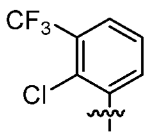
[0076] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (II)-(IV) один из R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 представляет собой $–NH_2$; и один из R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном.

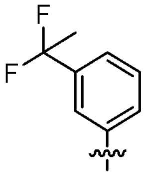
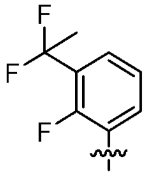
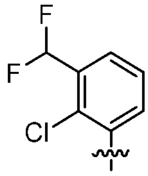
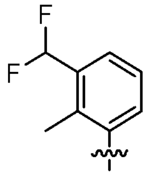
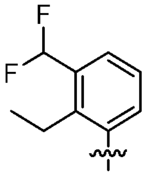
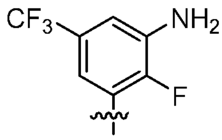
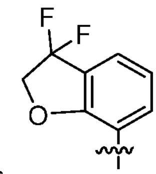
[0077] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (II)-(IV) любые два соседних R^5, R^6, R^7, R^8, и R^9 образуют 3-14-членное конденсированное кольцо. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (II)-(IV) любые два соседних R^5, R^6, R^7, R^8, и R^9 образуют 3-8 членное конденсированное кольцо. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (II)-(IV) любые два соседних R^5, R^6, R^7, R^8, и R^9 образуют 4-8 членное конденсированное кольцо В некоторых вариантах реализации соединений Формул (II)-(IV) любые два соседних R^5, R^6, R^7, R^8, и R^9 образуют 4-членное конденсированное кольцо или 5- членное конденсированное кольцо. В некоторых вариантах реализации конденсированное кольцо представляет собой 3-8-членный гетероциклил или 3-8-членный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации конденсированное кольцо представляет собой 4-8-членный гетероциклил или 4-8-членный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации конденсированное кольцо представляет собой 4-членный гетероциклил или 5-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации конденсированное кольцо представляет собой 4-членный циклоалкил или 5-членный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации конденсированное кольцо необязательно замещено –OH, C_{1-6} алкилом, галогеном, $–NO_2$, оксо, –CN, $–R_{10}$, $–OR_{10}$, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, 3–8 членным циклоалкилом, 3-14 членным гетероциклилом, 6-10-членным арилом или 5-10 членным гетероарилом. В некоторых вариантах реализации конденсированное кольцо необязательно замещено галогеном.

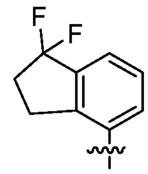
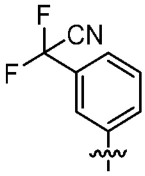
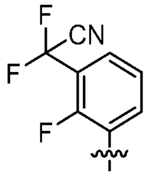
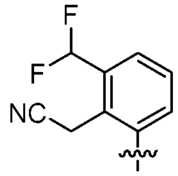
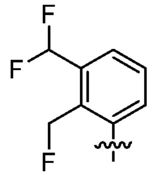
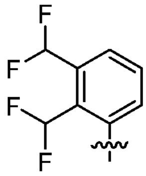
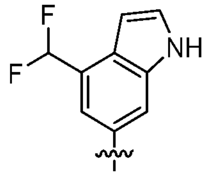
[0078] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (II)-(IV) один или более из R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 выбирают из $–CF_3$, $–NH_2$, –F и $–CF_2CH_2OH$. В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (II) один из R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 представляют собой $–CF_3$, а один из R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 представляет собой – NH_2. В некоторых вариантах соединений формулы (II) один из R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 представляет собой –F, а один из R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 представляет собой $–CF_2CH_2OH$.

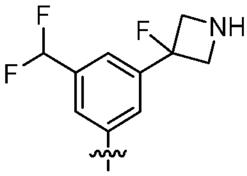
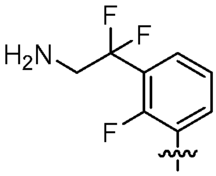
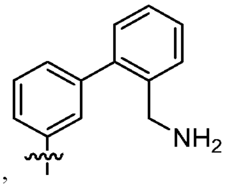
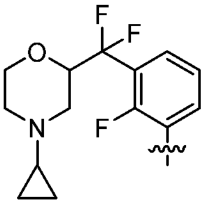
[0079] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I) R_1 выбран из:, 

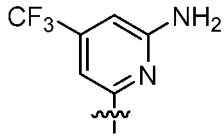
,

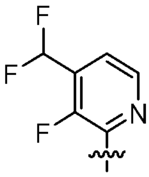
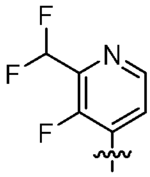
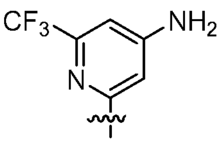
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

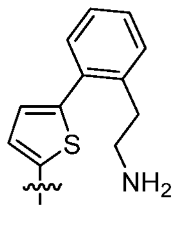
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

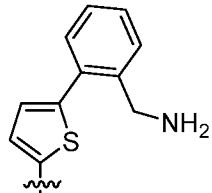
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

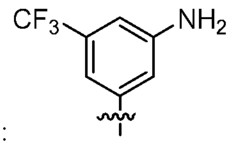
 ,  ,  и  .

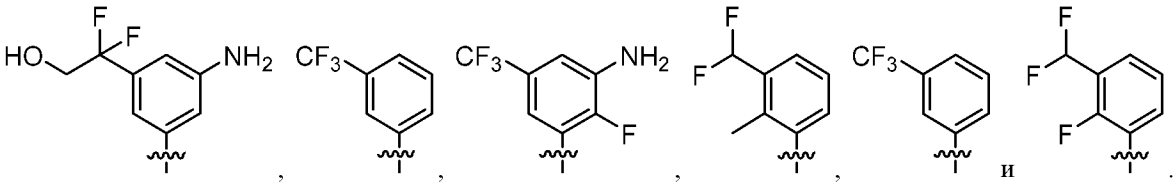
[0080] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I) R_1 выбран из:,  ,

 ,  и  .

[0081] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I) R_1 выбран из:,  и

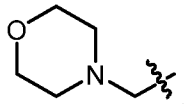
 .

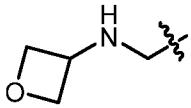
[0082] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I) R_1 выбран из:  ,



[0083] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_2 представляет собой H.

[0084] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_2 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_2 представляет собой $–CH_3$.

[0085] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 5-6-членным гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_2 представляет собой  .

[0086] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный. $–NHR_{2a}$, где R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил или 3-6-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_2 выбран из  и $–CH_2NHCH_3$.

[0087] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный $-OR_{2a}$, где R_{2a} представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_2 представляет собой $–CH_2OH$.

[0088] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_2 представляет собой $–NHR_{2a}$, где R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_2 представляет собой $–NHCH_3$.

[0089] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_2 представляет собой $–OR_{2a}$; где R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_2 представляет собой $–OCH_3$.

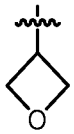
[0090] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_3 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_3 представляет собой $–CH_3$. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_3 представляет собой $–CD_3$.

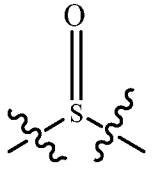
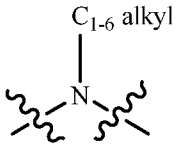
[0091] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_3 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный ь– OH . В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_3 представляет собой $–CH_2CH_2OH$.

[0092] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_3 представляет собой H.

[0093] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_3 представляет собой $–OR_{3a}$. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_3 представляет собой $–OCH_3$.

[0094] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_3 представляет собой циклопропил.

[0095] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_3 представляет собой 3-6 членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_3 представляет собой  .

[0096] В некоторых вариантах соединений Формулы (I)-(IV) L_4 выбран из группы, состоящей из связи, –C(O)–, –C(O)O–, –C(O)NH$(CH_2)_o$ –,–NH–, –S–, –S$(O)_2$–,  ,  , –$(CH_2)_p$– и –O–; где o равно 0, 1 или 2; и где p равно числу от 1 до 6.

[0097] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) L_4 представляет собой связь.

[0098] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) L_4 представляет собой –C(O)–.

[0099] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) L_4 представляет собой –$(CH_2)_p$–. В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I) L_4 представляет собой –(CH_2)–.

[00100] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I)-(IV) R_4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-14-членного циклоалкила, 3-14-членного циклоалкенила, 3-14-членного гетероциклила, 6-10-членного арил и 5-10-членного гетероарил; где каждый C_{1-6} алкил, 3-14-членный циклоалкил, 3-14-членный циклоалкенил, 3-14-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, –R_{4a}, –OR_{4a}, –O–C_{1-6} alkyl–R_{4a}, =O, галогеном, –C(O)R_{4a}, –C(OO)R_{4a}, –C(O)N$R_{4b}R_{4c}$, –NR_{4b}C(O)R_{4c}, –CN, =NR_{4a}, –N$R_{4b}R_{4c}$, –SO_2R_{4a}, 3-6-членным циклоалкилом, 3-7-членным гетероциклилом, 6-10-членным арилом или 5-10-членным гетероарилом.

[00101] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I)-(IV) R_4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-14-членного циклоалкила, 3-14-членного циклоалкенила, 3-14-членного гетероциклила, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил; где каждый C_{1-6} алкил, 3-14-членный циклоалкил, 3-14-членный циклоалкенил, 3-14-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом –OR_{4a}, =O, галогеном, –C(O)R_{4a}, –C(OO)R_{4a}, –C(O)N$R_{4b}R_{4c}$, –CN, –N$R_{4b}R_{4c}$, 3–6-членным циклоалкилом, 3–7-членным гетероциклилом, 6–10-членным арилом или 5 -10-членным гетероарилом.

[00102] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I)-(IV) R_{4a} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, –C(O)R_{4b}, –C(O)N$R_{4b}R_{4c}$, =O, 3-6-членный циклоалкил, 6-10-членный арил, необязательно замещенный –OR_{4b}, –CN, =N-3-6-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, –$(CH_2)_rOCH_3$, или –$(CH_2)_rOH$ где r равно 1, 2, или 3; где каждый R_{4b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил; и где каждый R_{4c} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

[00103] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I)-(IV) R_{4a} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, –C(O)R_{4b}, –C(O)N$R_{4b}R_{4c}$, 3-6-членный циклоалкил, 6 -10-членный арил, необязательно замещенный –OR_{4b}, –CN, 3-7-членным гетероциклилом, –$(CH_2)_rOCH_3$, или –$(CH_2)_rOH$, где r равно 1, 2 или 3; где каждый R_{4b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил; и где каждый R_{4c} независимо

представляет собой H или C_{1-6} алкил.

[00104] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_4 представляет собой 3-14-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_4 представляет собой замещенный 3-14-членный гетероциклил.

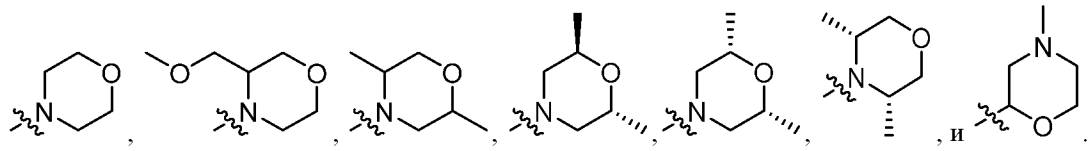
[00105] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_4 представляет собой 3-14-членный гетероциклил, замещенный 3-6-членным гетероциклилом. В некоторых вариантах реализации гетероциклильный заместитель представляет собой оксетанил.

[00106] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_4 представляет собой 3-14-членный гетероциклил, замещенный C_{1-6} алкилом. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_4 представляет собой 3-14-членный гетероциклил, замещенный $–CH_3$. В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_4 представляет собой 3-14-членный гетероциклил, замещенный $–CH_2–$, то есть заместитель представляет собой метиленовый мостик, соединяющий 2 атома углерода в гетероциклильном кольце.

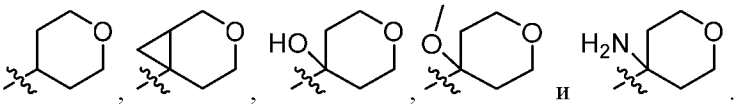
[00107] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_4 представляет собой 3-14-членный гетероциклил, замещенный 3-6-членным циклоалкилом. В некоторых вариантах реализации циклоалкильный заместитель представляет собой циклопропил.

[00108] В некоторых вариантах реализации соединений Формул (I)-(IV) R_4 представляет собой 3-14-членный гетероциклил, замещенный =O.

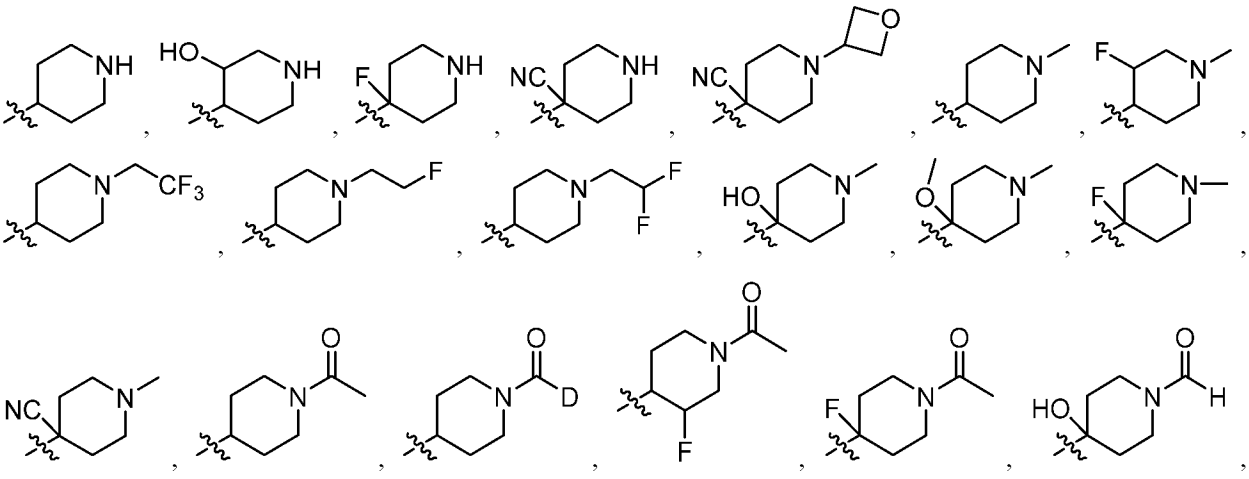
[00109] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:

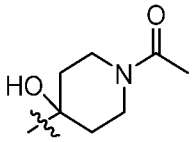
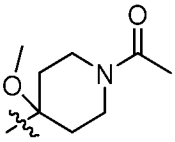
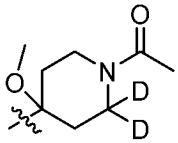
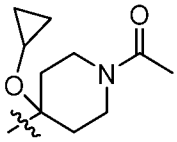
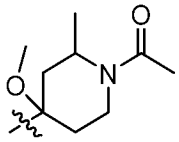
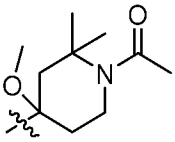
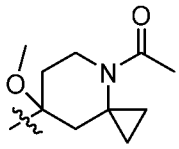
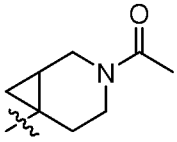
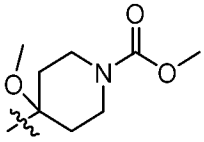
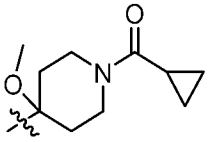
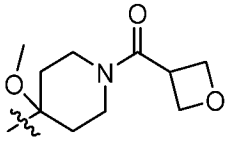
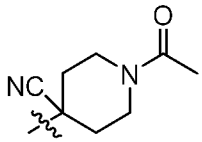
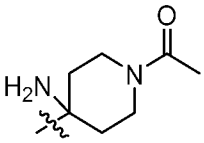
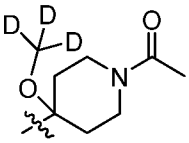
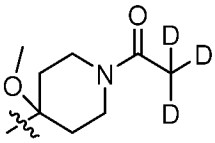
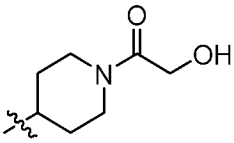
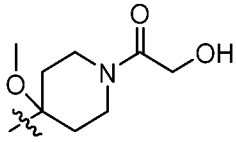
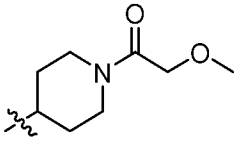
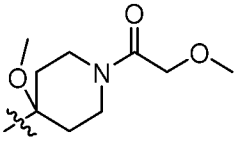
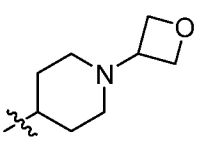
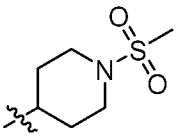
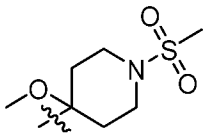
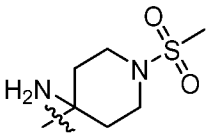
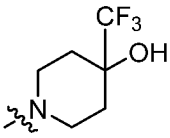
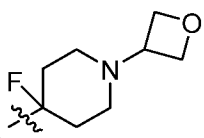
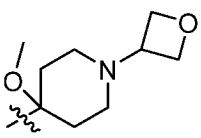
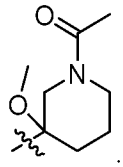


[00110] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:

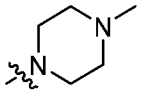
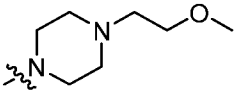
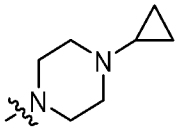
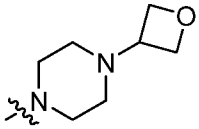
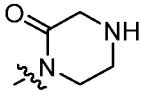
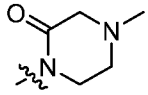
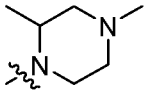


[00111] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:

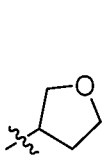
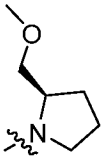
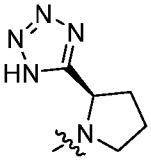
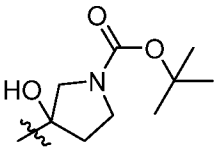
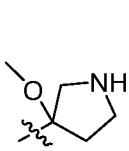
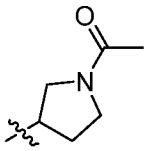
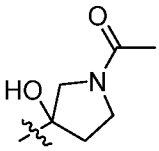
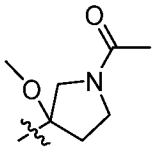
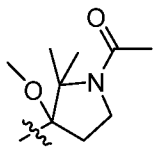
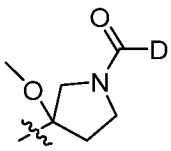
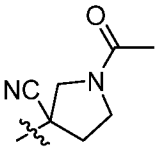
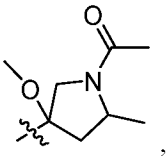
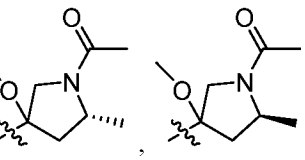
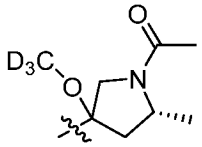
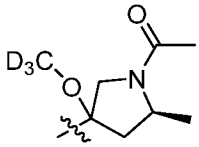
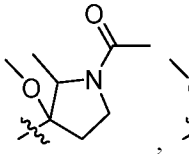
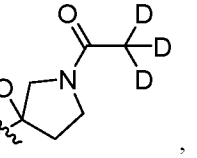
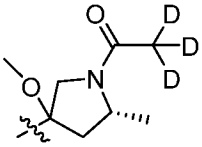
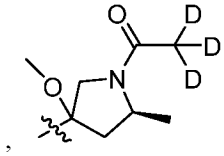


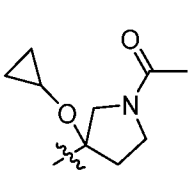
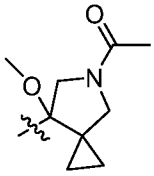
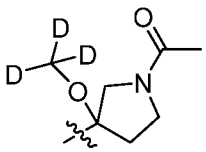
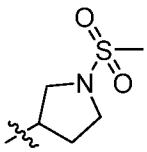
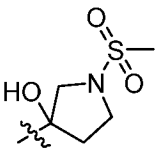
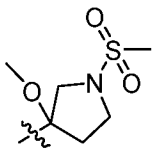
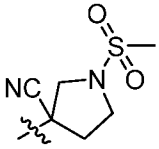


























и


[00112] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:

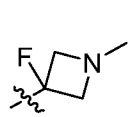
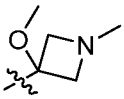
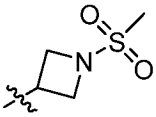
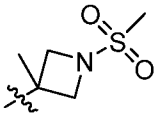
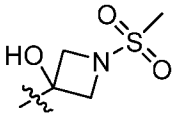
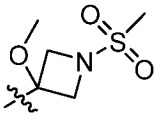
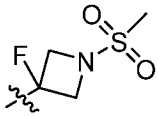
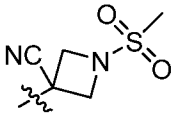
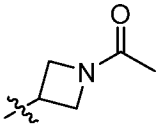
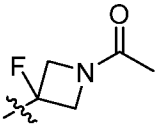
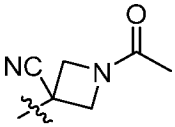
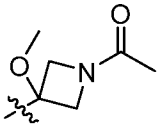
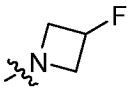
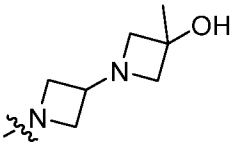
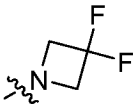
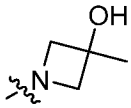
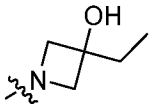
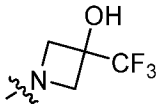






и


[00113] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:

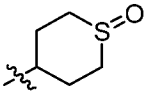
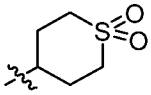
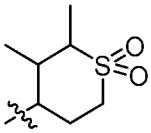
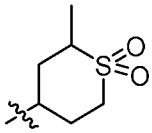
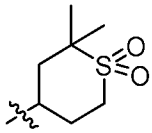
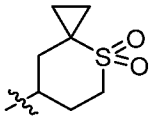
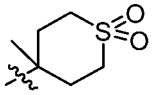
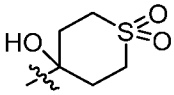
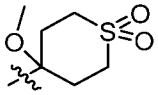
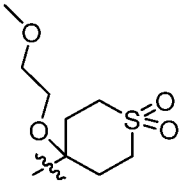
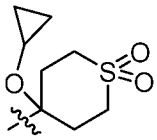
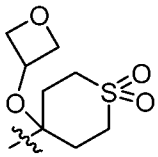
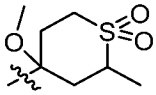
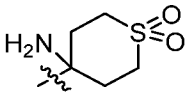
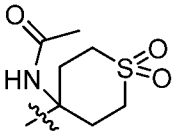
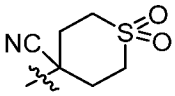
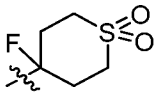
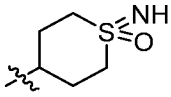
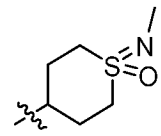
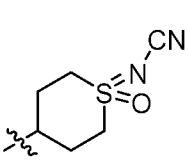
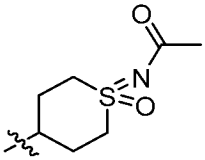
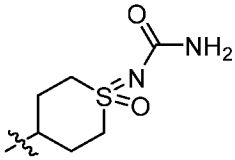
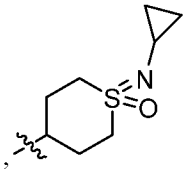
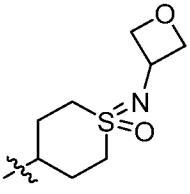
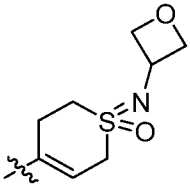
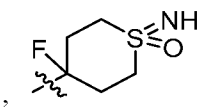
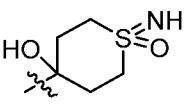
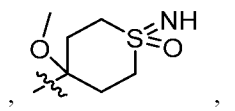
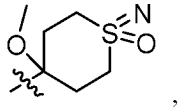
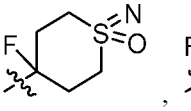
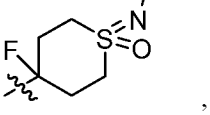




















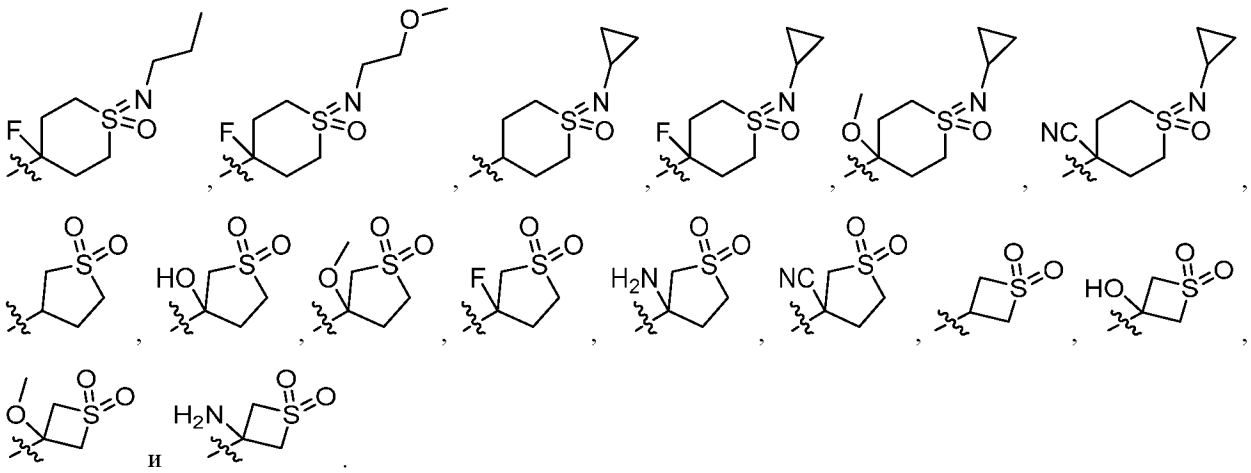
 ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[00114] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:

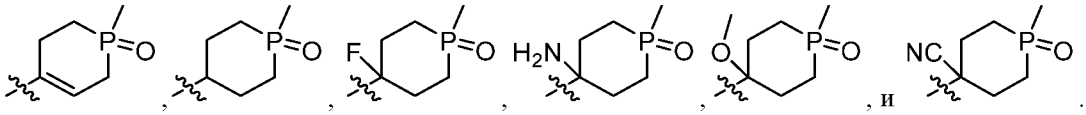
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и .

[00115] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:

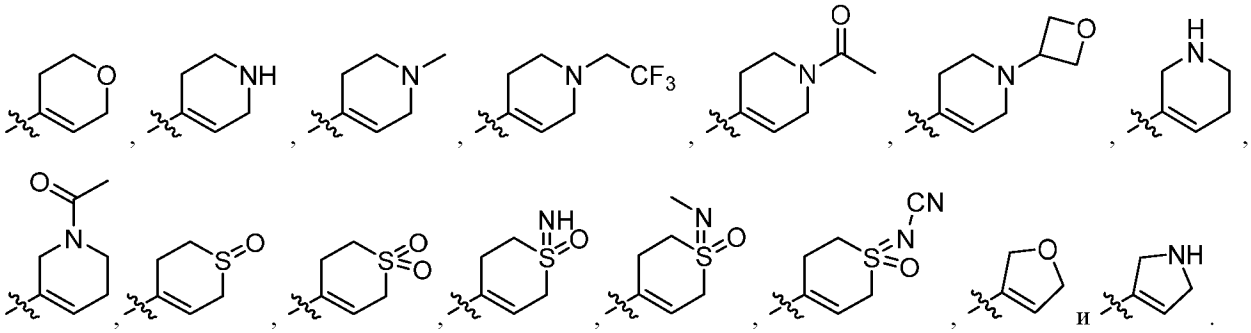
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , .



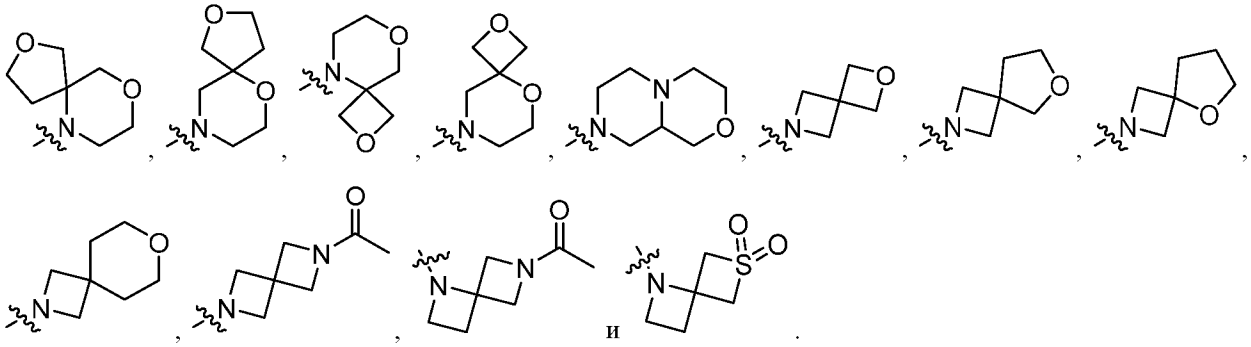
[00116] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:



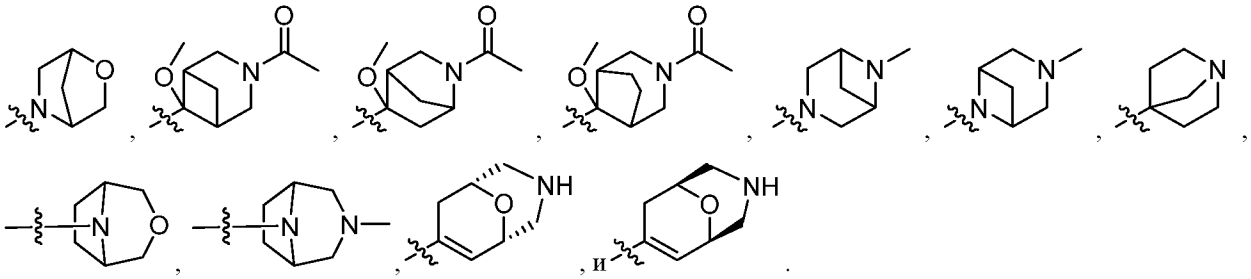
[00117] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:



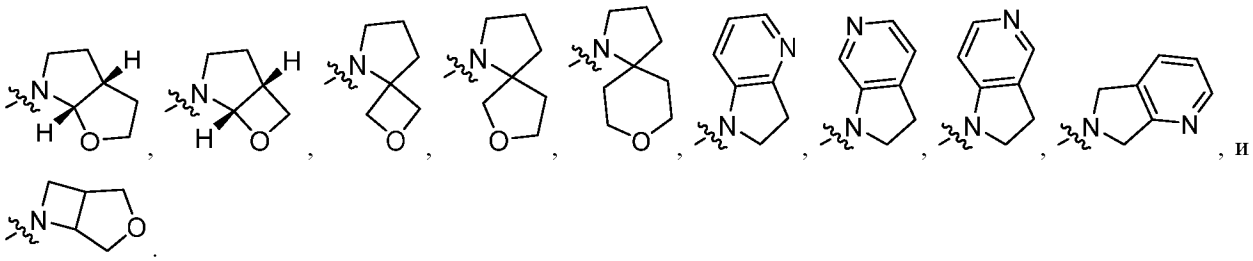
[00118] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:



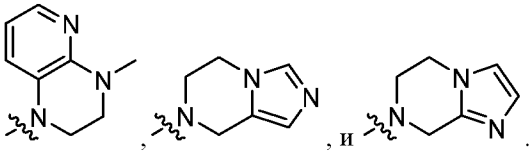
[00119] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:



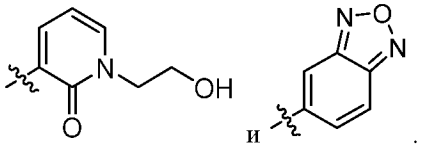
[00120] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:



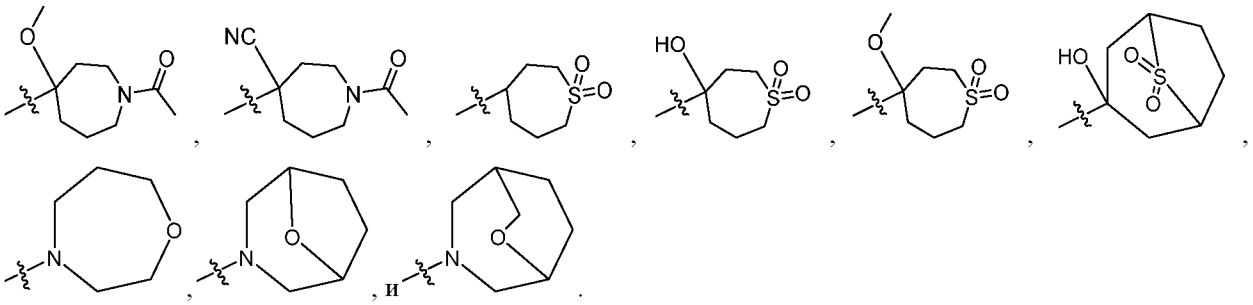
[00121] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:



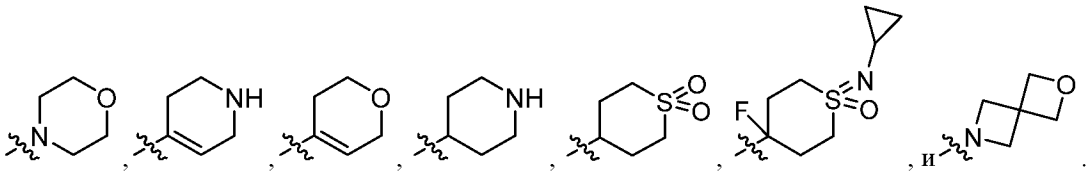
[00122] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:



[00123] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой гетероциклил, выбранный из:

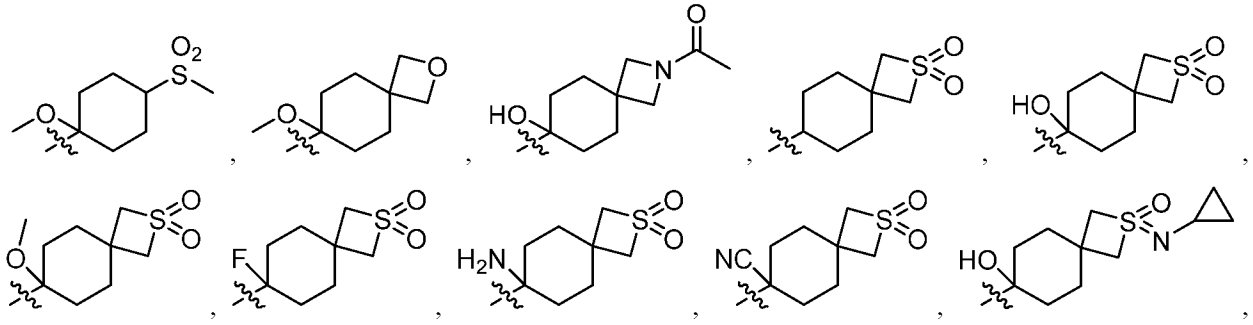


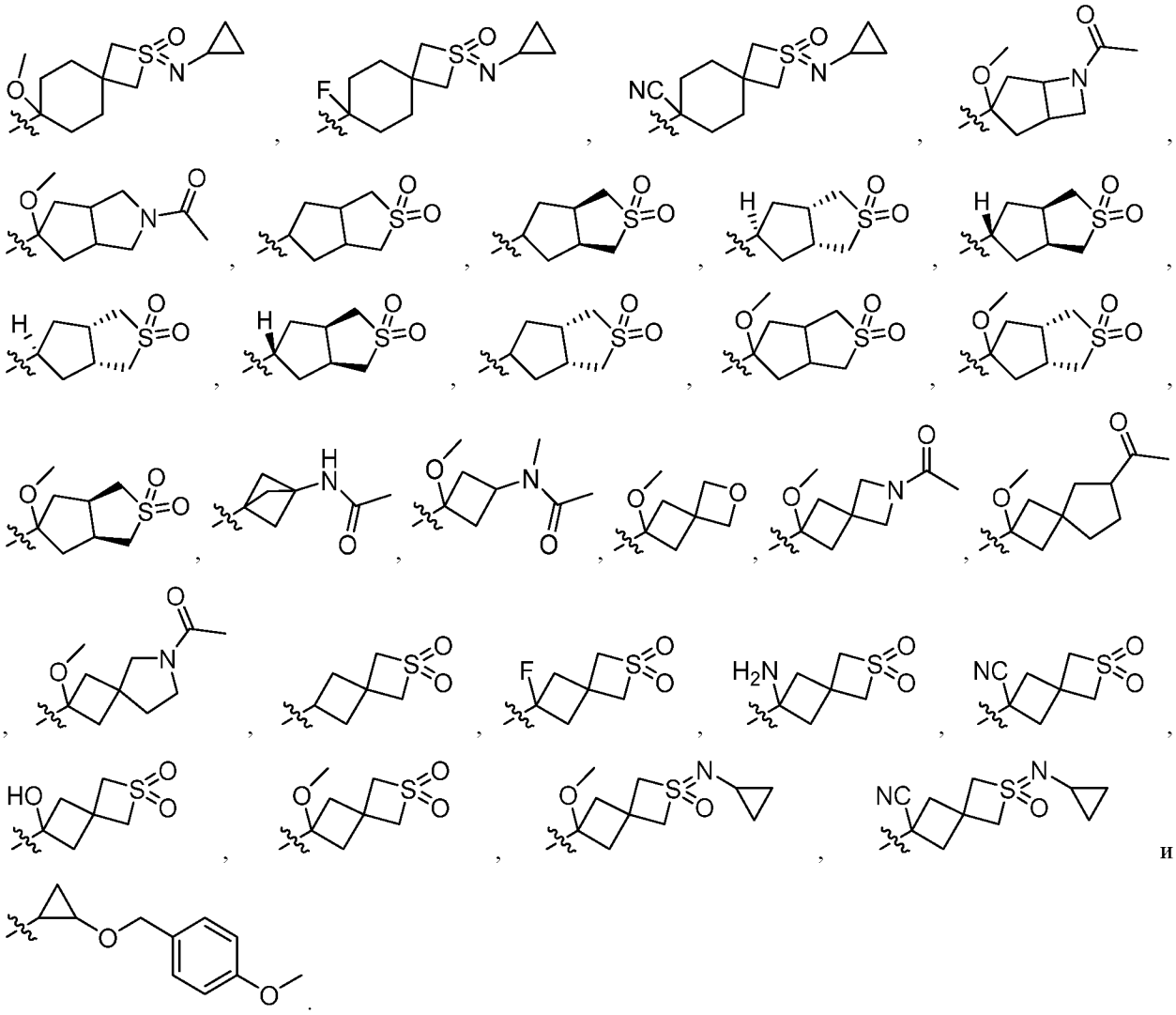
[00124] В некоторых вариантах реализации R_4 выбран из:



[00125] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой 3-14-членный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой замещенный 3-14-членный циклоалкил.

[00126] В некоторых вариантах реализации R_4 выбран из:

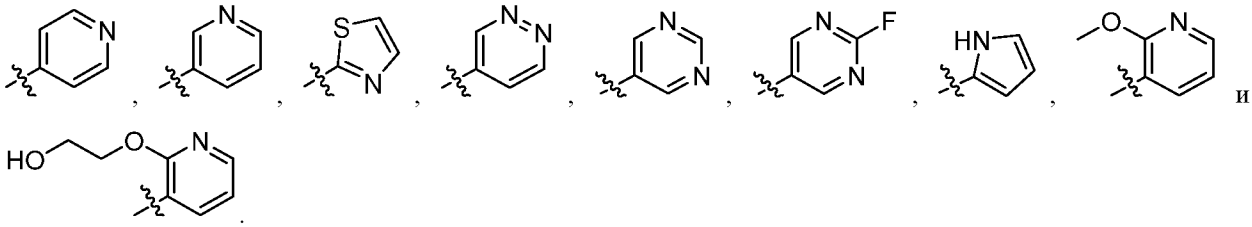




[00127] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой 6-10-членный арил. В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой замещенный 6-10-членный арил. В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой фенил В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой фенил, замещенный одной или двумя группами, выбранными из $–OCH_3$ или –CN.

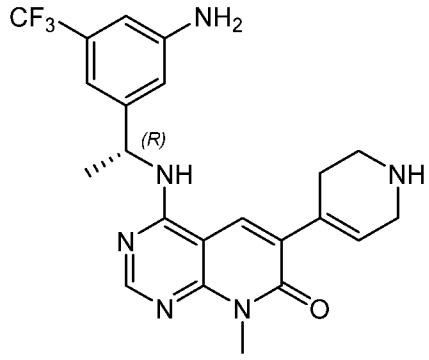
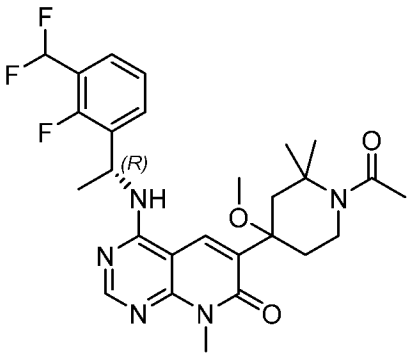
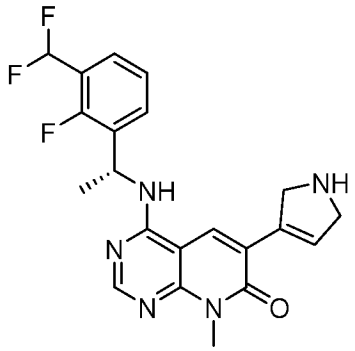
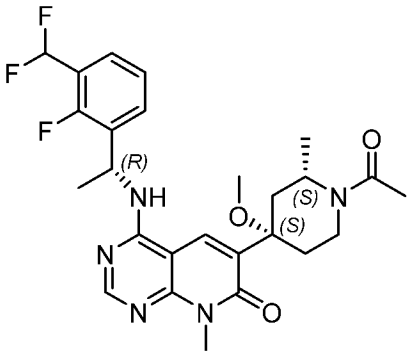
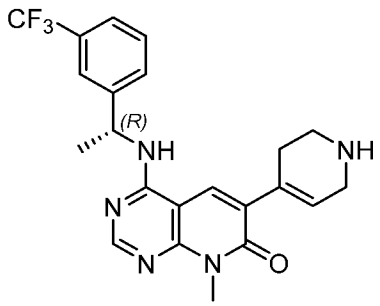
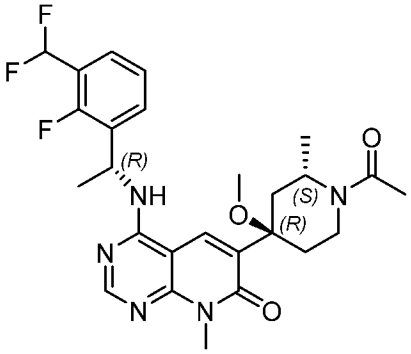
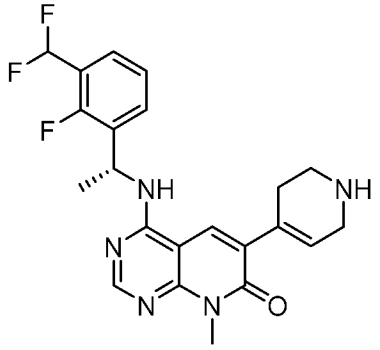
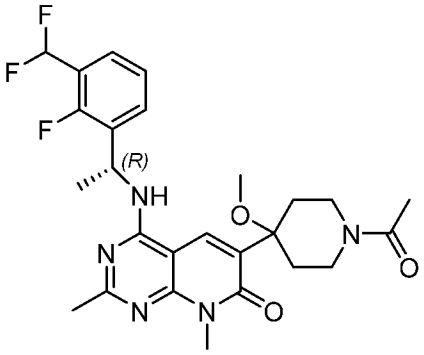
[00128] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой 5-10 членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой замещенный 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_4 выбран из 1H-пиррола, тиазола, пиридина, пиридазина, пиримидина, каждый из которых необязательно замещен группой, выбранной из –F, $–OCH_3$ и $–OCH_2CH_2OH$.

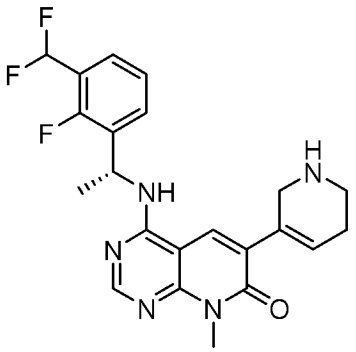
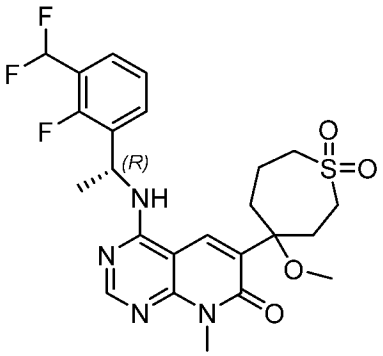
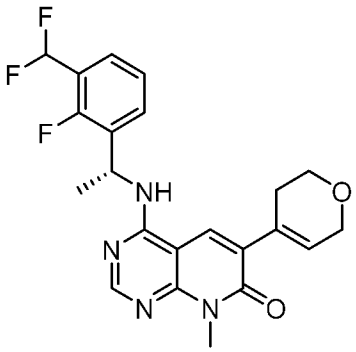
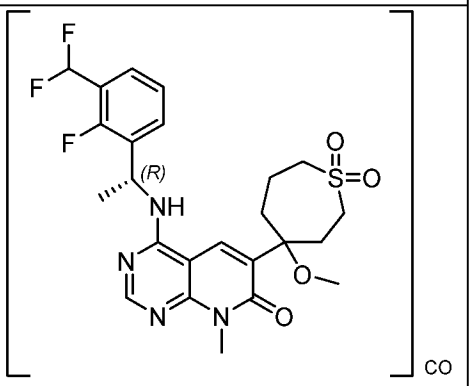
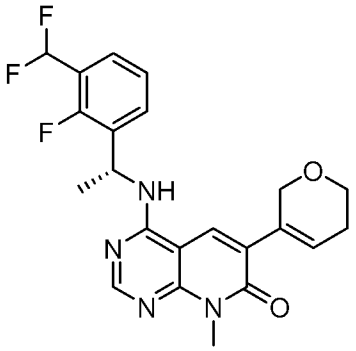
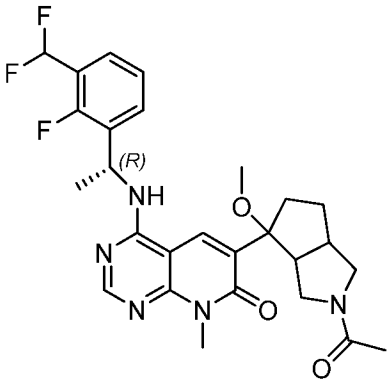
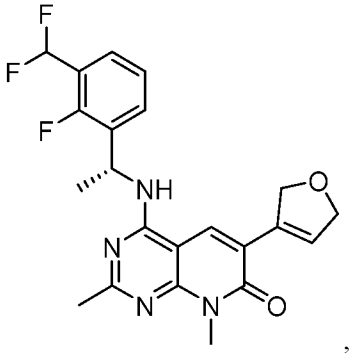
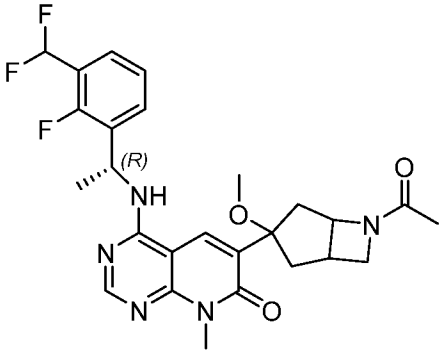
[00129] В некоторых вариантах реализации R_4 выбран из:

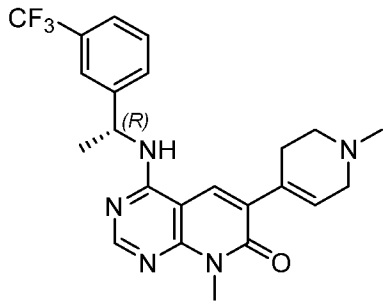
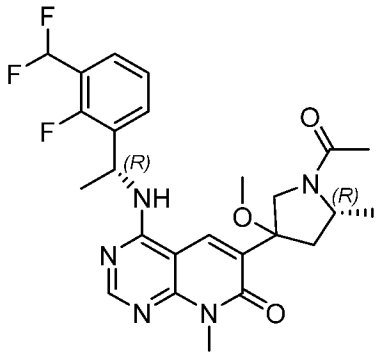
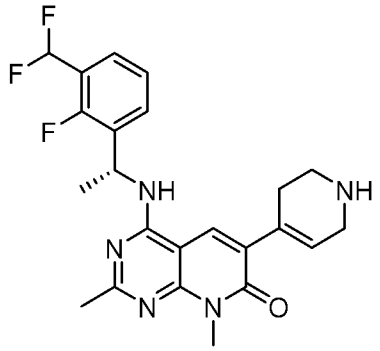
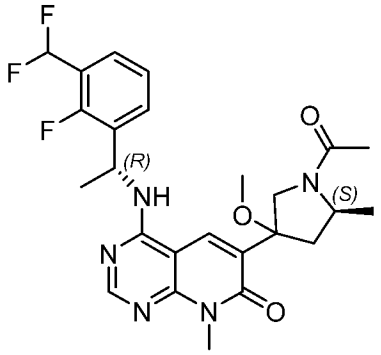
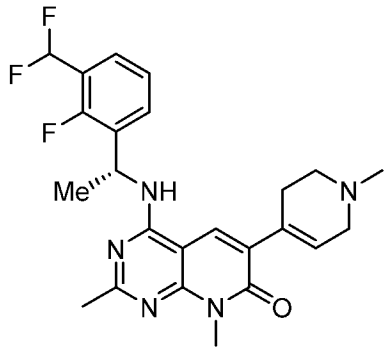
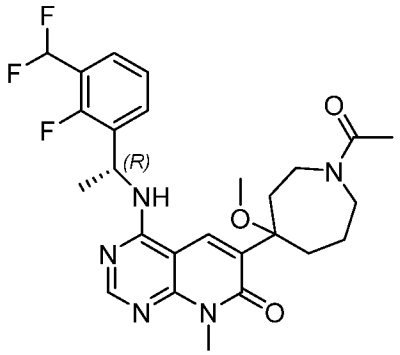
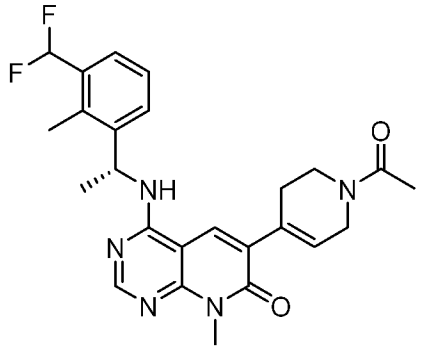
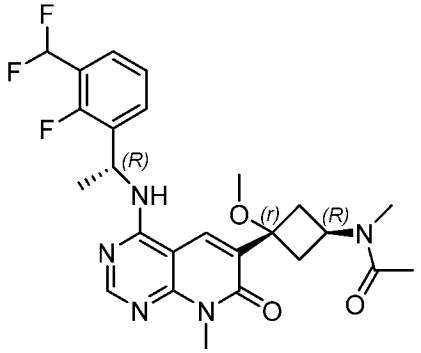
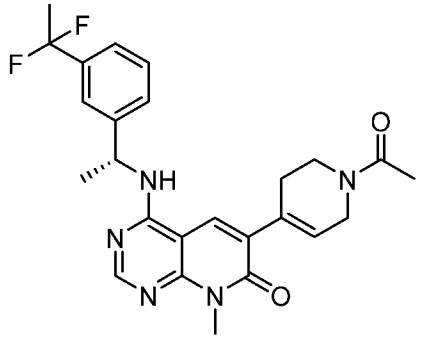
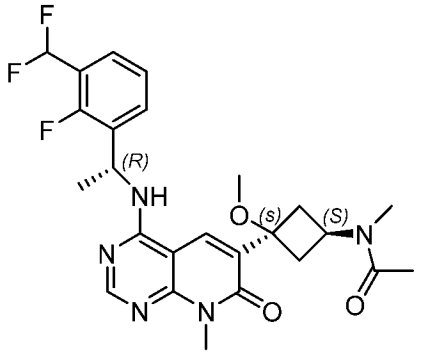


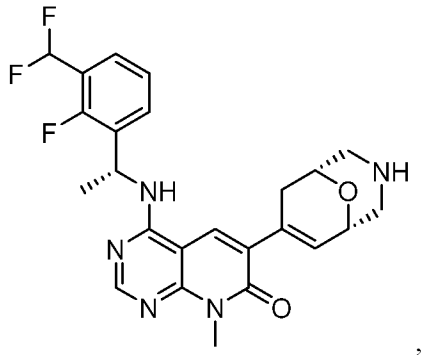
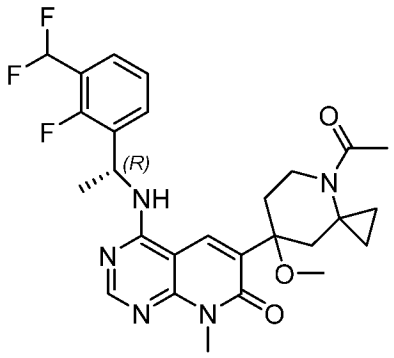
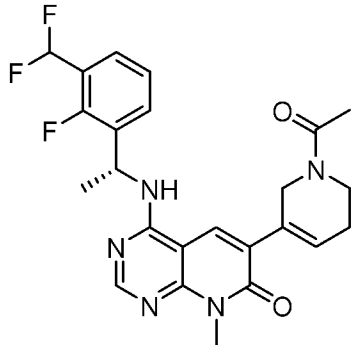
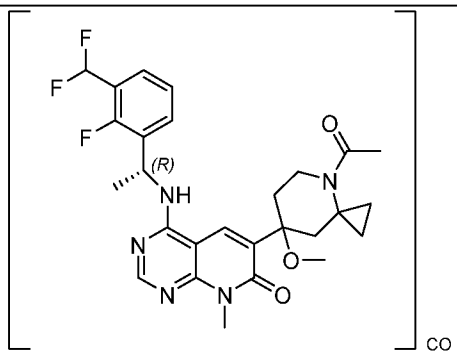
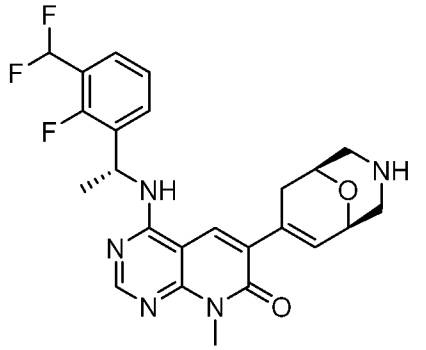
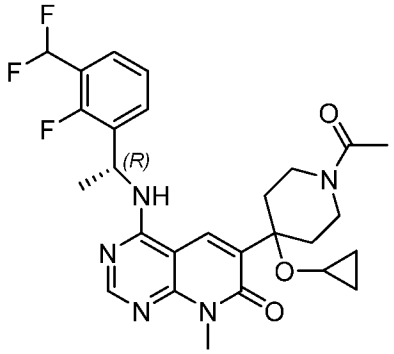
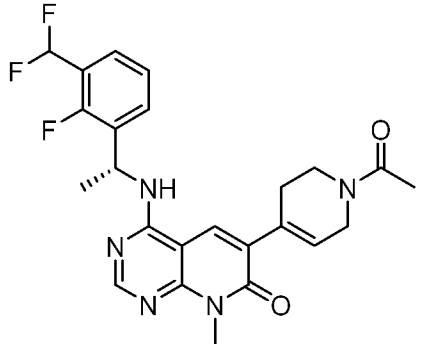
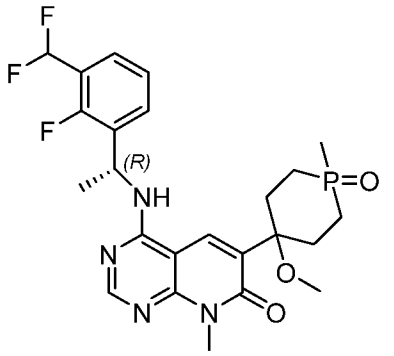
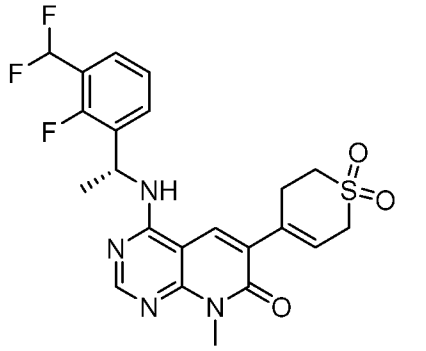
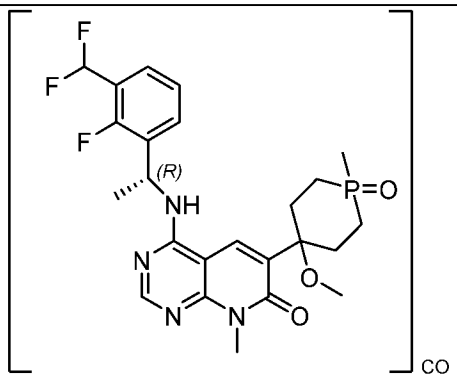
[00130] В настоящем изобретении предложены соединения и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, выбранные из группы, состоящей из соединений из таблицы A:

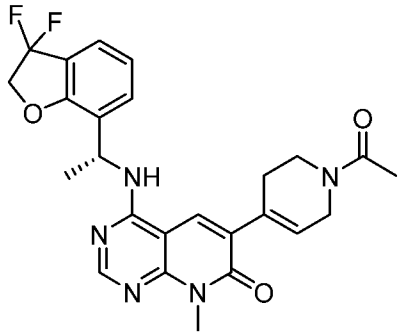
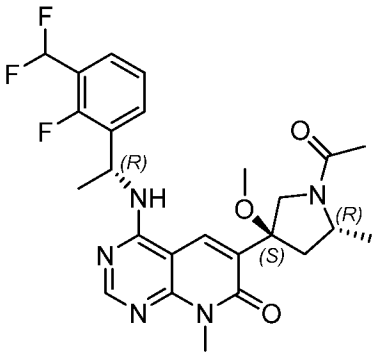
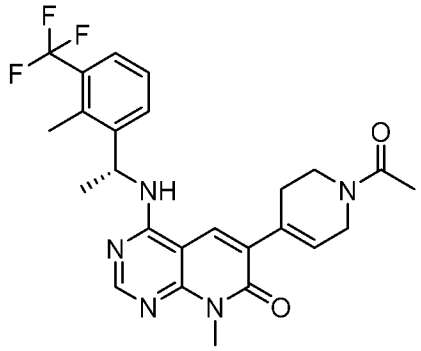
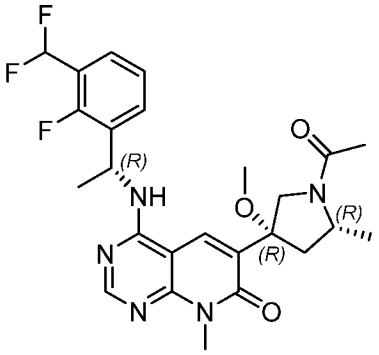
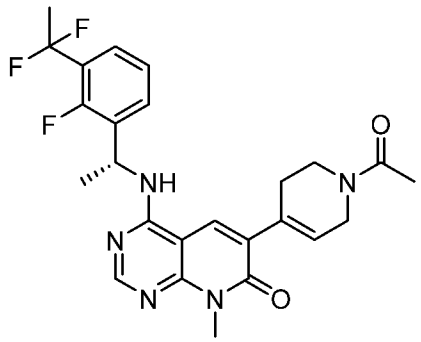
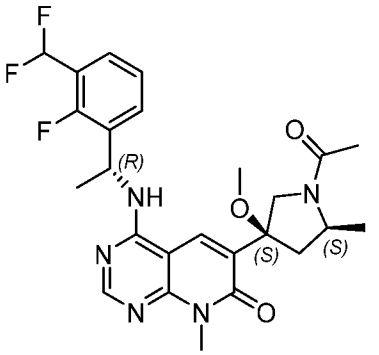
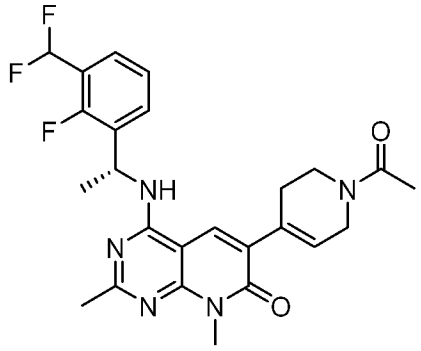
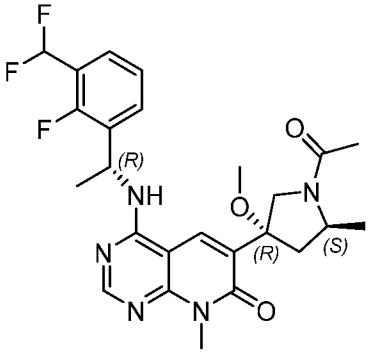
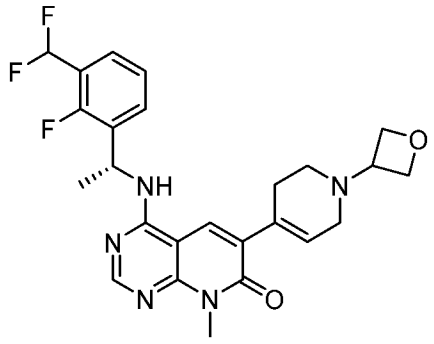
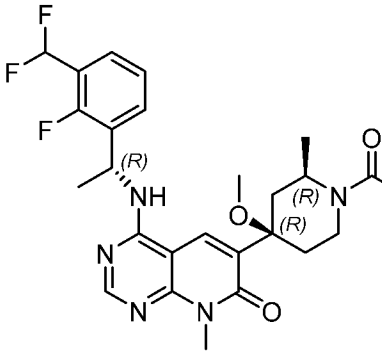
Таблица А.

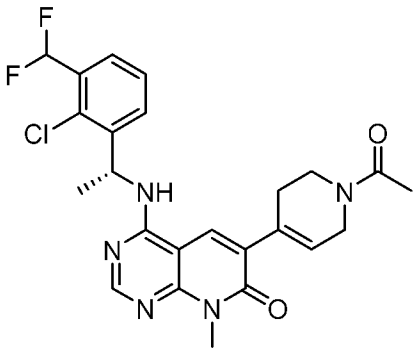
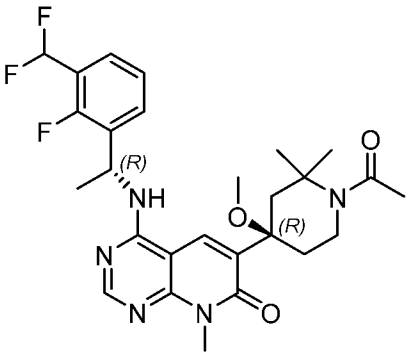
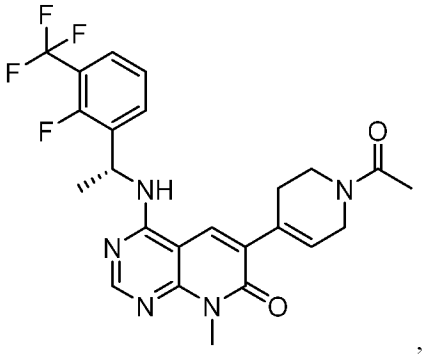
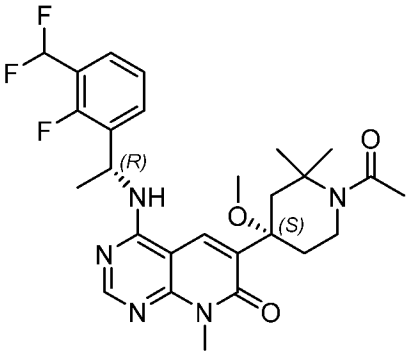
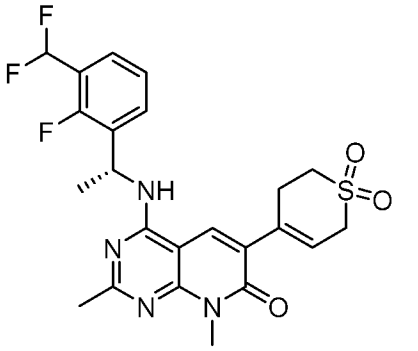
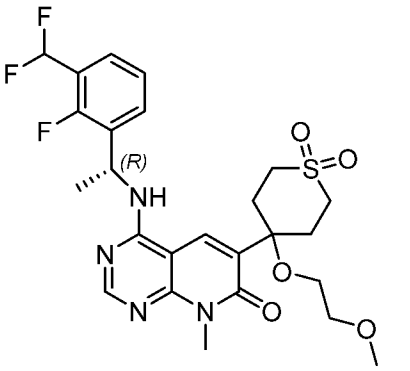
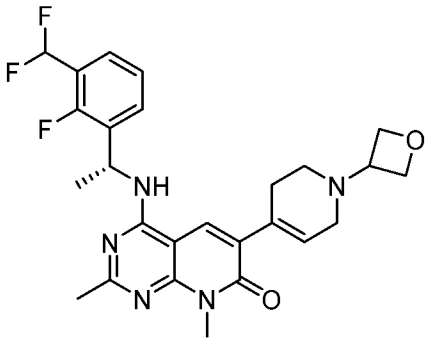
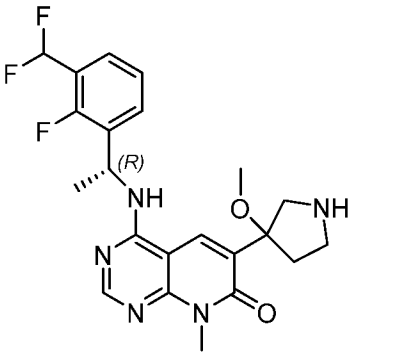
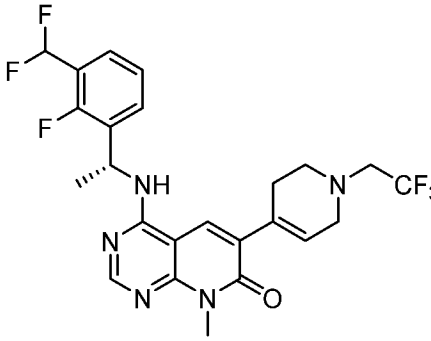
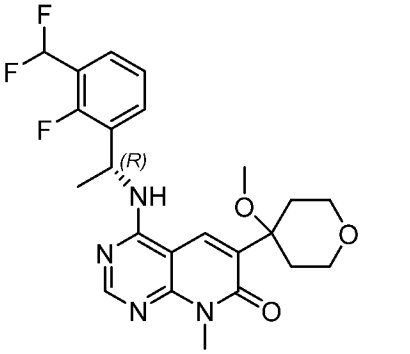
Пример №	Структура	Пример №	Структура
Пример 1.		**Пример 32-29.**	
Пример 1-1.		**Пример 32-30.**	
Пример 1-2.		**Пример 32-31.**	
Пример 1-3.		**Пример 32-32.**	

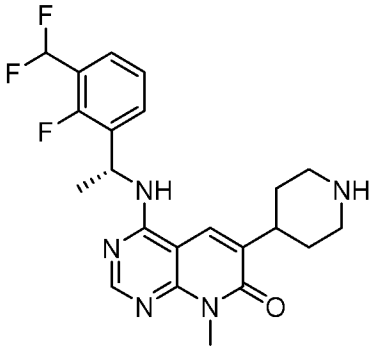
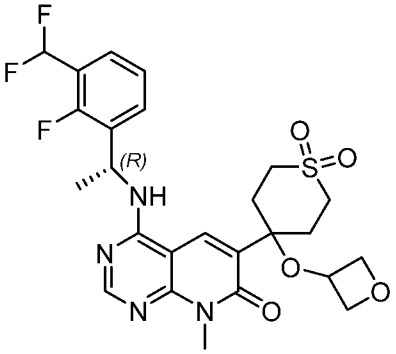
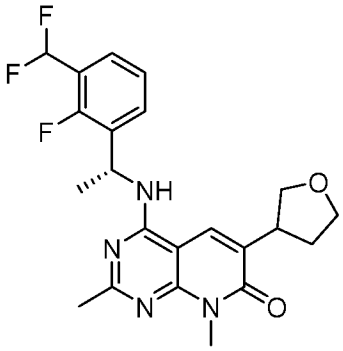
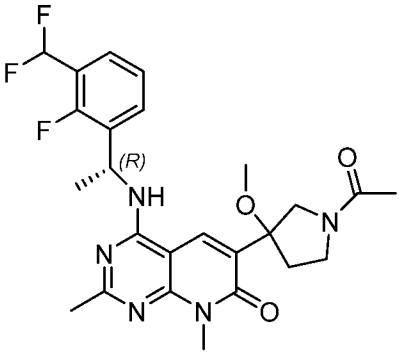
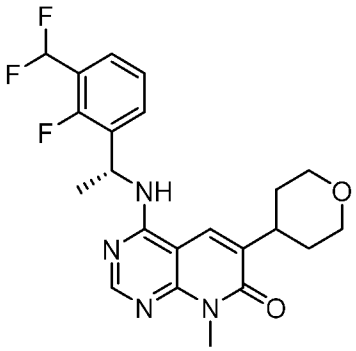
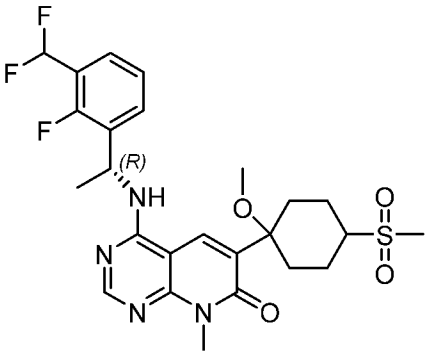
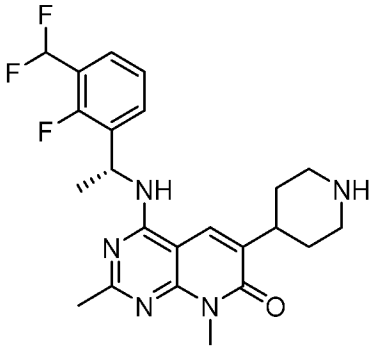
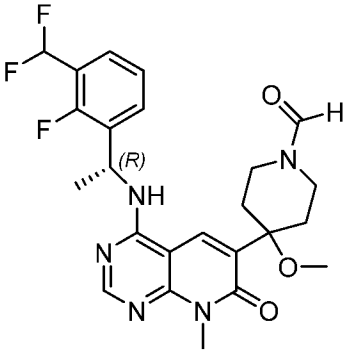
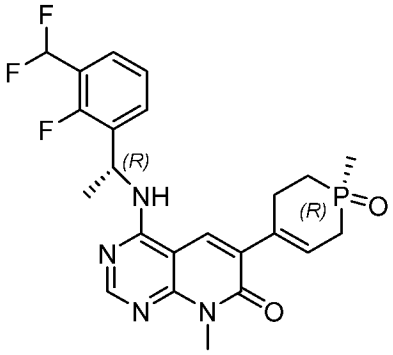
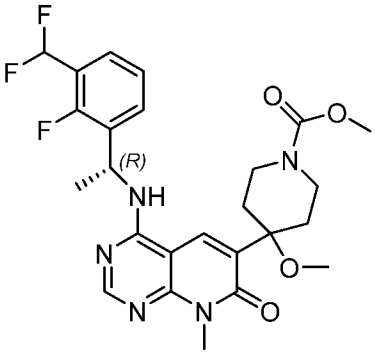
Пример 1-4.		**Пример 32-33.**	
Пример 1-5.		**Пример 32-34.**	
Пример 1-6.		**Пример 32-35.**	
Пример 1-7.		**Пример 32-36.**	

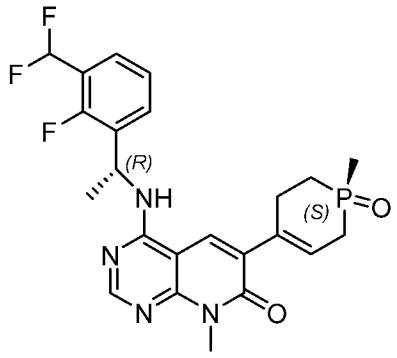
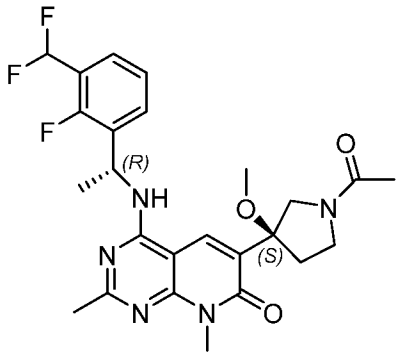
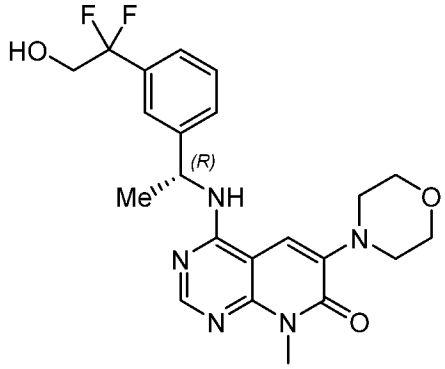
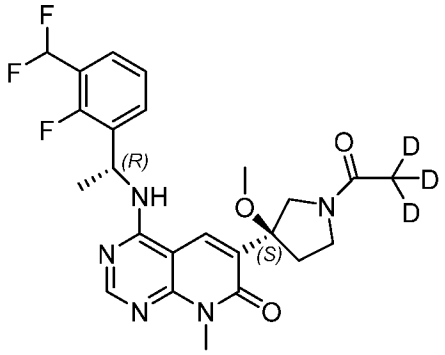
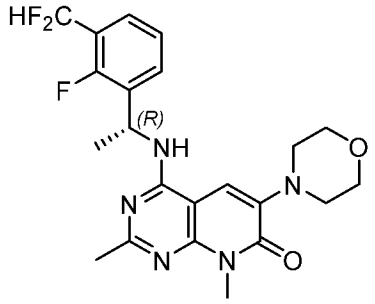
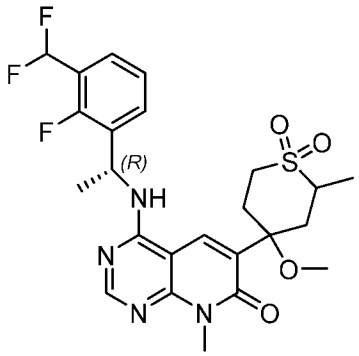
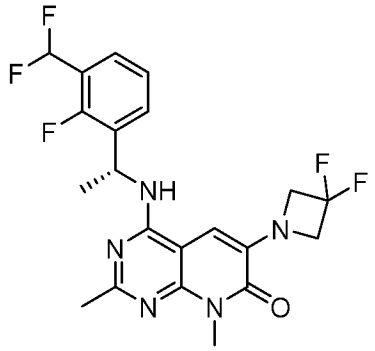
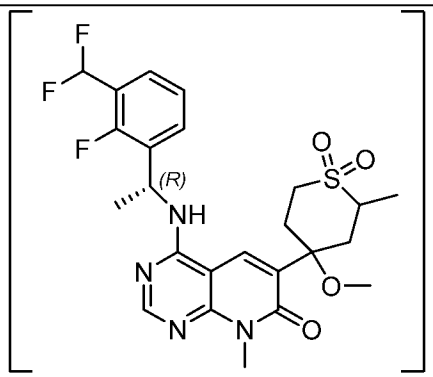
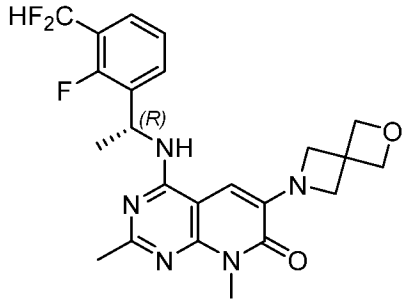
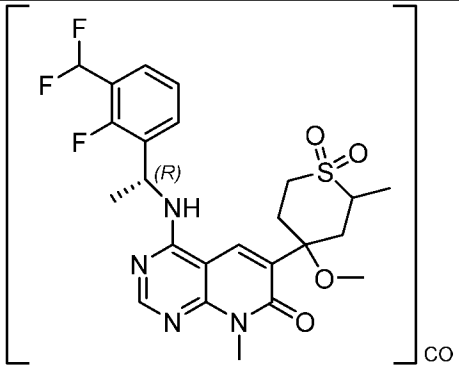
Пример 1-8.		**Пример 32-37.**	
Пример 1-9.		**Пример 32-38.**	
Пример 1-10.		**Пример 32-39.**	
Пример 1-11.		**Пример 32-40.**	
Пример 1-12.		**Пример 32-41.**	

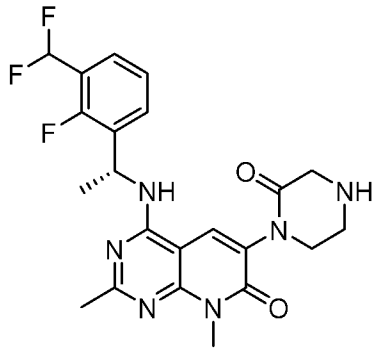
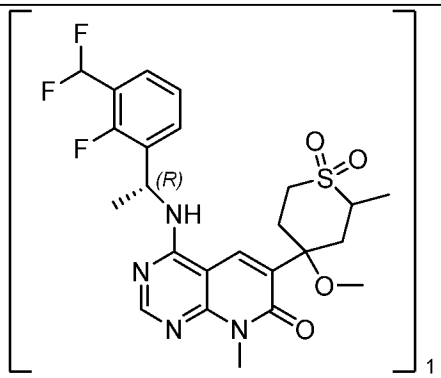
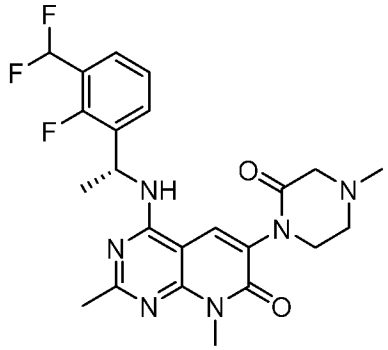
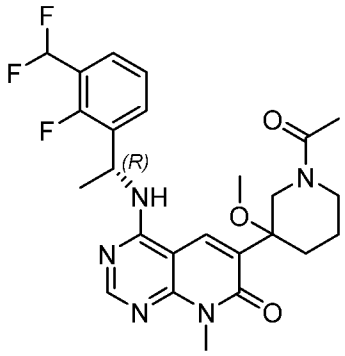
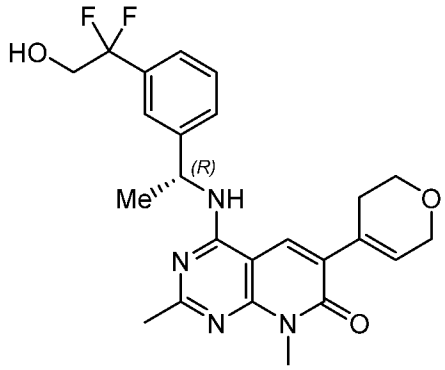
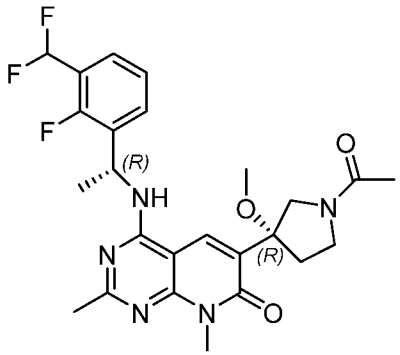
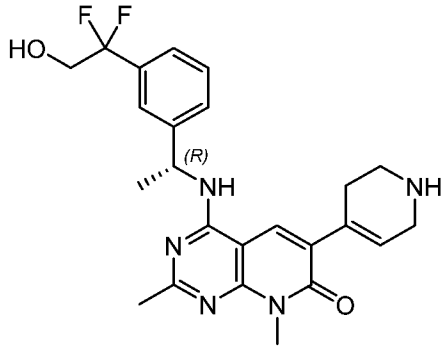
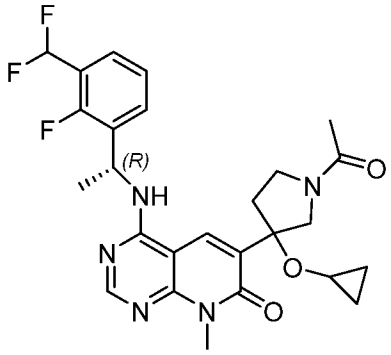
Пример 1-13.		**Пример 32-42.**	
Пример 1-14.		**Пример 32-43.**	
Пример 1-15.		**Пример 32-44.**	
Пример 1-16.		**Пример 32-45.**	
Пример 1-17.		**Пример 32-46.**	

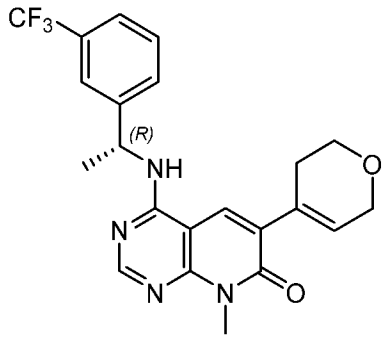
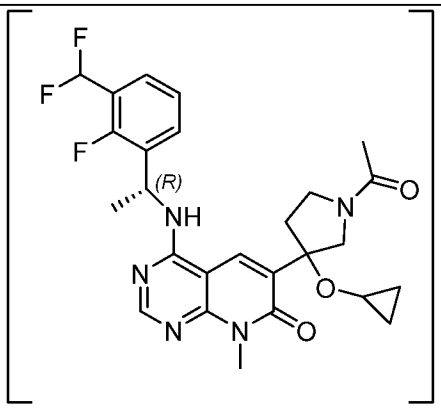
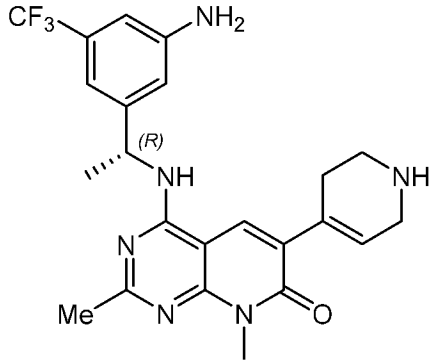
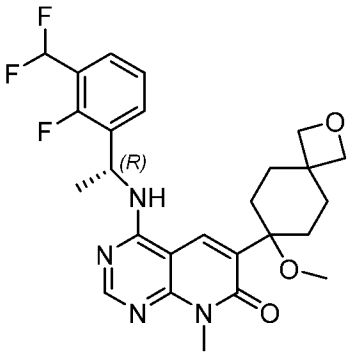
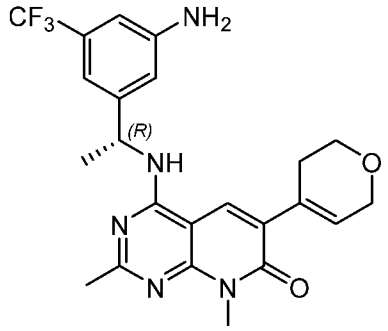
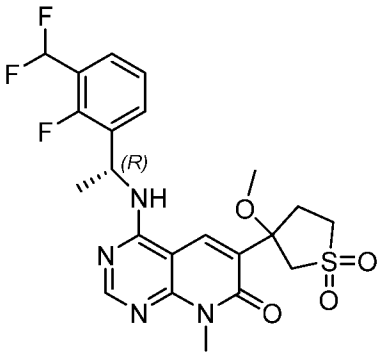
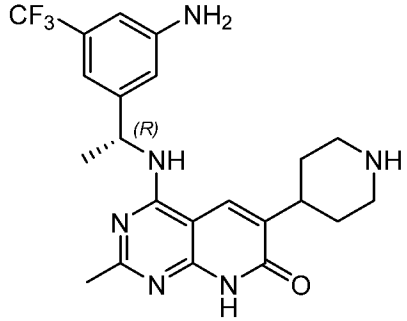
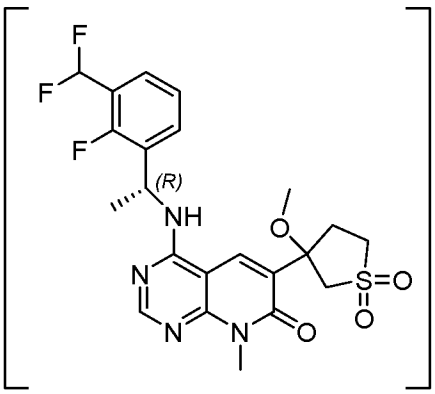
Пример 1-18.		**Пример 32-47.**	
Пример 1-19.		**Пример 32-48.**	
Пример 1-20.		**Пример 32-49.**	
Пример 1-21.		**Пример 32-50.**	
Пример 1-22.		**Пример 32-51.**	

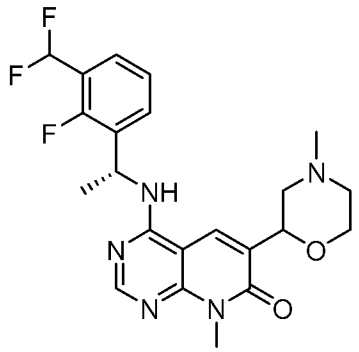
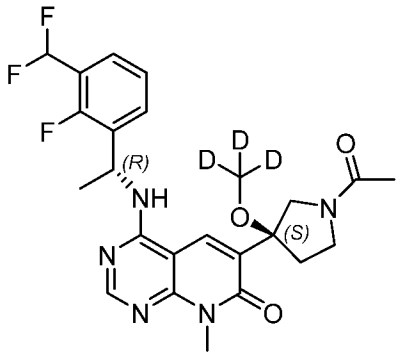
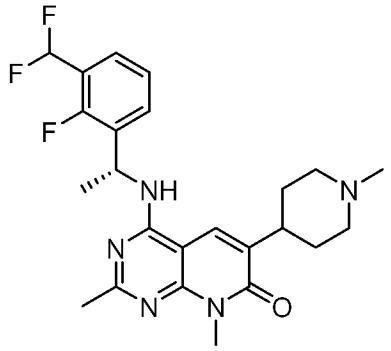
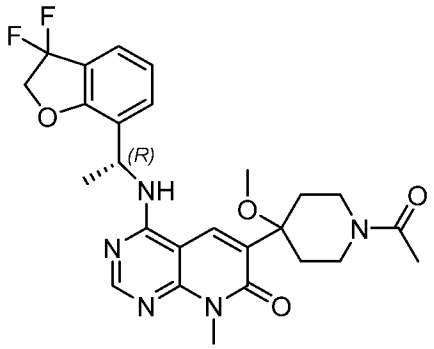
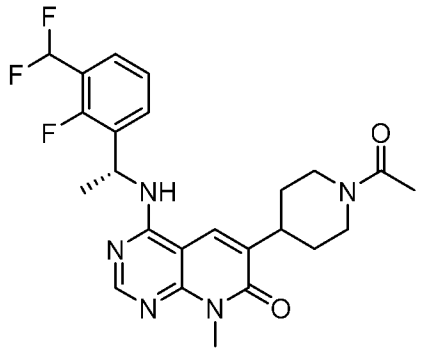
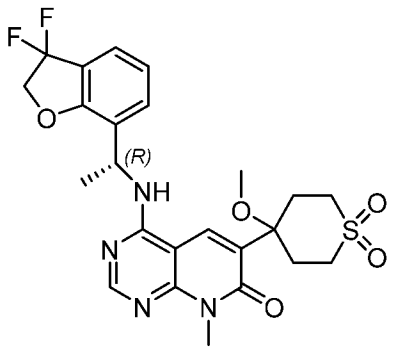
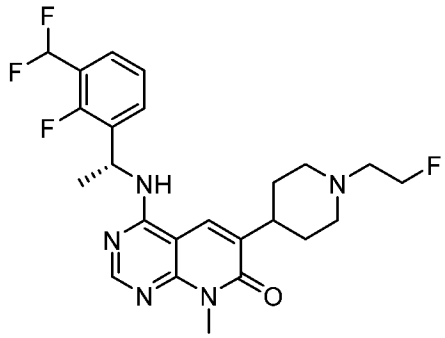
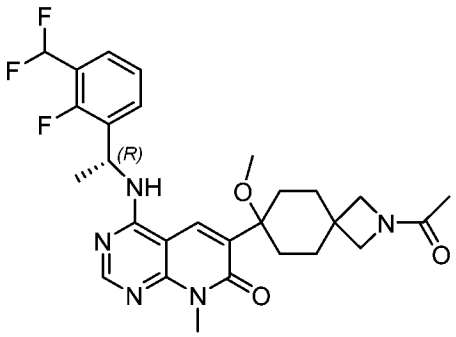
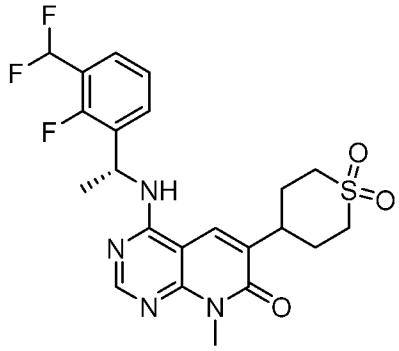
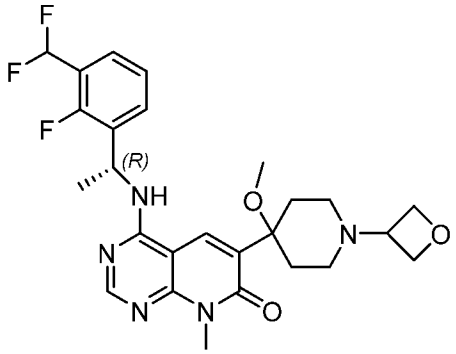
Пример 1-23.		**Пример 32-52.**	
Пример 1-24.		**Пример 32-53.**	
Пример 1-25.		**Пример 32-54.**	
Пример 1-26.		**Пример 32-55.**	
Пример 1-27.		**Пример 32-56.**	

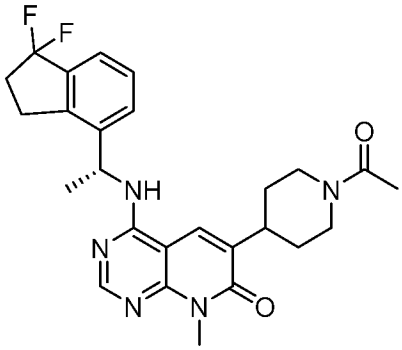
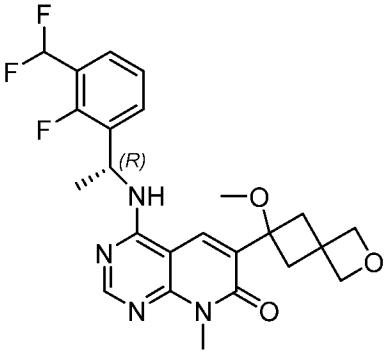
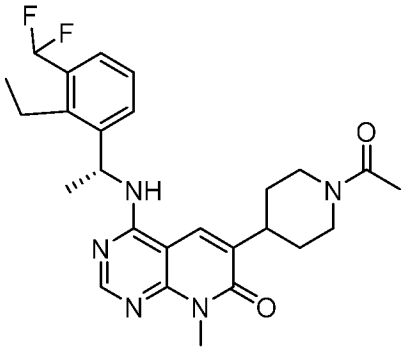
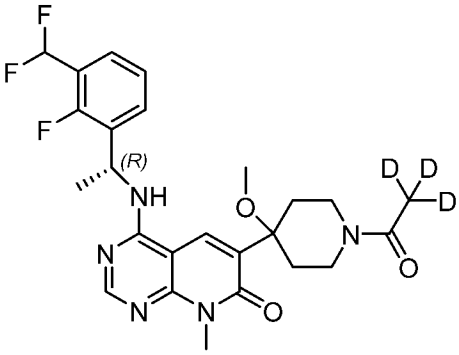
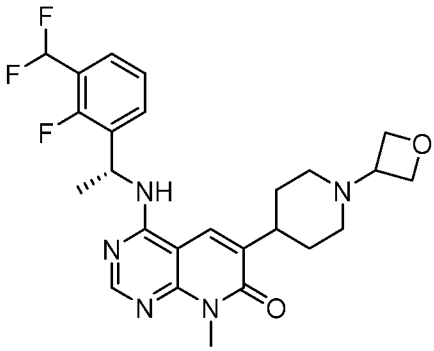
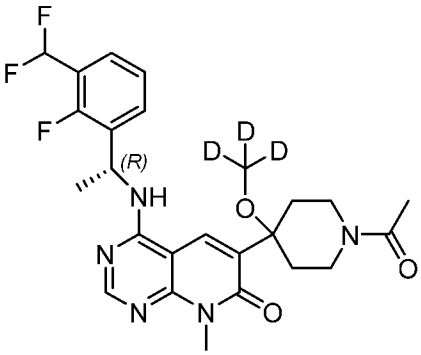
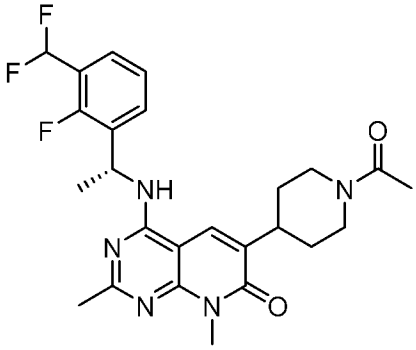
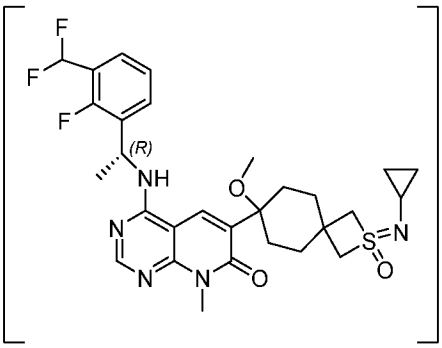
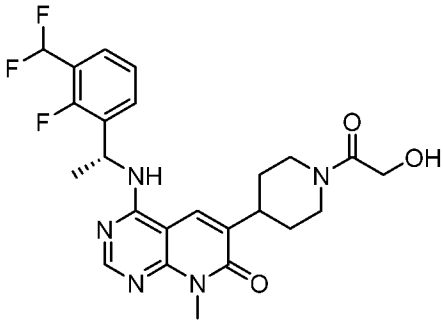
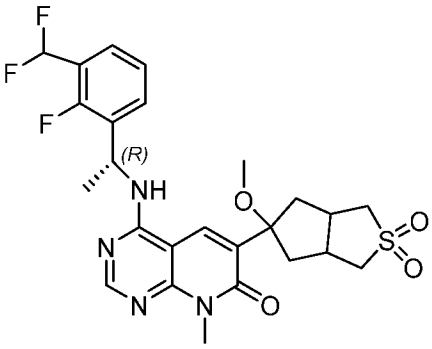
Пример 1-28.		**Пример 32-57.**	
Пример 1-29.		**Пример 32-58.**	
Пример 1-30.		**Пример 32-59.**	
Пример 1-31.		**Пример 32-60.**	
Пример 1-32.		**Пример 32-61.**	

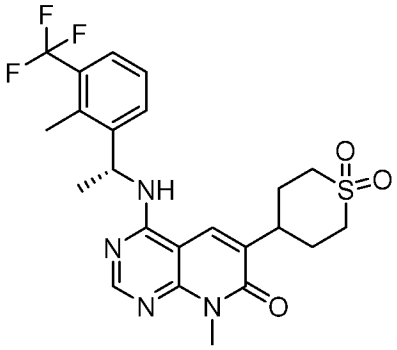
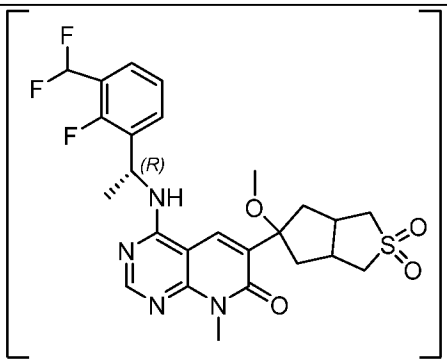
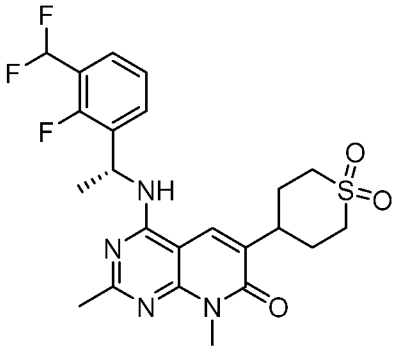
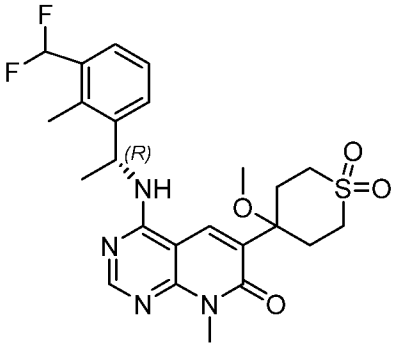
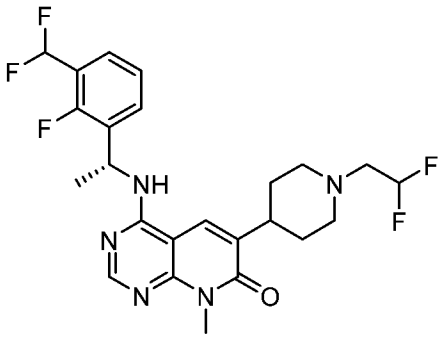
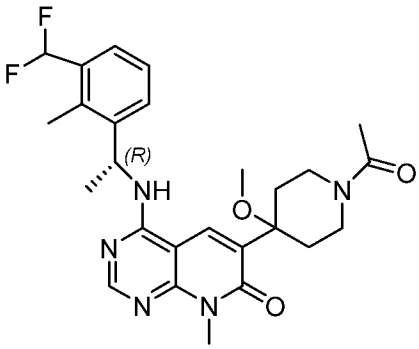
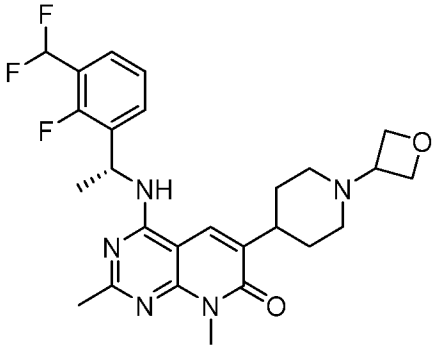
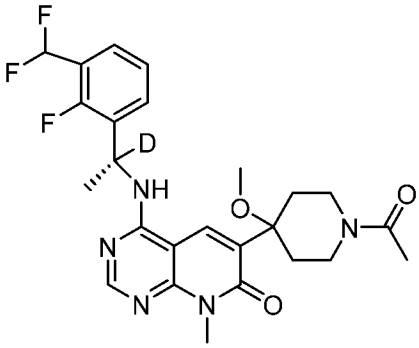
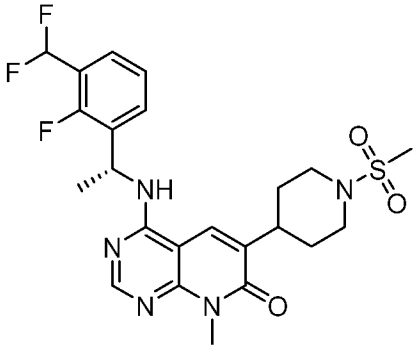
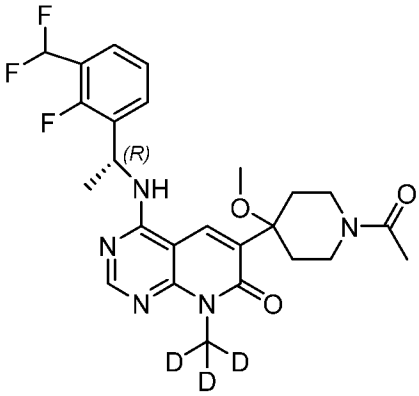
Пример 1-33.		**Пример 32-62.**	
Пример 2.		**Пример 32-63.**	
Пример 2-1.		**Пример 32-64.**	
Пример 2-2.		**Пример 32-65.**	
Пример 2-3.		**Пример 32-66.**	

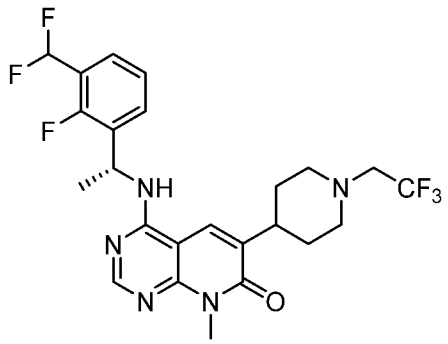
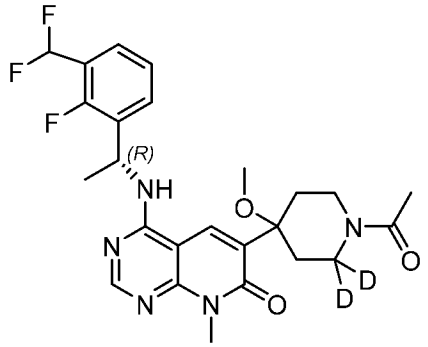
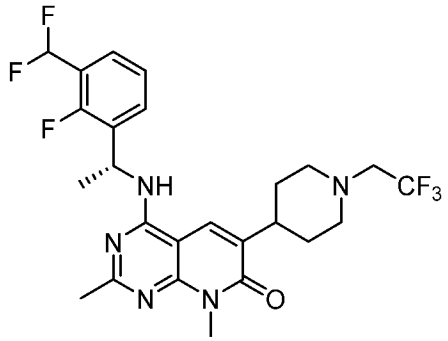
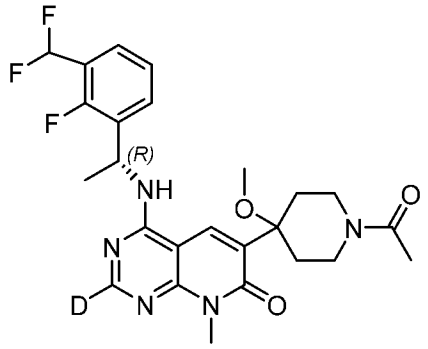
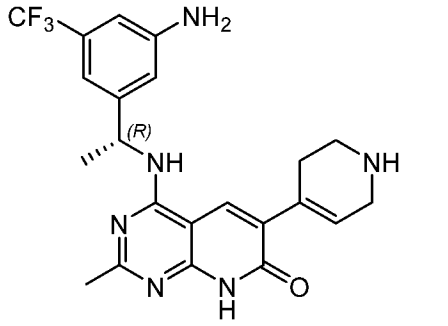
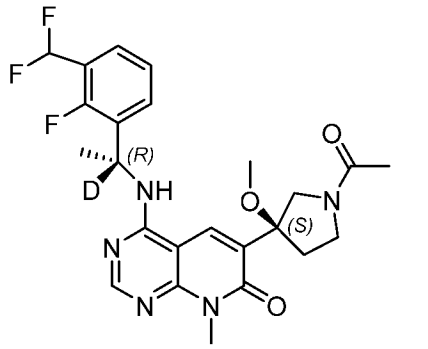
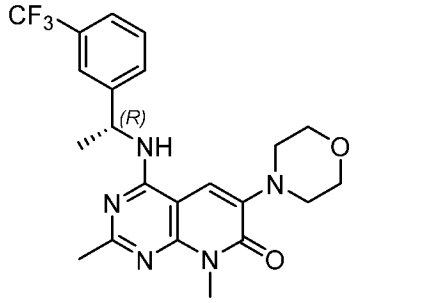
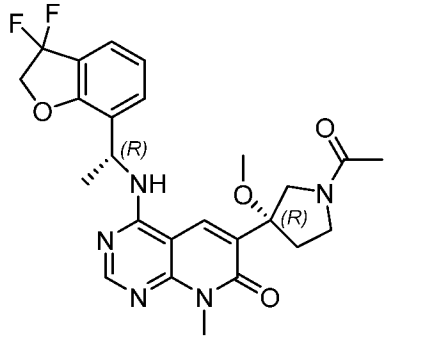
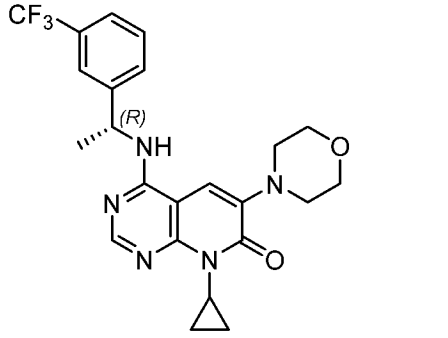
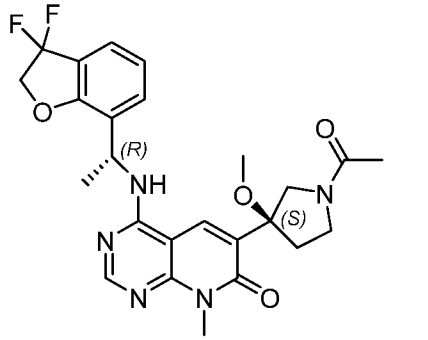
Пример 2-4.		**Пример 32-67.**	
Пример 2-5.		**Пример 32-68.**	
Пример 3.		**Пример 32-69.**	
Пример 4.		**Пример 32-70.**	

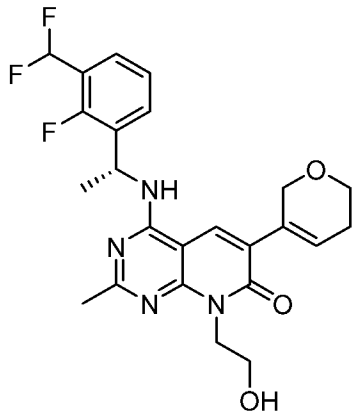
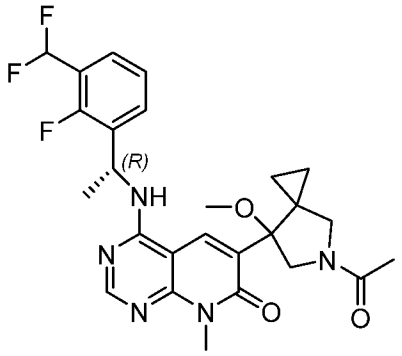
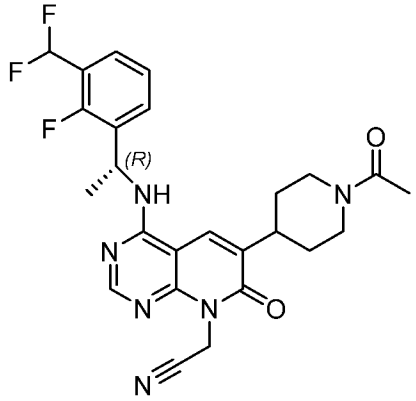
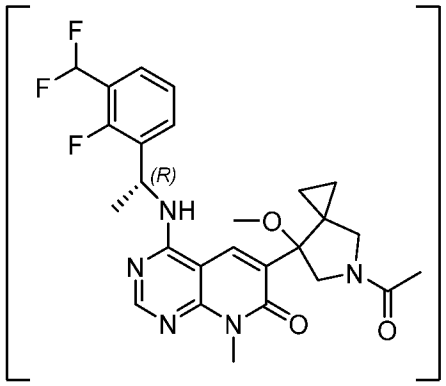
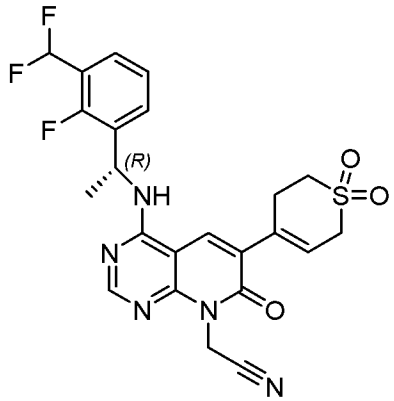
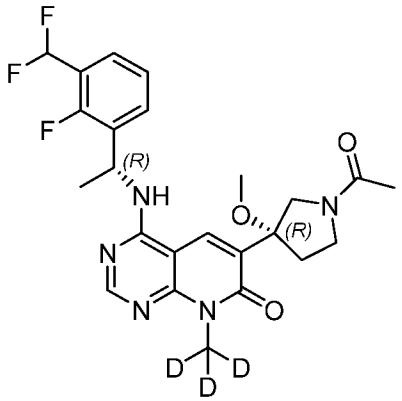
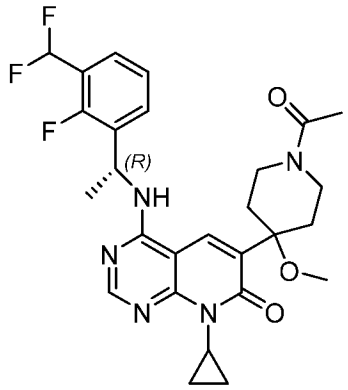
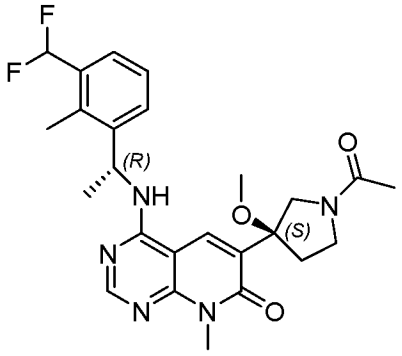
Пример 5.		**Пример 32-71.**	
Пример 6.		**Пример 32-72.**	
Пример 7.		**Пример 32-73.**	
Пример 8.		**Пример 32-74.**	

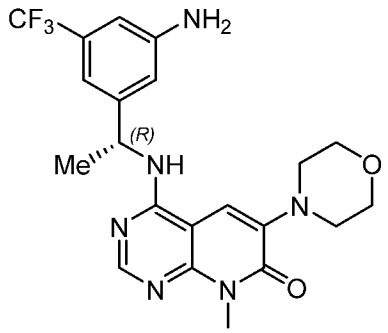
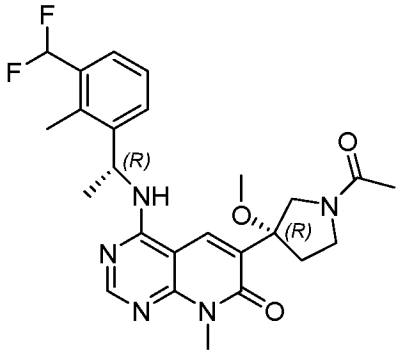
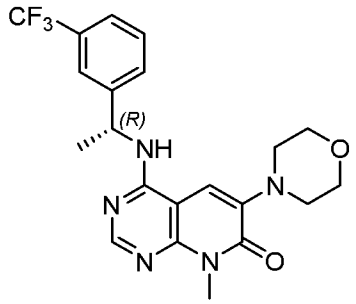
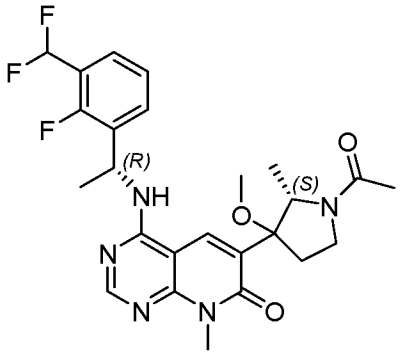
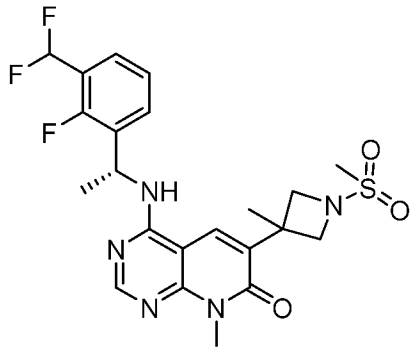
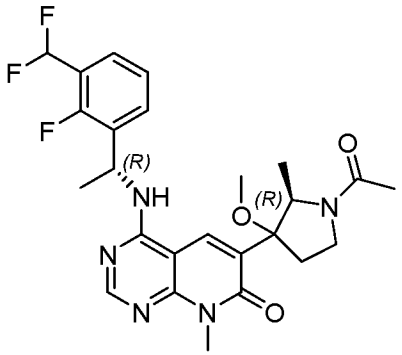
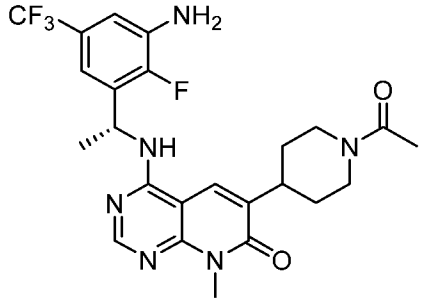
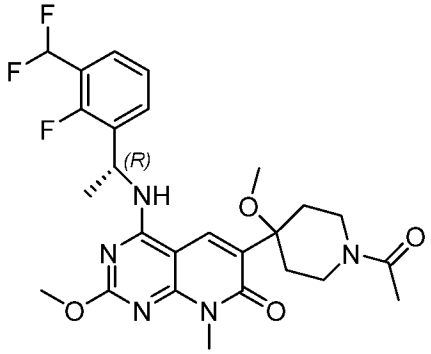
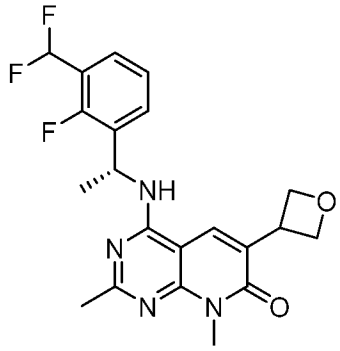
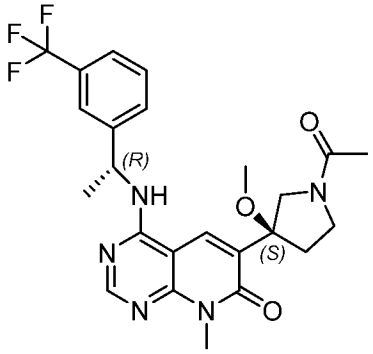
Пример 8-1.		**Пример 32-75.**	
Пример 8-2.		**Пример 32-76.**	
Пример 8-3.		**Пример 32-77.**	
Пример 8-4.		**Пример 32-78.**	
Пример 8-5.		**Пример 32-79.**	

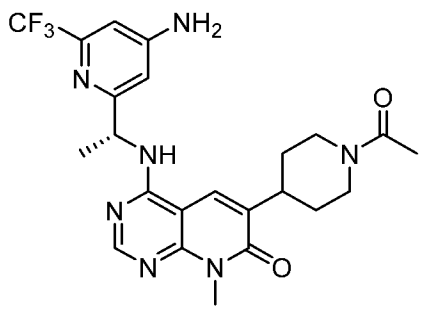
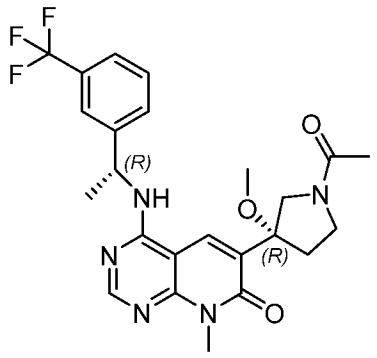
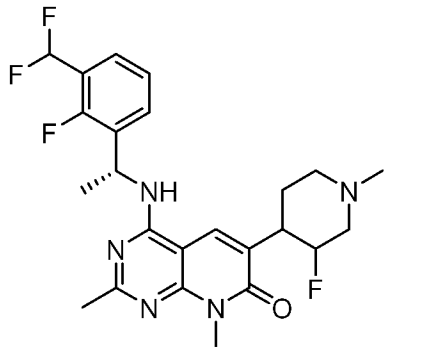
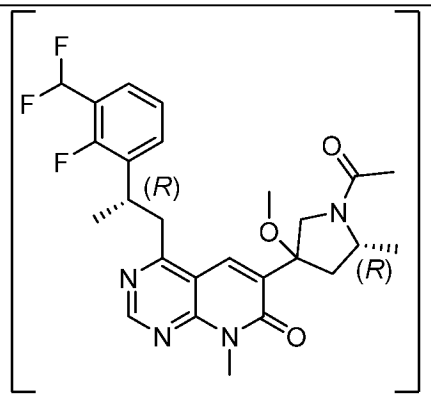
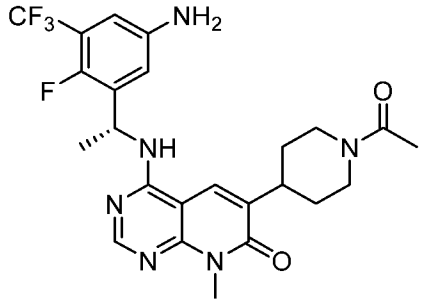
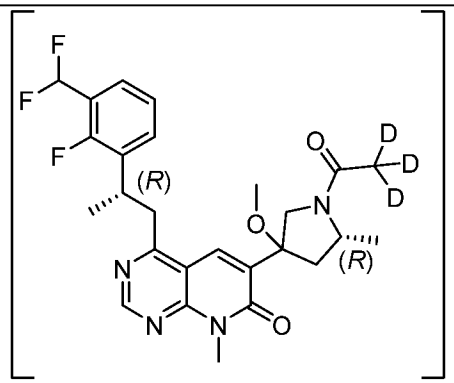
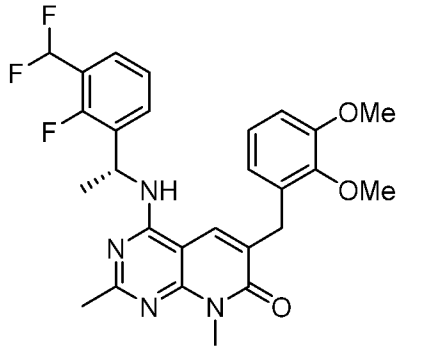
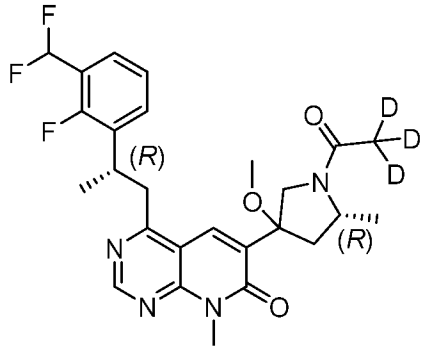
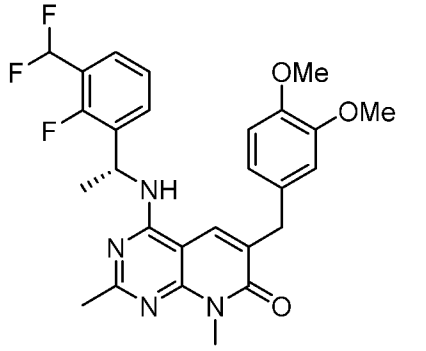
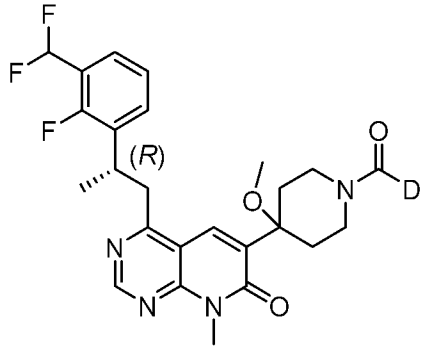
Пример 8-6.		**Пример 32-80.**	
Пример 8-7.		**Пример 32-81.**	
Пример 8-8.		**Пример 32-82.**	
Пример 8-9.		**Пример 32-83.**	
Пример 8-10.		**Пример 32-84.**	

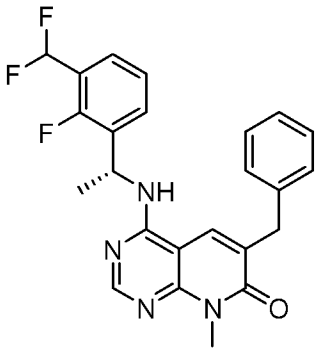
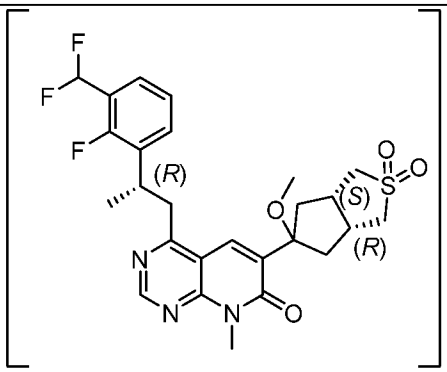
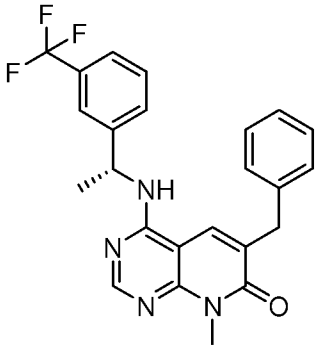
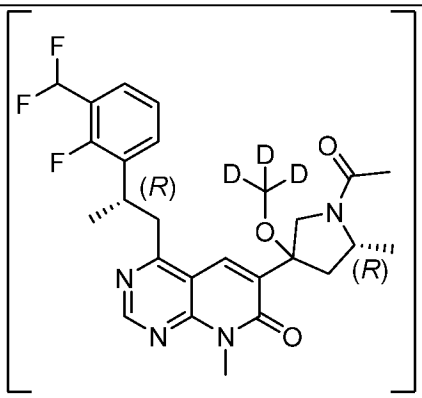
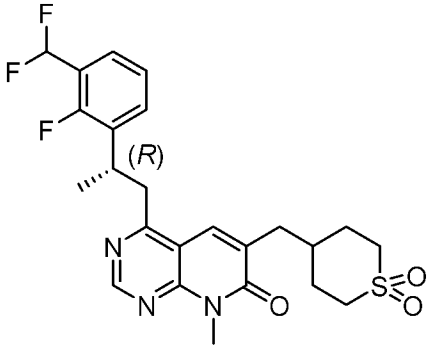
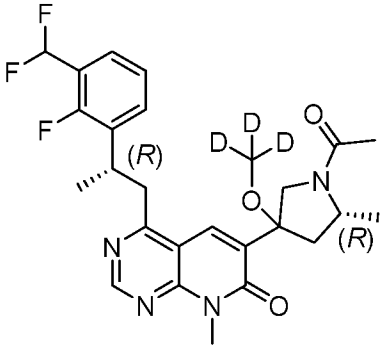
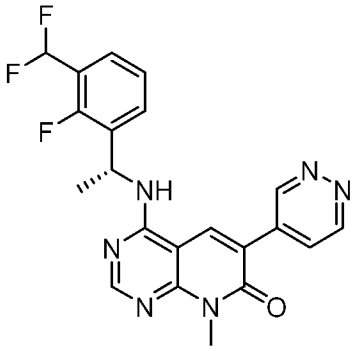
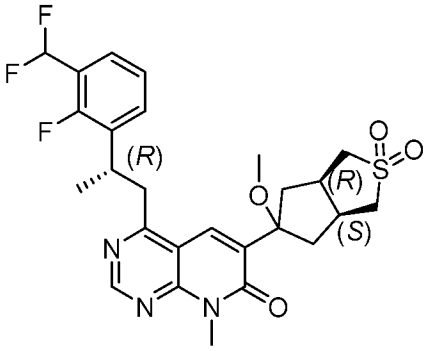
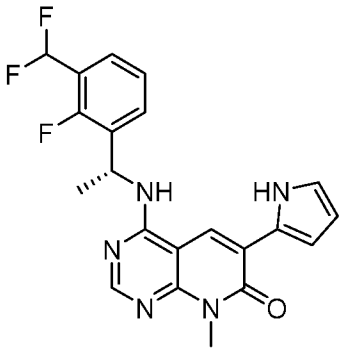
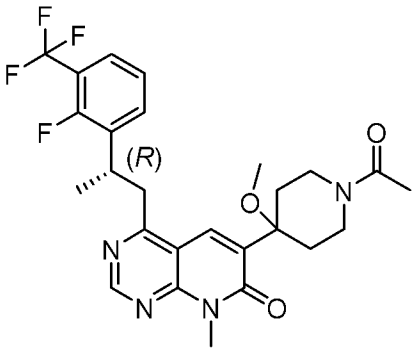
Пример 8-11.		**Пример 32-85.**	
Пример 8-12.		**Пример 32-86.**	
Пример 8-13.		**Пример 32-87.**	
Пример 8-14.		**Пример 32-88.**	
Пример 8-15.		**Пример 32-89.**	

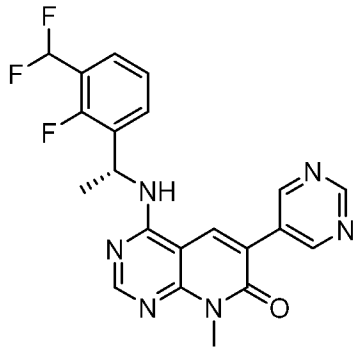
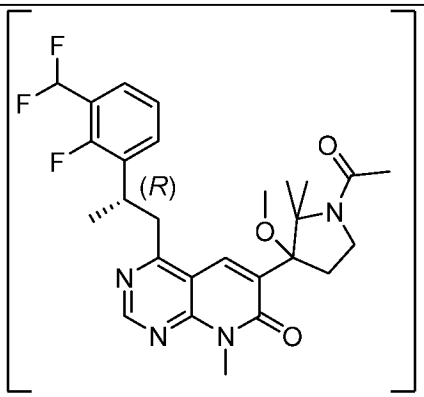
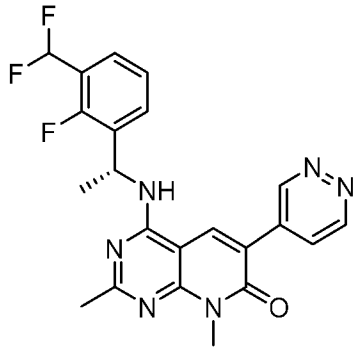
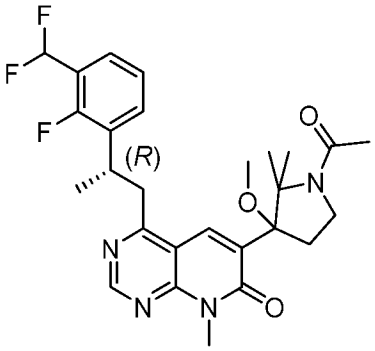
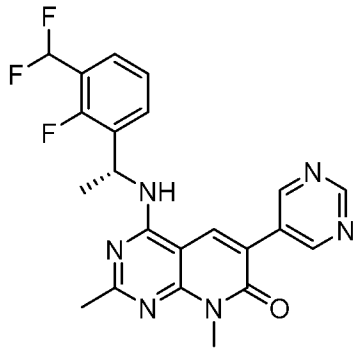
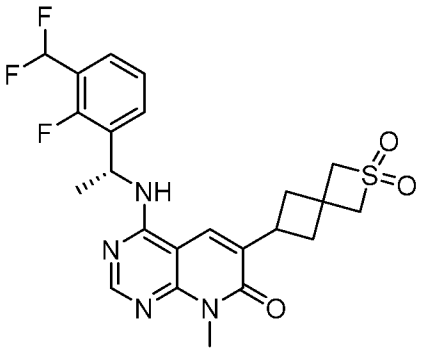
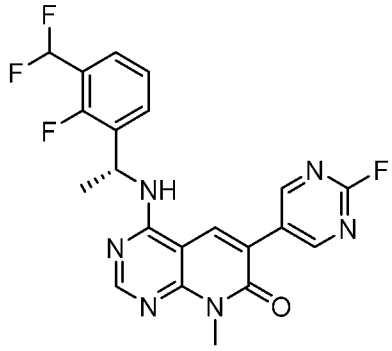
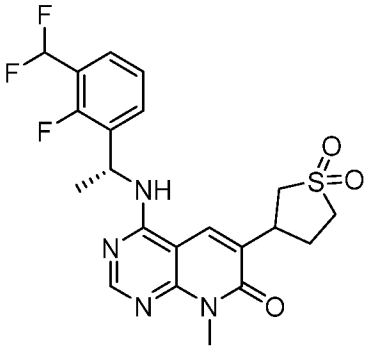
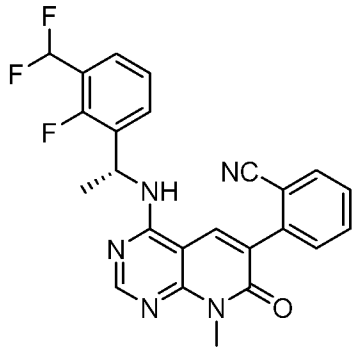
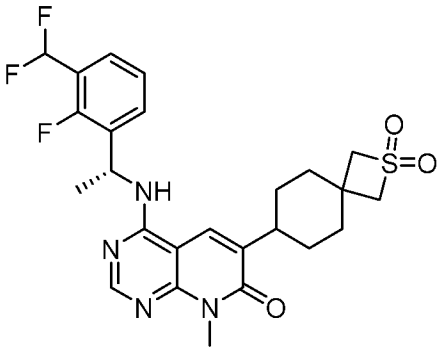
Пример 8-16.		**Пример 32-90.**	
Пример 8-17.		**Пример 32-91.**	
Пример 9.		**Пример 32-92.**	
Пример 10.		**Пример 32-93.**	
Пример 11.		**Пример 32-94.**	

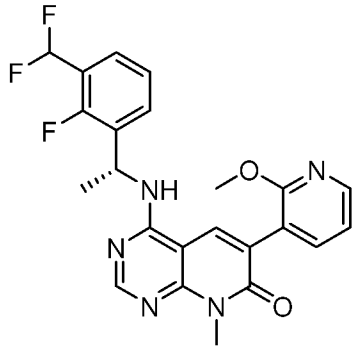
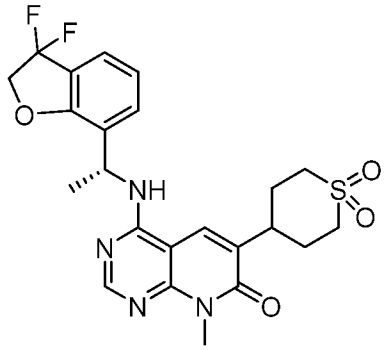
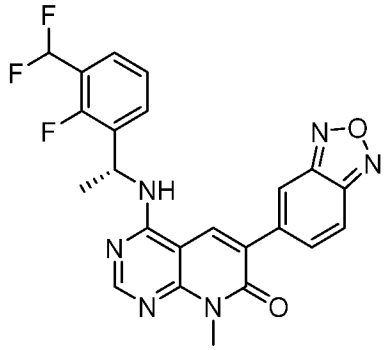
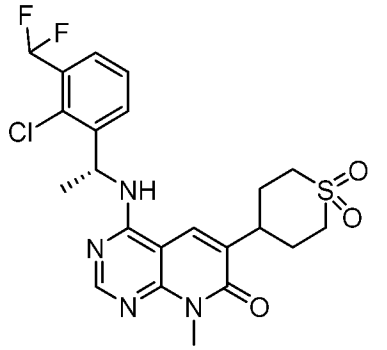
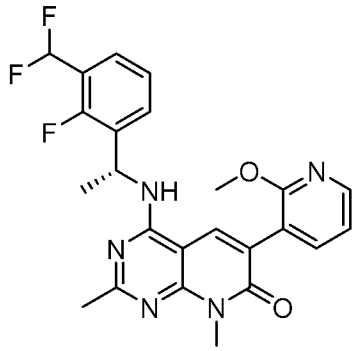
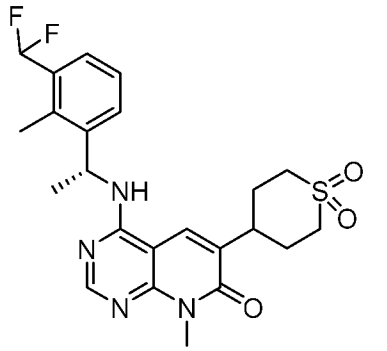
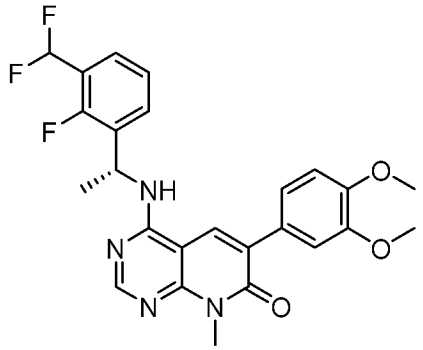
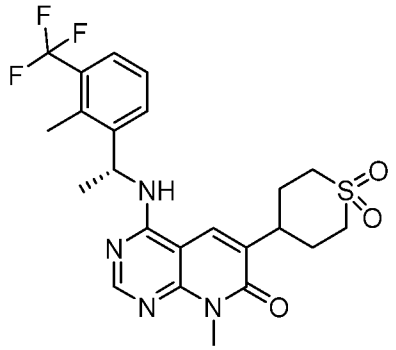
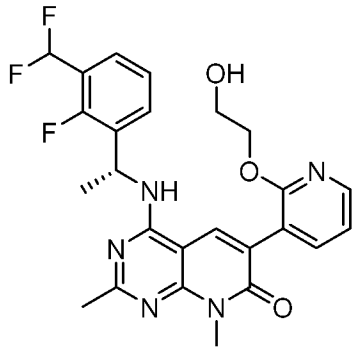
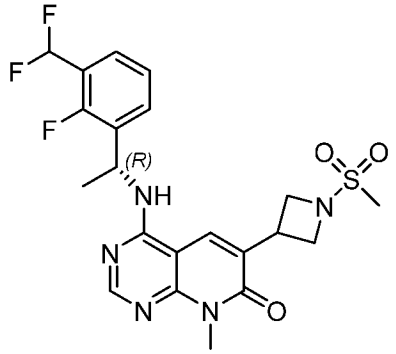
Пример 11-1.		**Пример 32-95.**	
Пример 11-2.		**Пример 32-96.**	
Пример 11-3.		**Пример 32-97.**	
Пример 11-4.		**Пример 32-98.**	

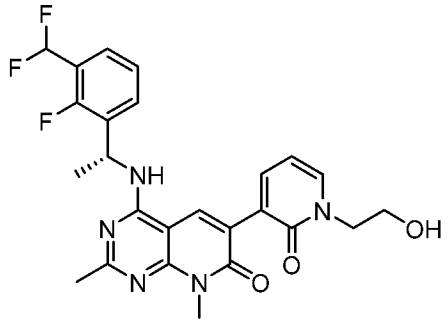
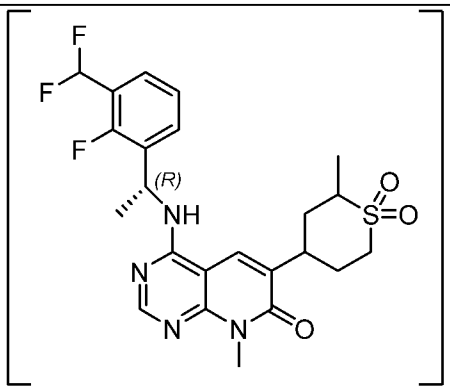
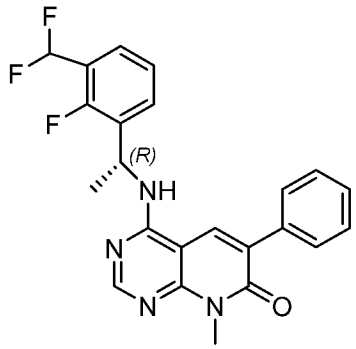
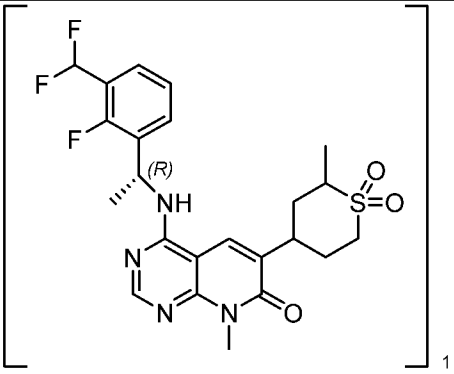
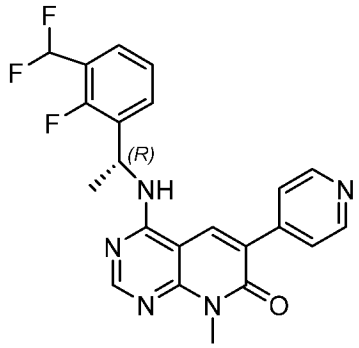
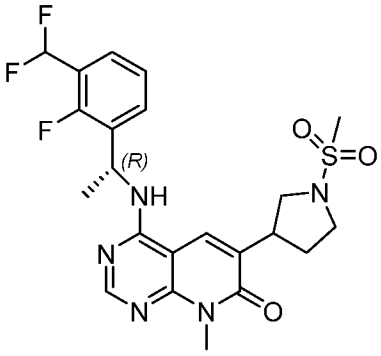
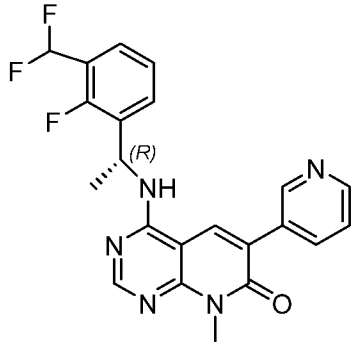
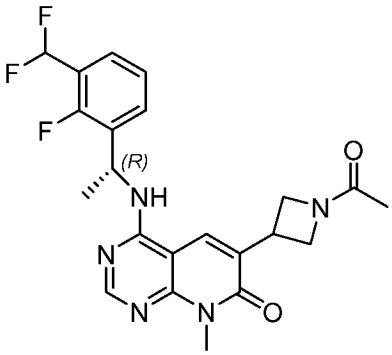
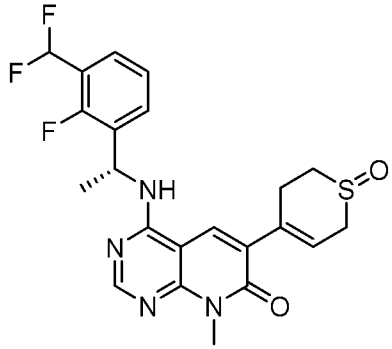
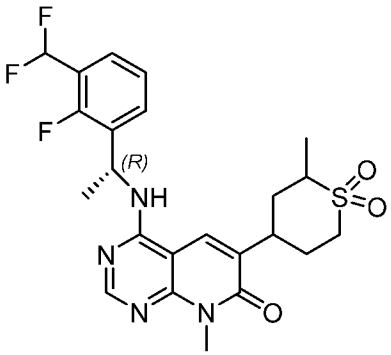
Пример 12.		**Пример 32-99.**	
Пример 13.		**Пример 32-100.**	
Пример 14.		**Пример 32-101.**	
Пример 15.		**Пример 32-102.**	
Пример 16.		**Пример 32-103.**	

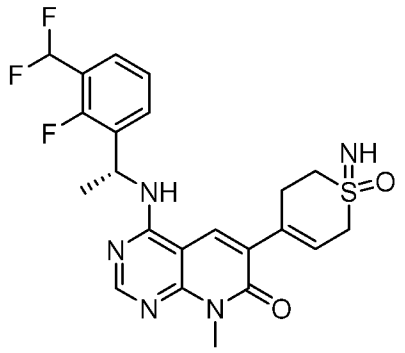
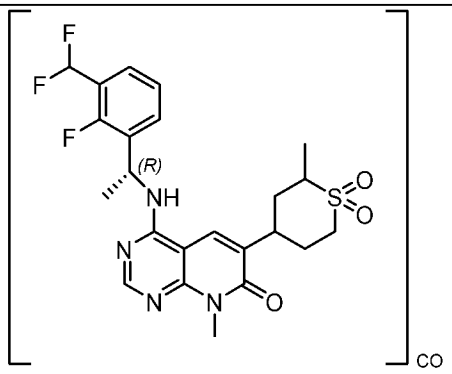
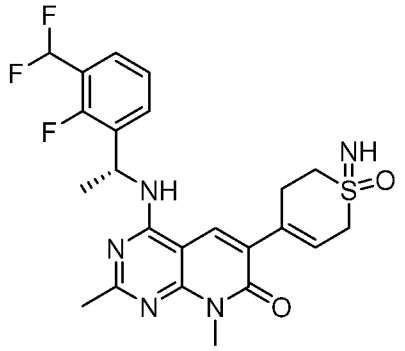
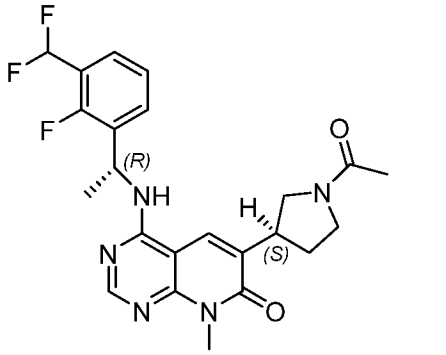
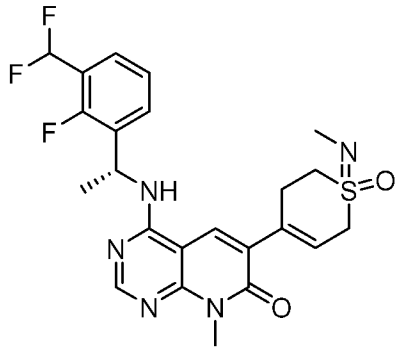
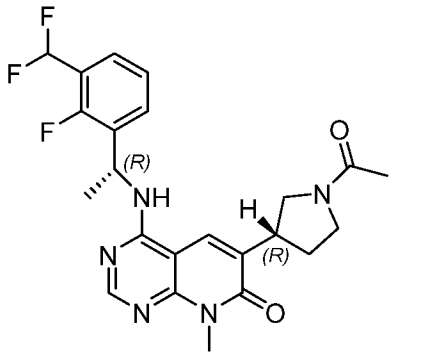
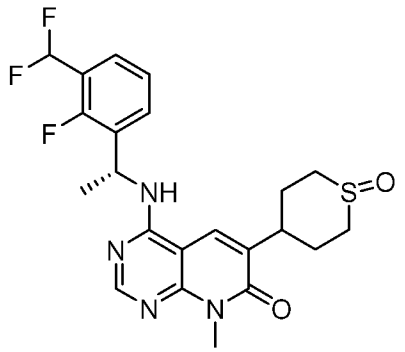
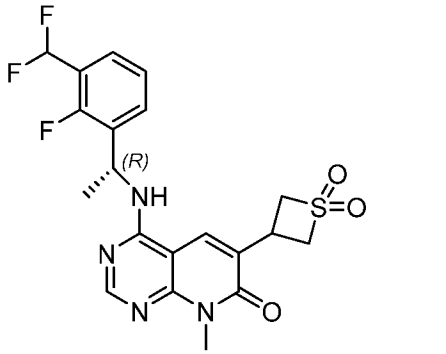
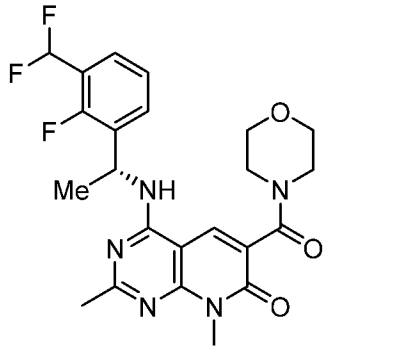
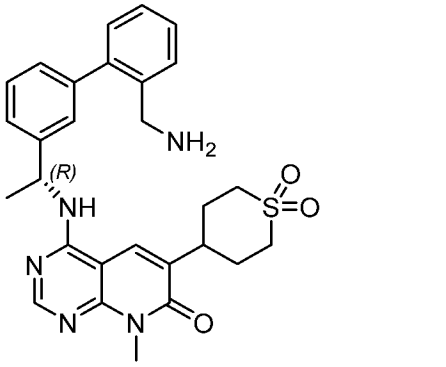
Пример 17.		**Пример 32-104.**	
Пример 18.		**Пример 32-105.**	
Пример 19.		**Пример 32-106.**	
Пример 20.		**Пример 32-107.**	
Пример 20-1.		**Пример 32-108.**	

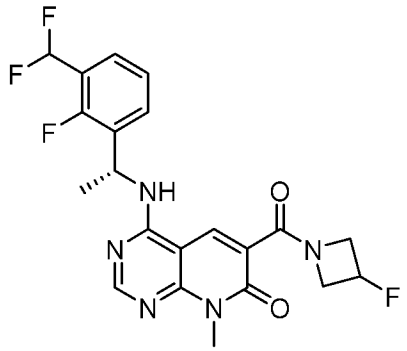
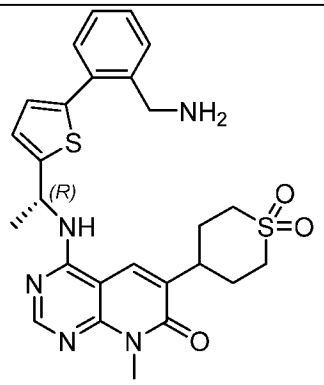
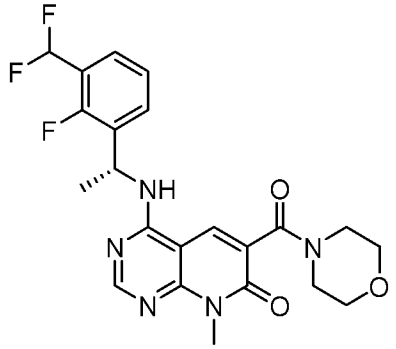
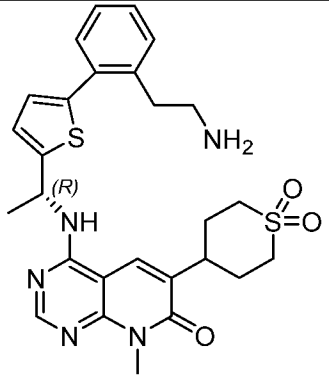
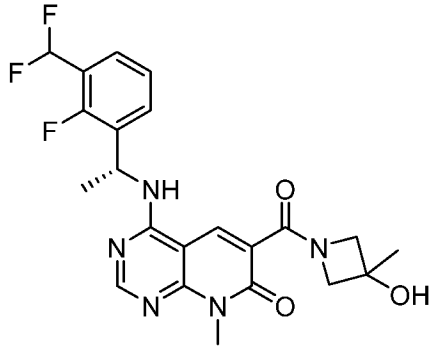
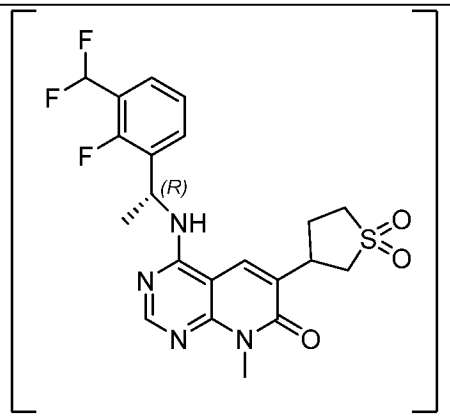
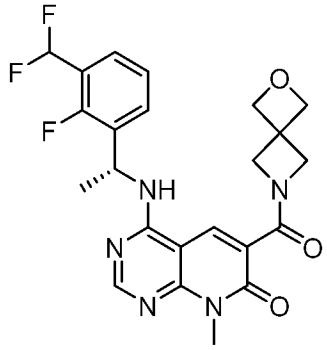
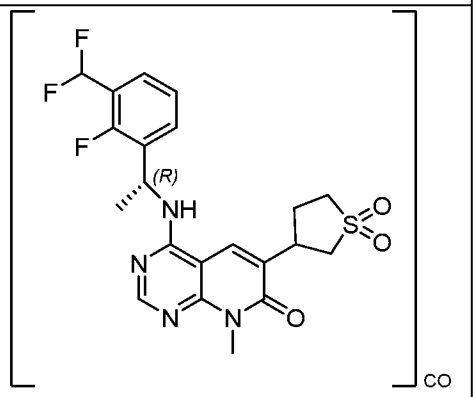
Пример 20-2.		**Пример 32-109.**	
Пример 20-3.		**Пример 32-110.**	
Пример 20-4.		**Пример 32-111.**	
Пример 21.		**Пример 32-112.**	
Пример 21-1.		**Пример 32-113.**	

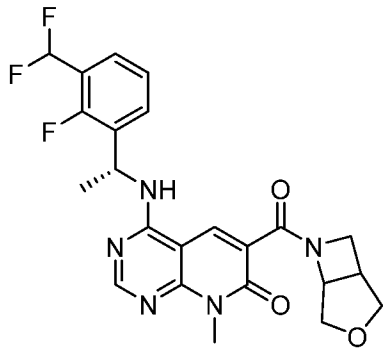
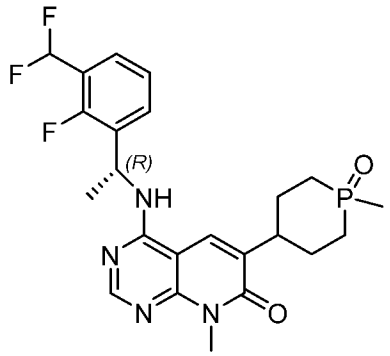
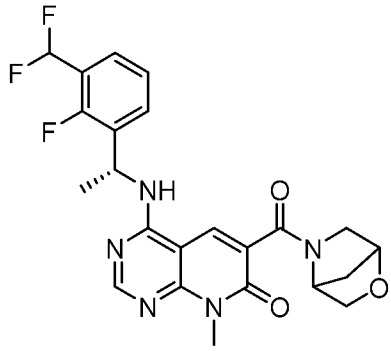
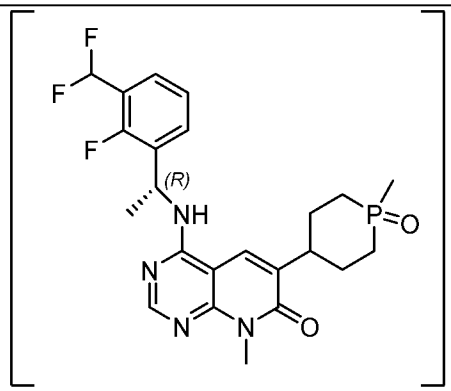
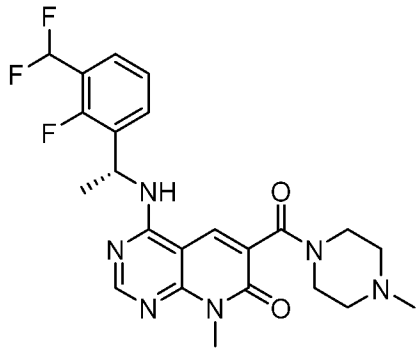
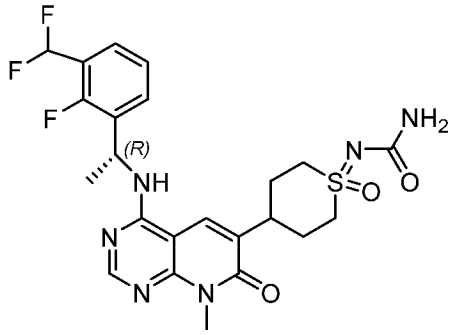
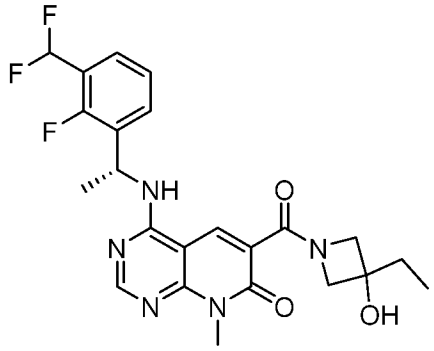
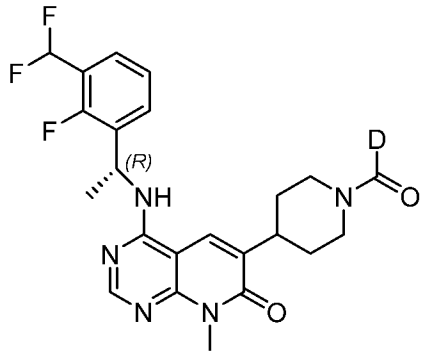
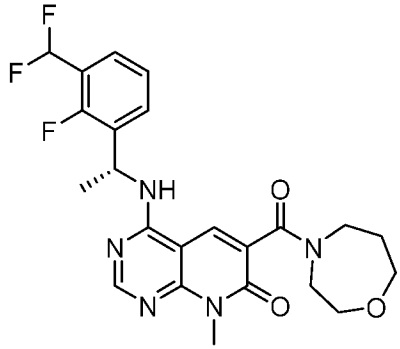
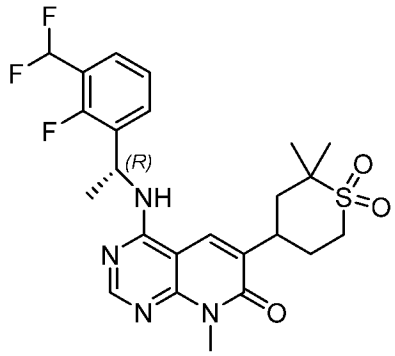
Пример 21-2.		**Пример 32-114.**	
Пример 21-3.		**Пример 32-115.**	
Пример 21-4.		**Пример 33.**	
Пример 21-5.		**Пример 33-1.**	
Пример 21-6.		**Пример 33-2.**	

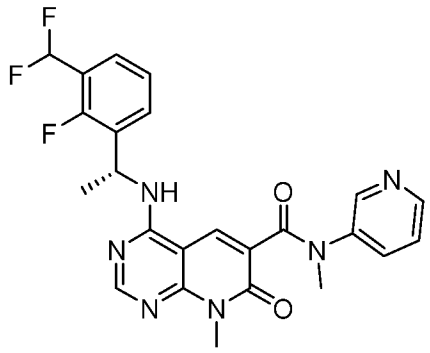
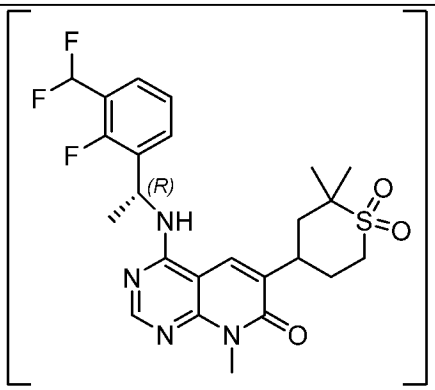
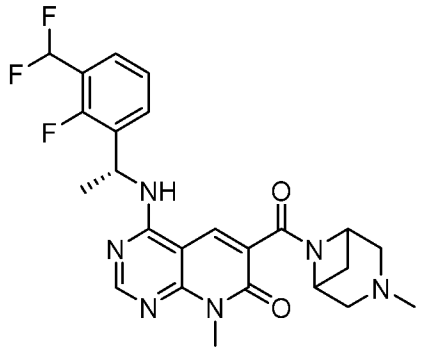
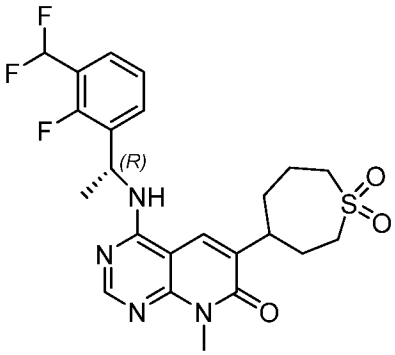
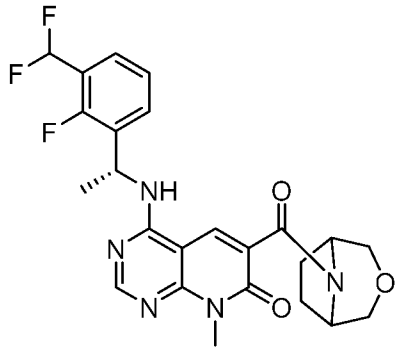
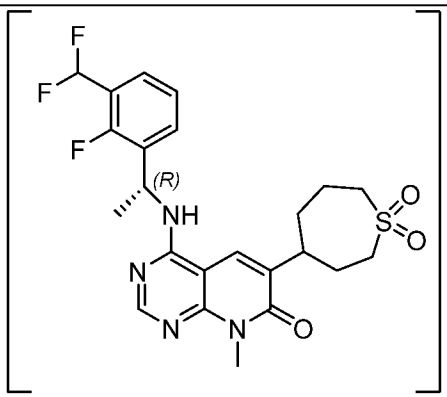
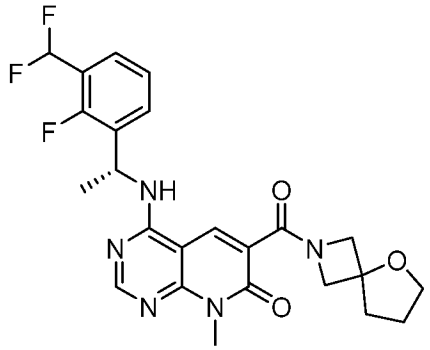
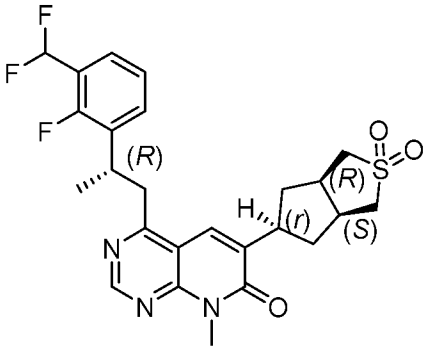
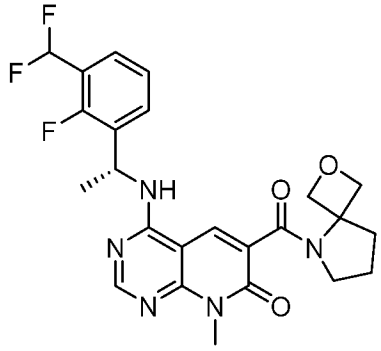
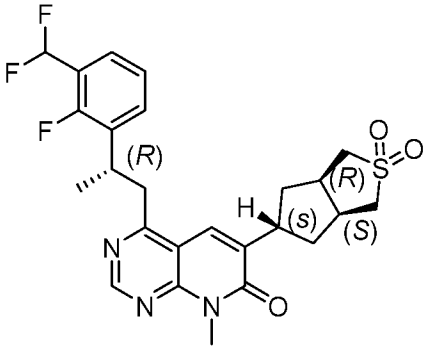
Пример 21-7.		**Пример 33-3.**	
Пример 21-8.		**Пример 33-4.**	
Пример 21-9.		**Пример 33-5.**	
Пример 21-10.		**Пример 33-6.**	
Пример 21-11.		**Пример 33-7.**	

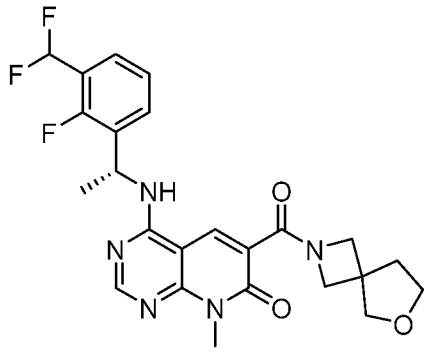
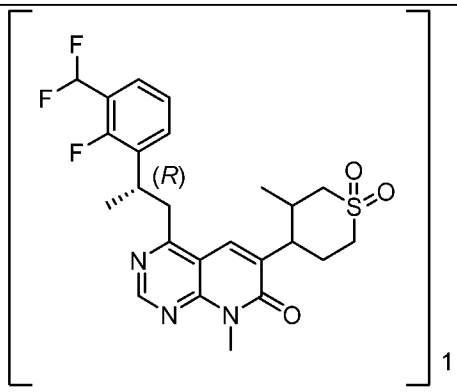
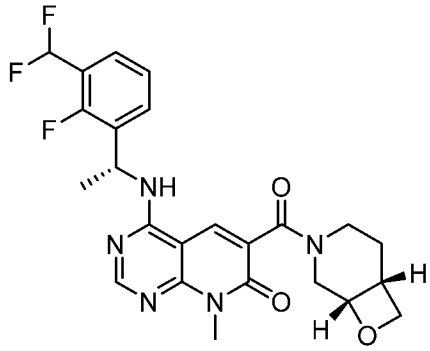
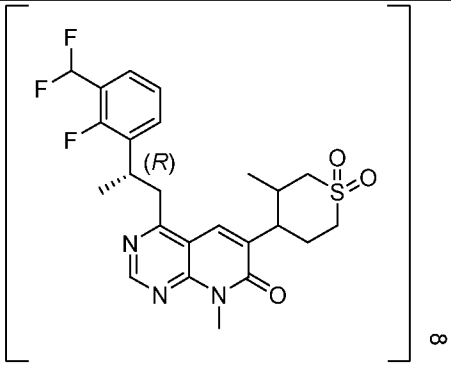
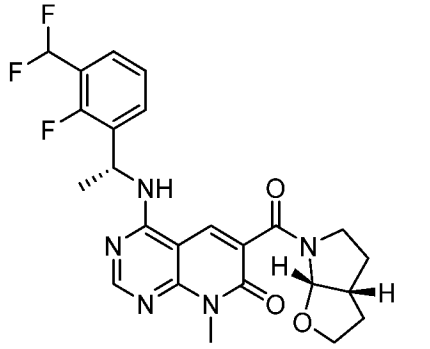
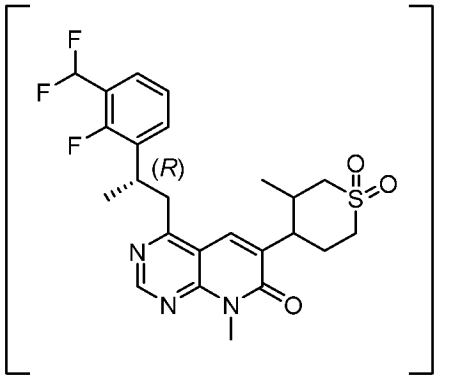
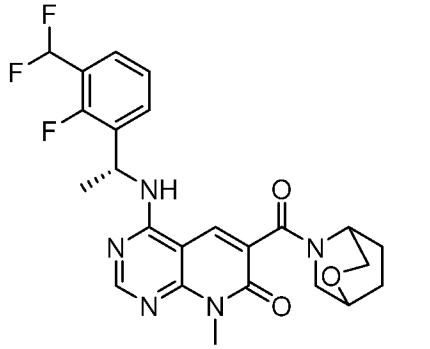
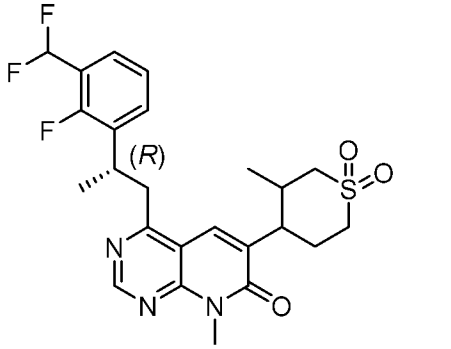
Пример 21-12.		**Пример 33-8.**	
Пример 21-13.		**Пример 33-9.**	
Пример 21-14.		**Пример 33-10.**	
Пример 21-15.		**Пример 33-11.**	
Пример 22.		**Пример 33-12.**	

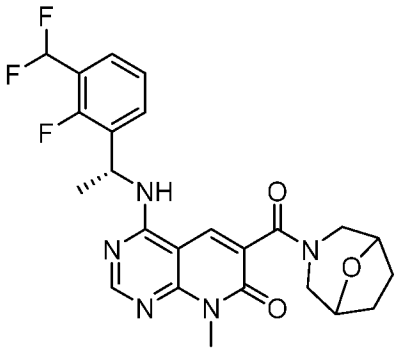
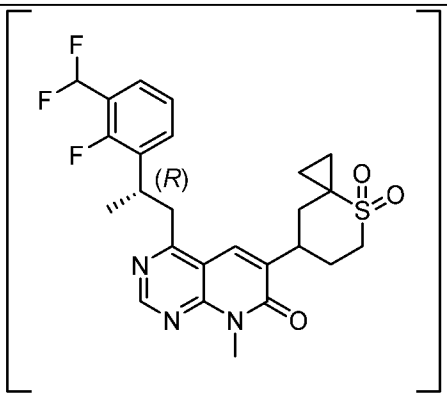
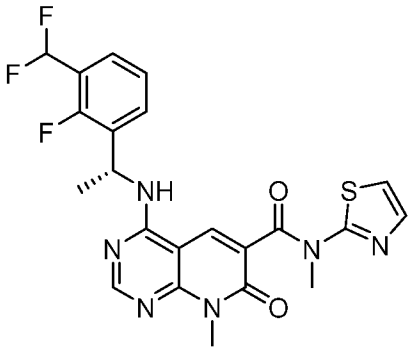
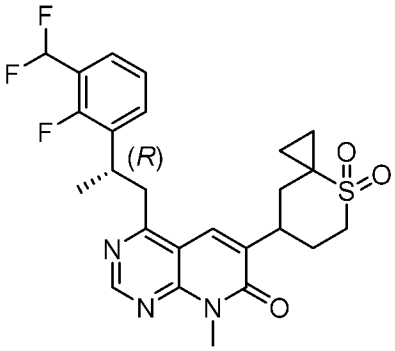
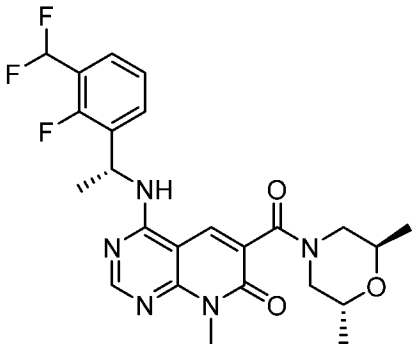
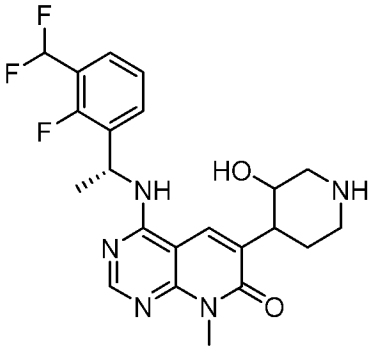
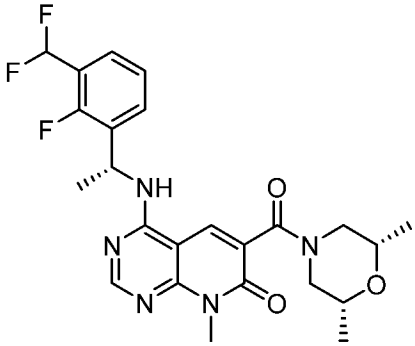
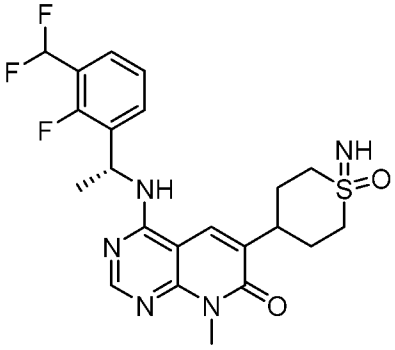
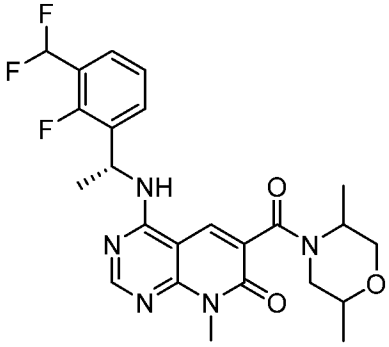
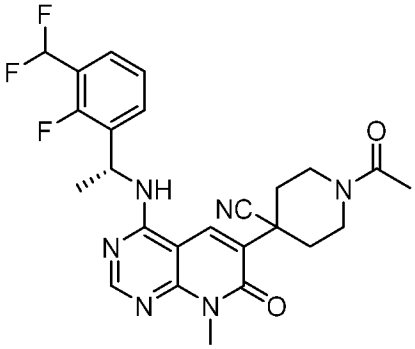
Пример 23.		**Пример 33-13.**	
Пример 23-1.		**Пример 33-14.**	
Пример 24.		**Пример 33-15.**	
Пример 25.		**Пример 33-16.**	
Пример 26.		**Пример 33-17.**	

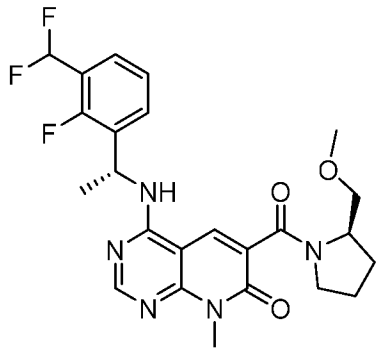
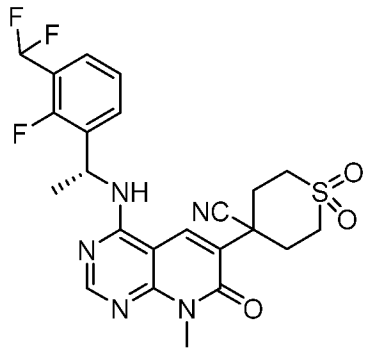
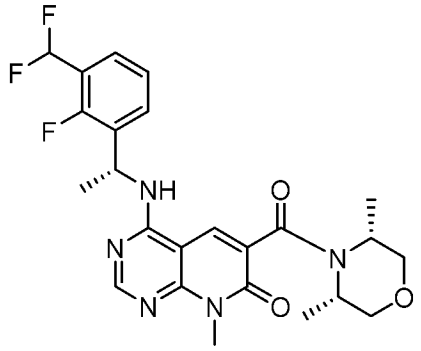
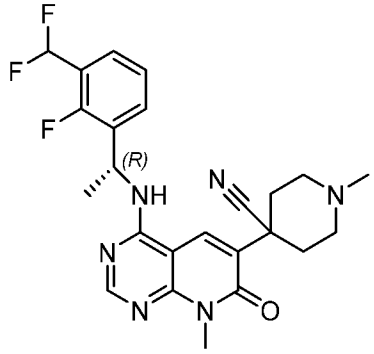
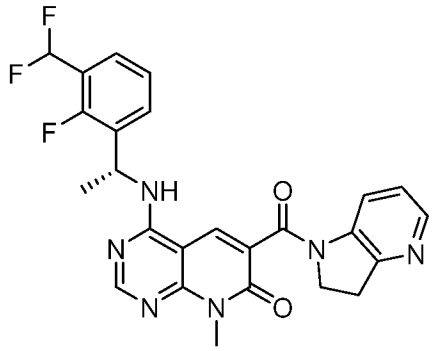
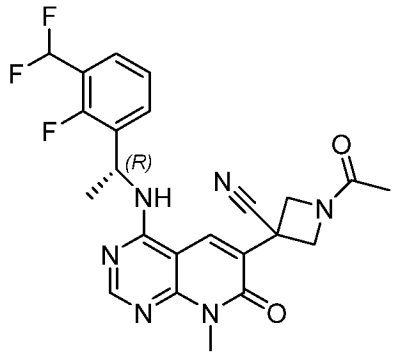
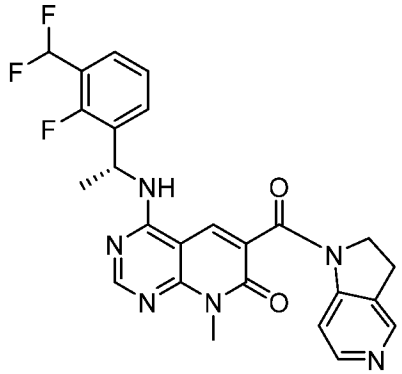
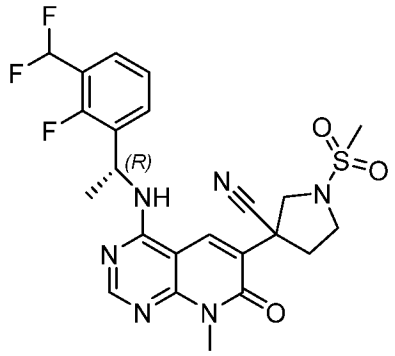
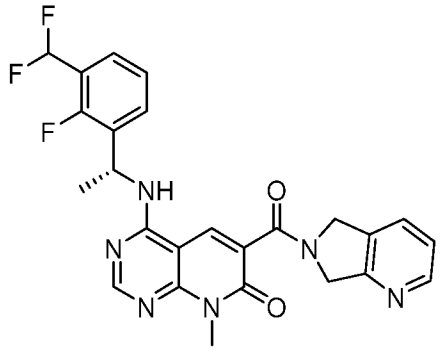
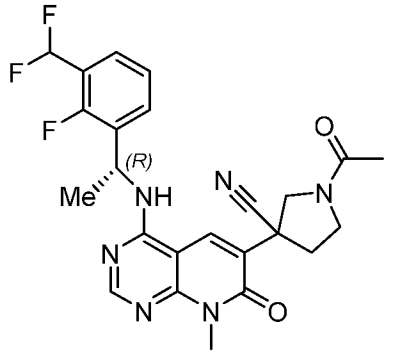
Пример 26-1.		**Пример 33-18.**	
Пример 26-2.		**Пример 33-19.**	
Пример 26-3.		**Пример 33-20.**	
Пример 26-4.		**Пример 33-21.**	

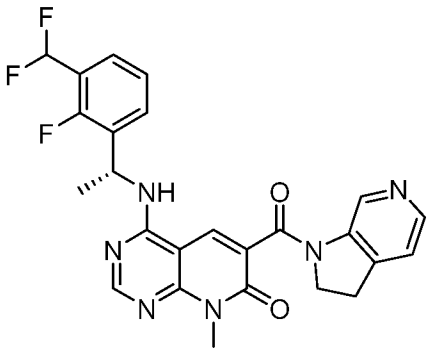
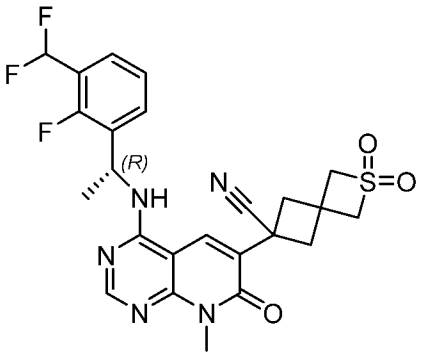
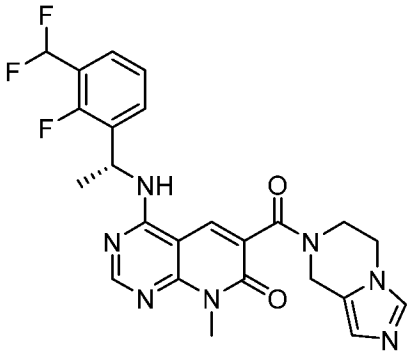
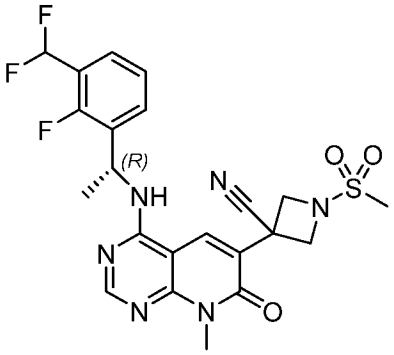
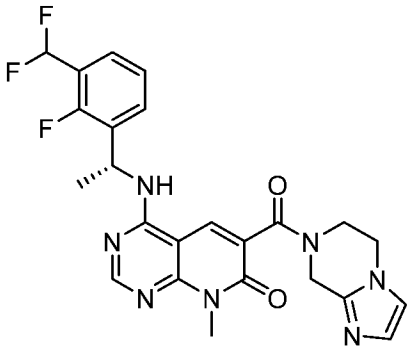
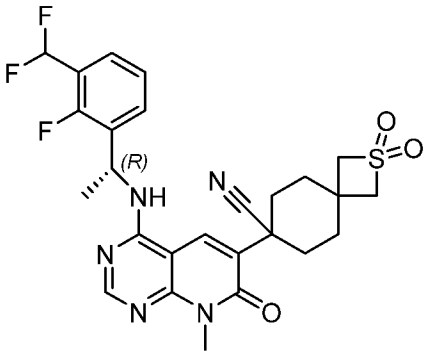
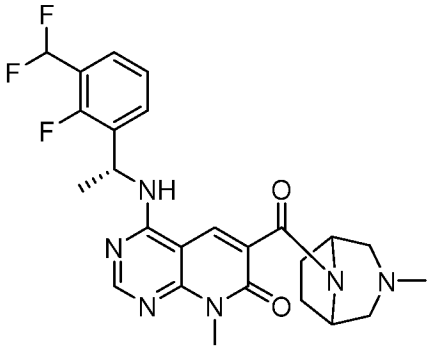
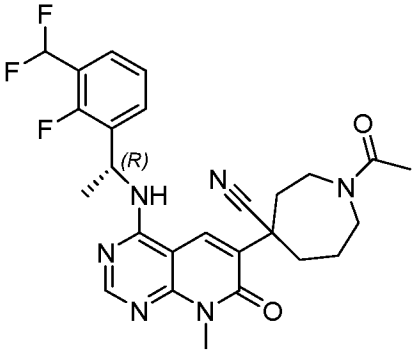
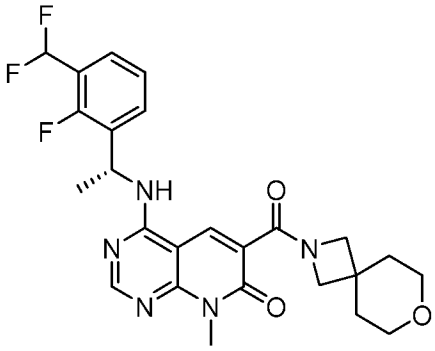
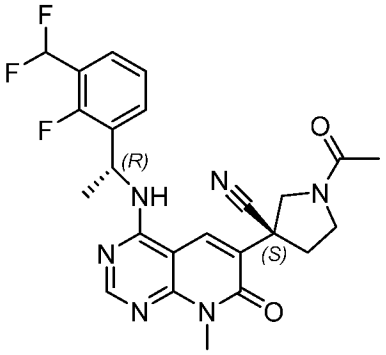
Пример 26-5.		**Пример 33-22.**	
Пример 26-6.		**Пример 33-23.**	
Пример 26-7.		**Пример 33-24.**	
Пример 26-8.		**Пример 33-25.**	
Пример 26-9.		**Пример 33-26.**	

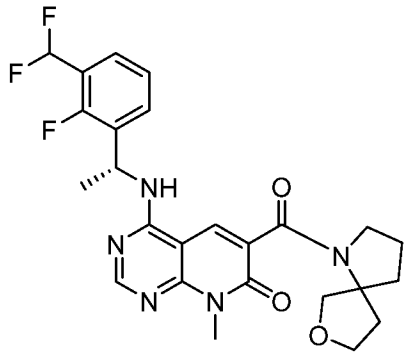
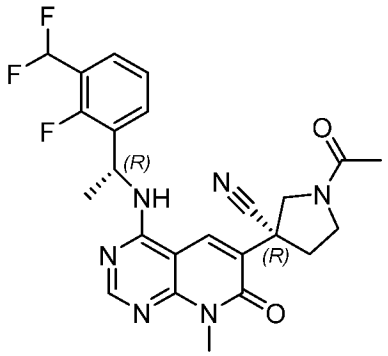
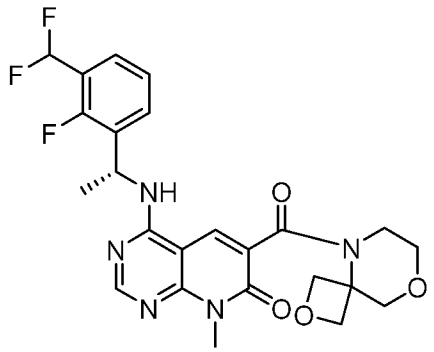
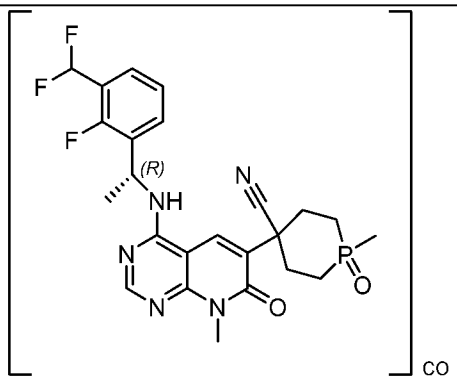
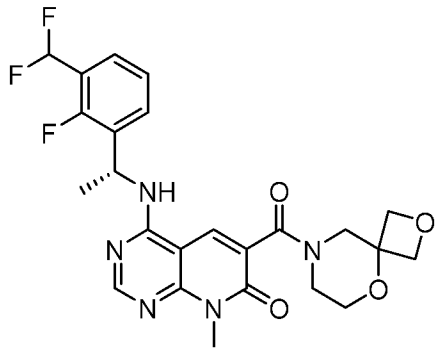
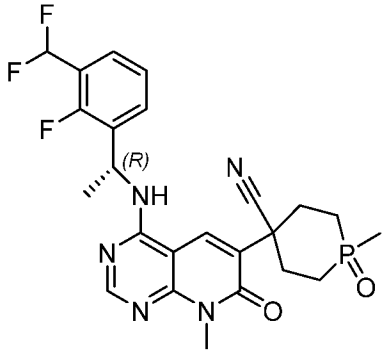
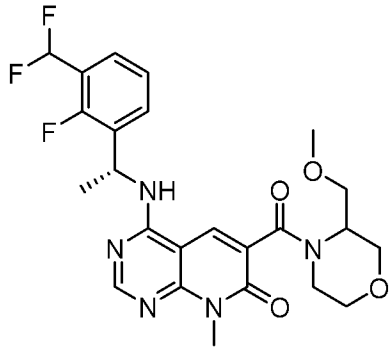
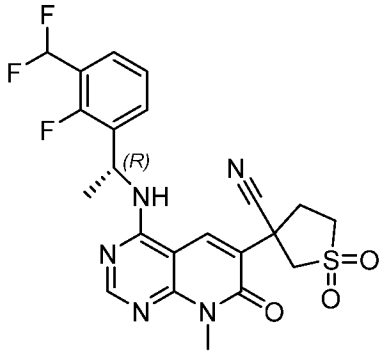
Пример 26-10.		**Пример 33-27.**	
Пример 26-11.		**Пример 33-28.**	
Пример 26-12.		**Пример 33-29.**	
Пример 26-13.		**Пример 33-30.**	
Пример 26-14.		**Пример 33-31.**	

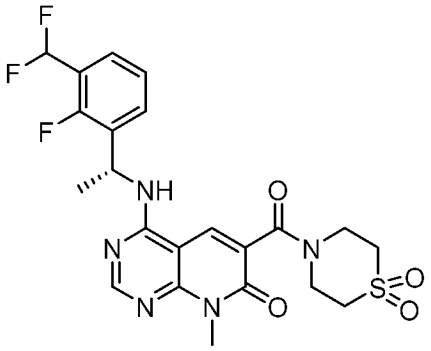
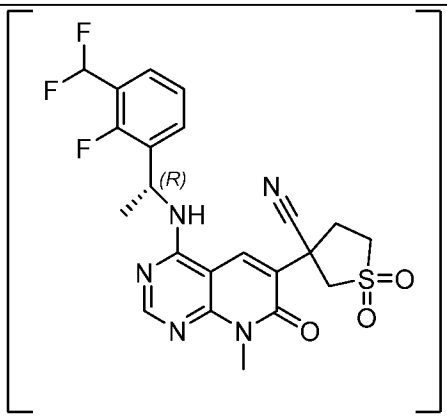
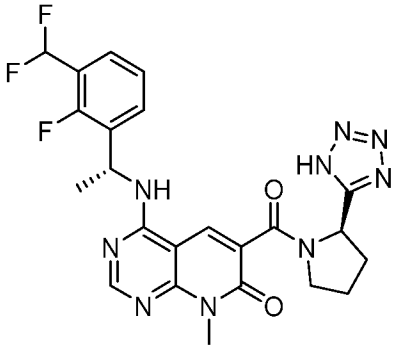
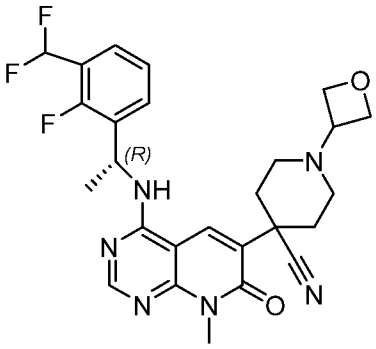
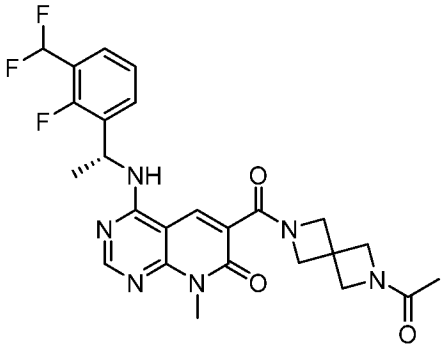
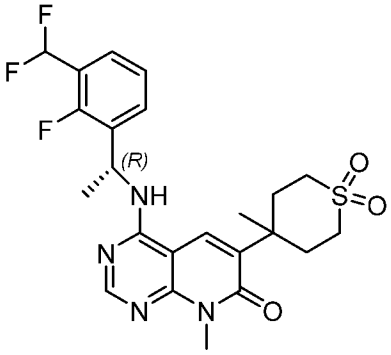
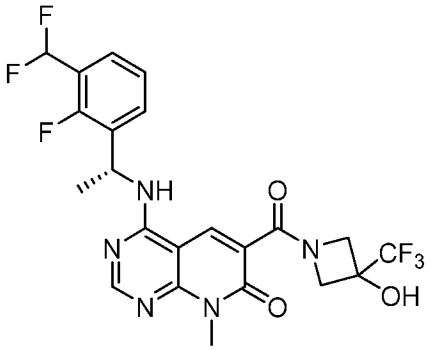
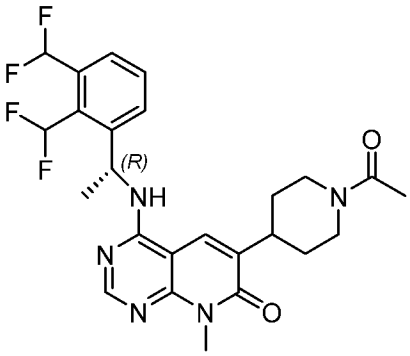
Пример 26-15.		**Пример 33-32.**	
Пример 26-16.		**Пример 33-33.**	
Пример 26-17.		**Пример 33-34.**	
Пример 26-18.		**Пример 33-35.**	

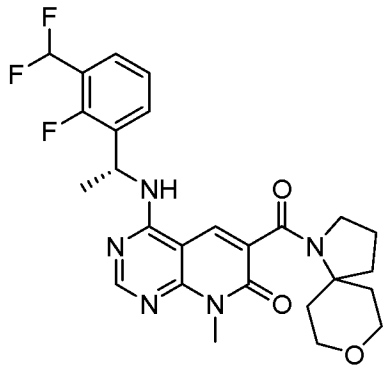
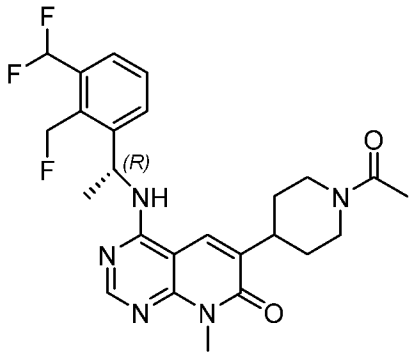
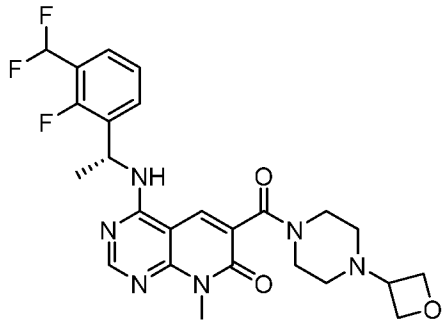
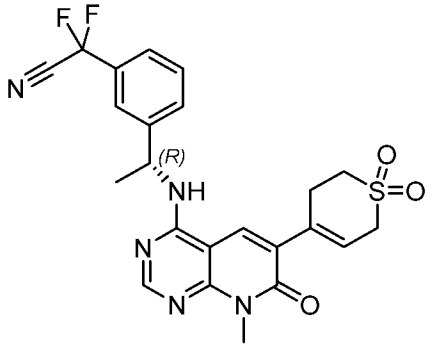
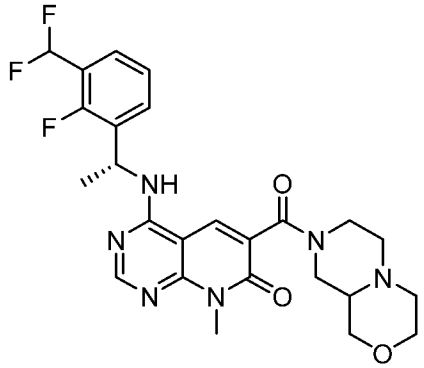
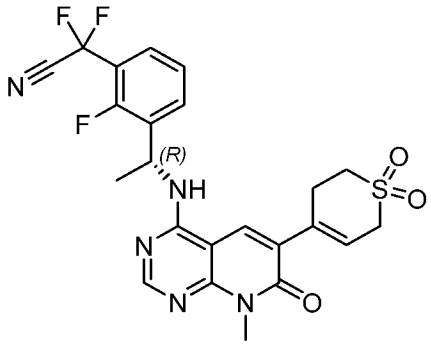
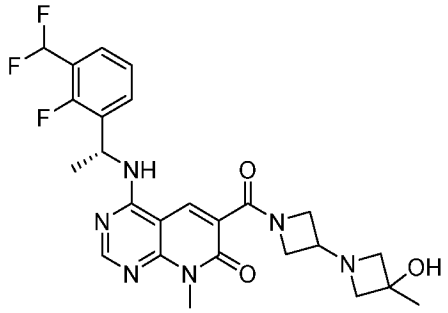
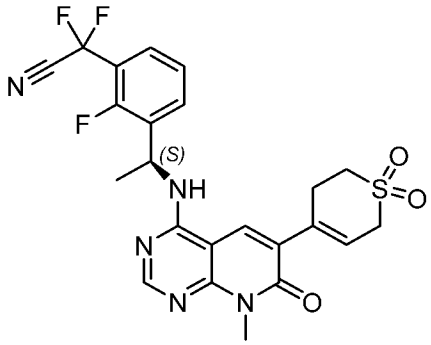
Пример 26-19.		**Пример 33-36.**	
Пример 26-20.		**Пример 33-37.**	
Пример 26-21.		**Пример 34.**	
Пример 26-22.		**Пример 35.**	
Пример 26-23.		**Пример 36.**	

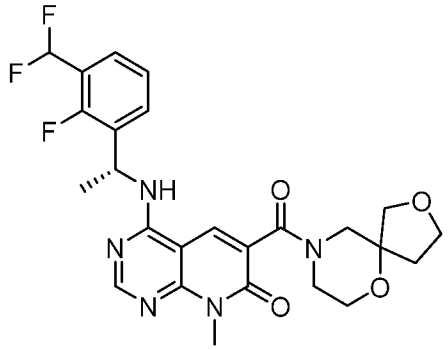
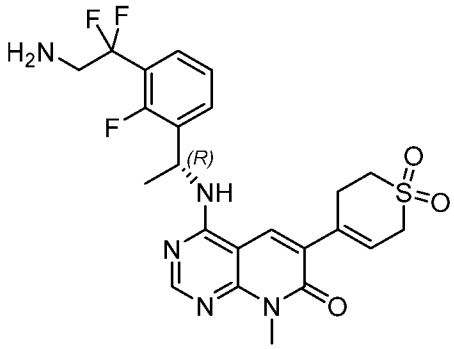
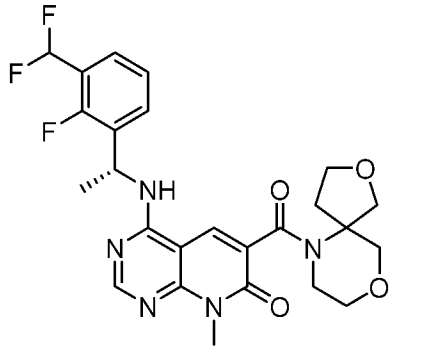
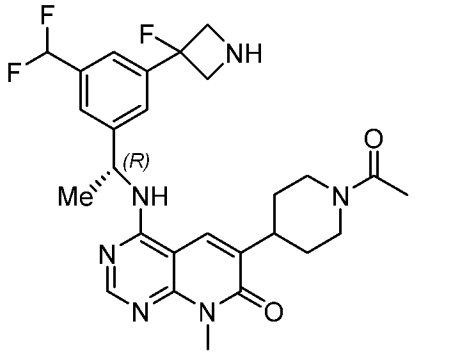
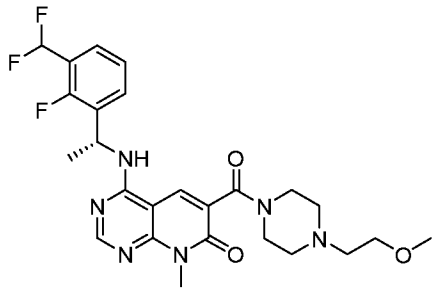
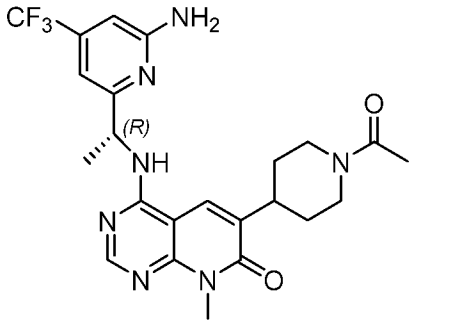
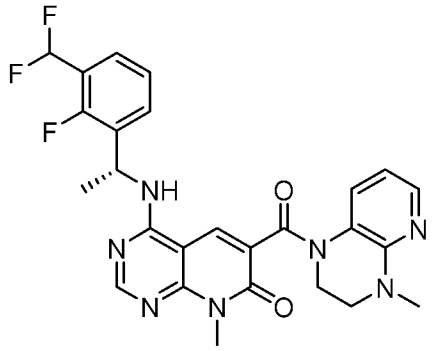
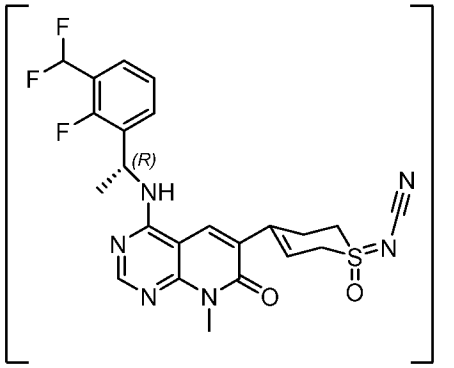
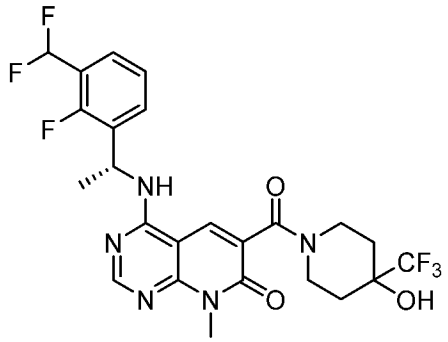
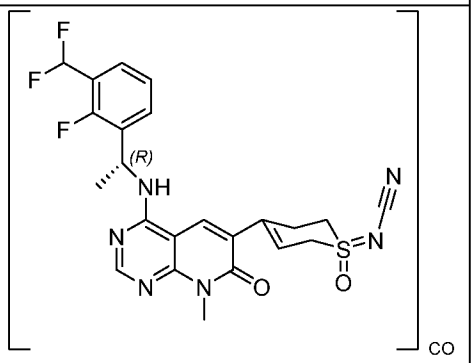
Пример 26-24.		**Пример 36-1.**	
Пример 26-25.		**Пример 36-2.**	
Пример 26-26.		**Пример 36-3.**	
Пример 26-27.		**Пример 36-4.**	
Пример 26-28.		**Пример 36-5.**	

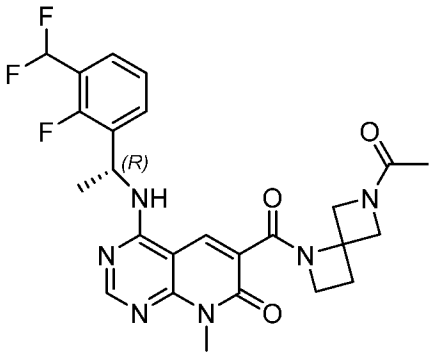
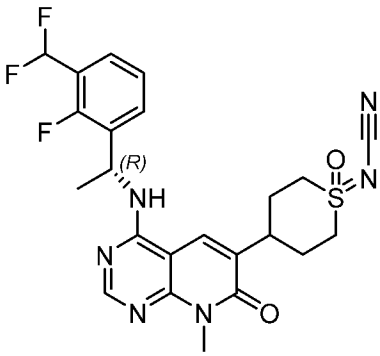
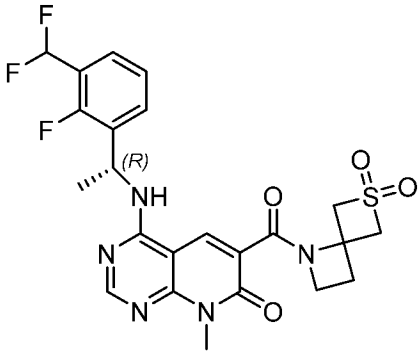
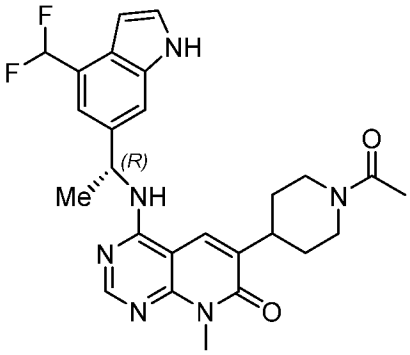
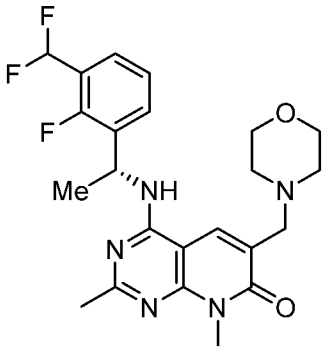
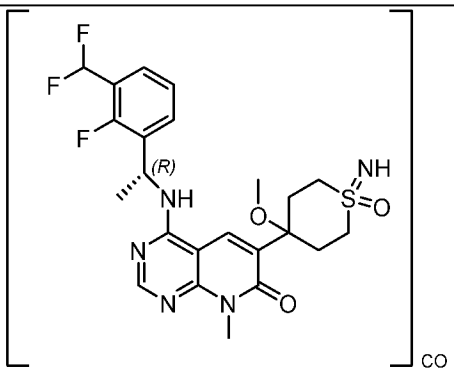
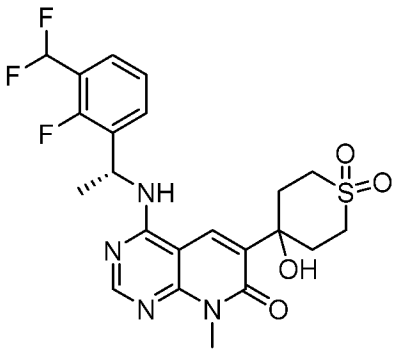
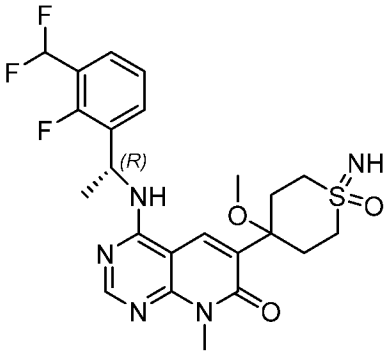
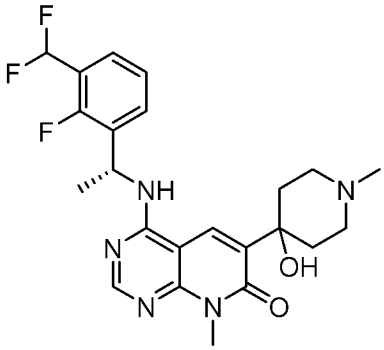
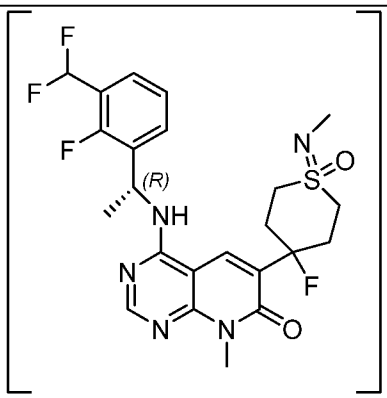
Пример 26-29.		**Пример 36-6.**	
Пример 26-30.		**Пример 36-7.**	
Пример 26-31.		**Пример 36-8.**	
Пример 26-32.		**Пример 36-9.**	
Пример 26-33.		**Пример 36-10.**	

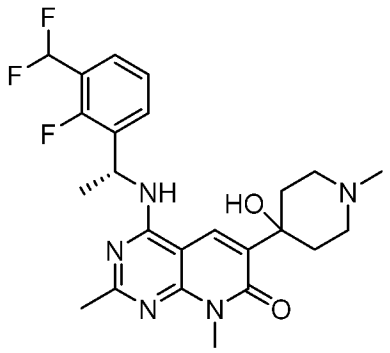
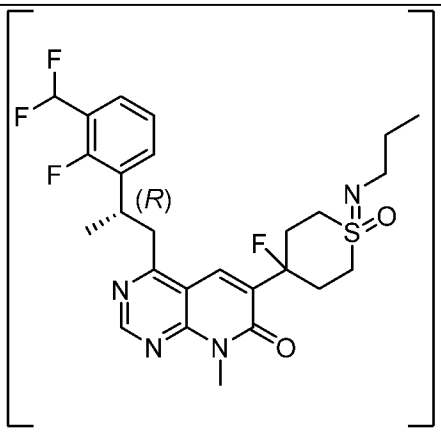
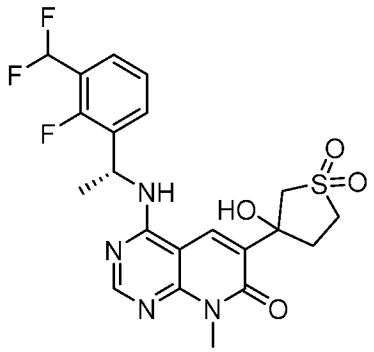
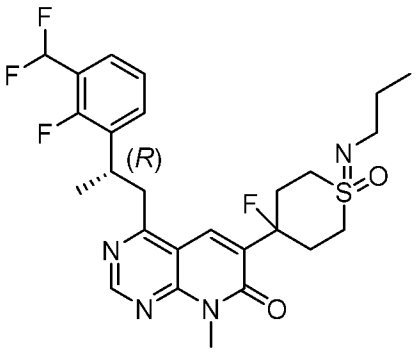
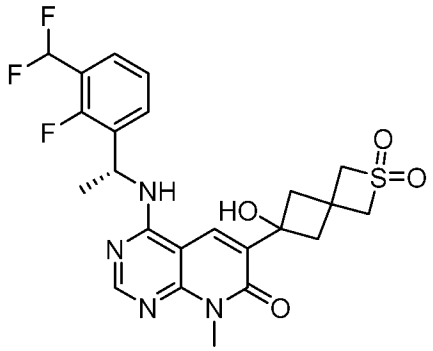
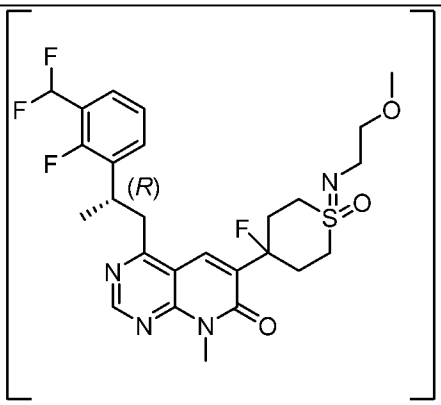
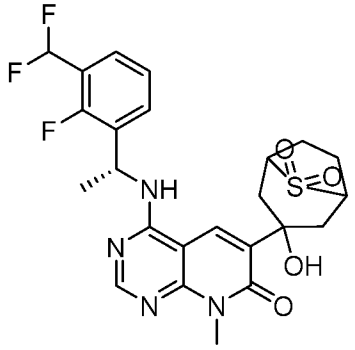
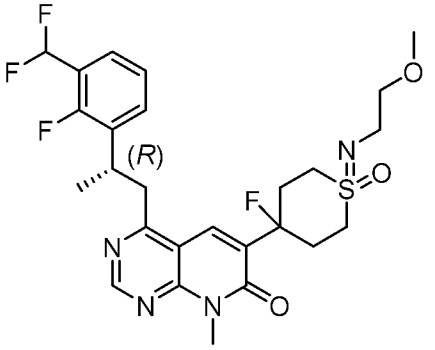
Пример 26-34.		**Пример 36-11.**	
Пример 26-35.		**Пример 36-12.**	
Пример 26-36.		**Пример 36-13.**	
Пример 26-37.		**Пример 36-14.**	

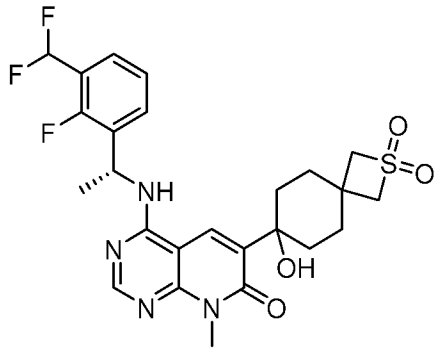
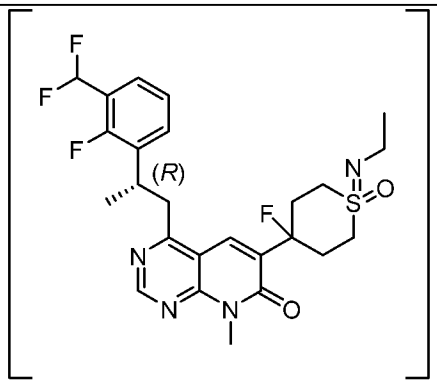
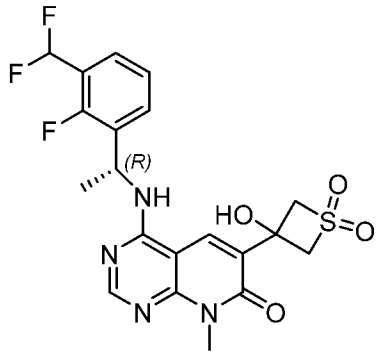
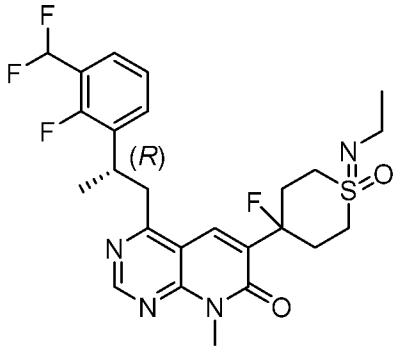
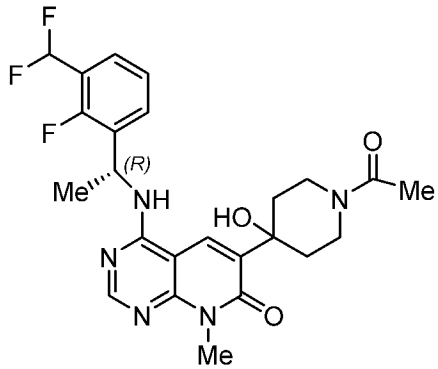
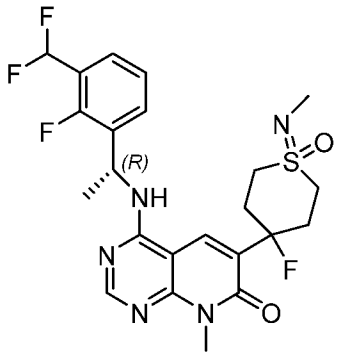
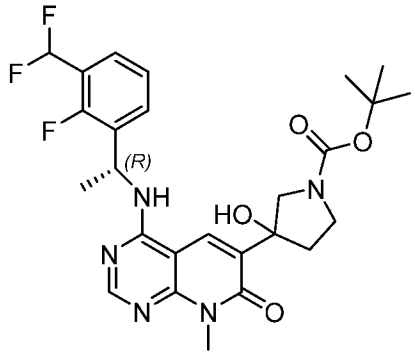
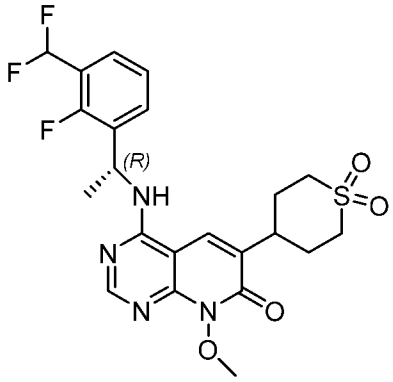
Пример 26-38.		**Пример 36-15.**	
Пример 26-39.		**Пример 36-16.**	
Пример 26-40.		**Пример 37.**	
Пример 26-41.		**Пример 38.**	

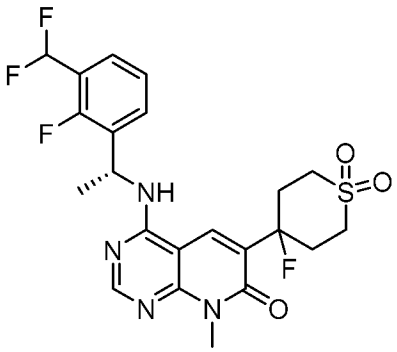
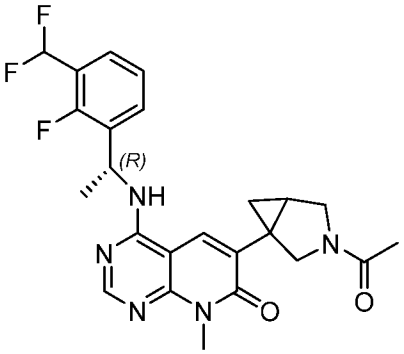
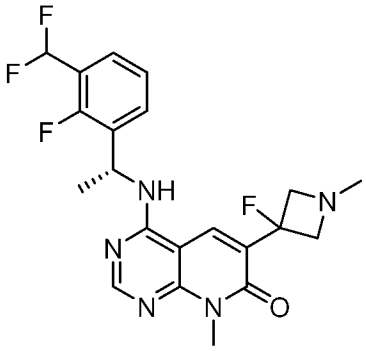
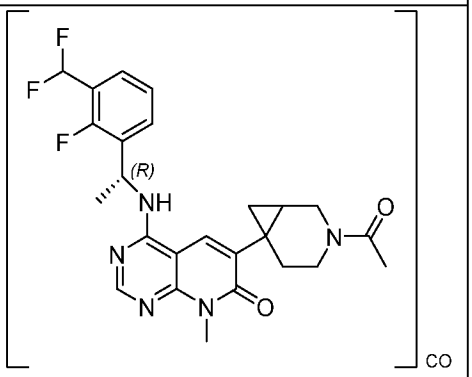
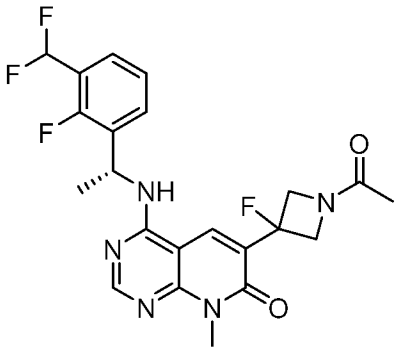
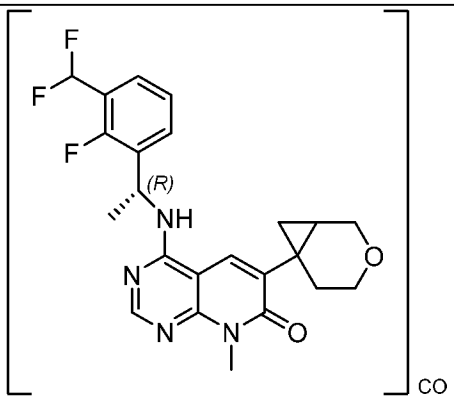
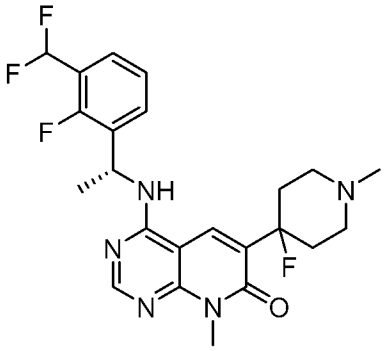
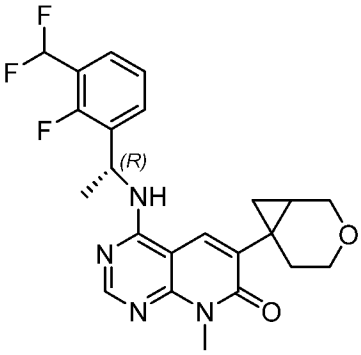
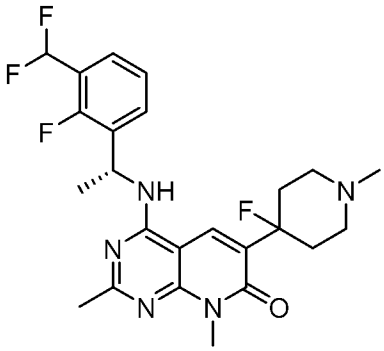
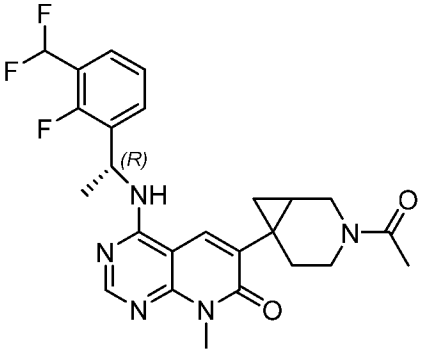
Пример 26-42.		**Пример 39.**	
Пример 26-43.		**Пример 40.**	
Пример 26-44.		**Пример 41.**	
Пример 26-45.		**Пример 41-1.**	

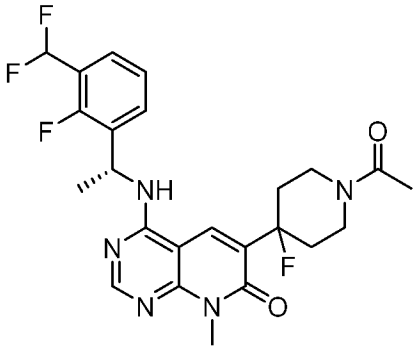
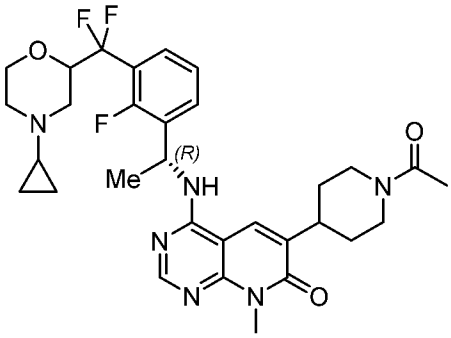
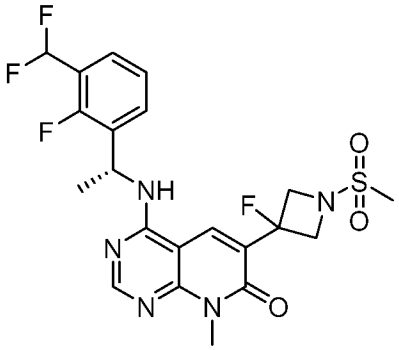
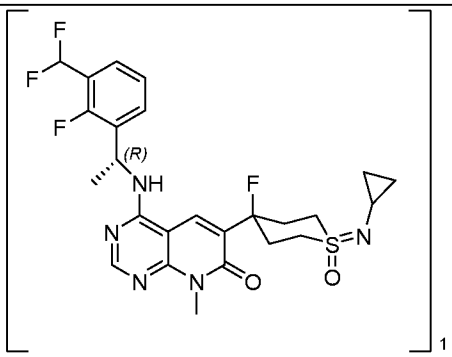
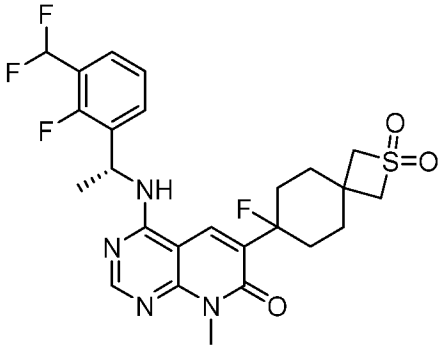
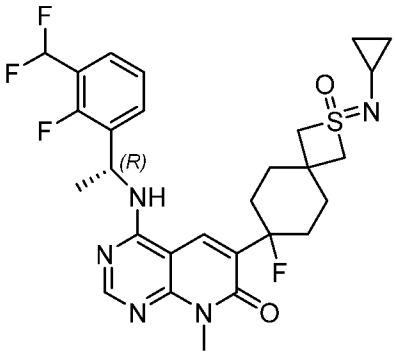
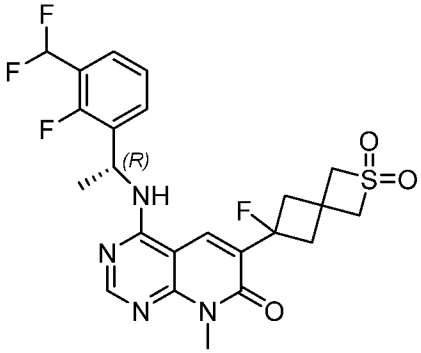
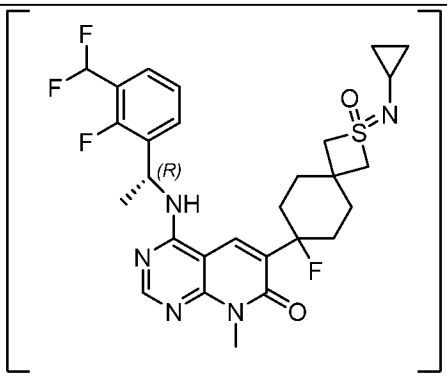
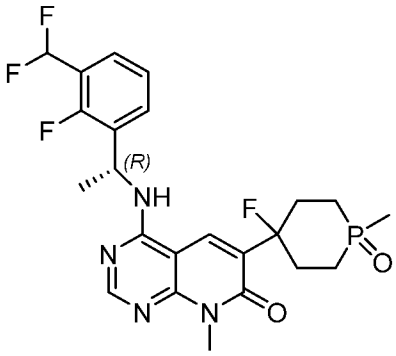
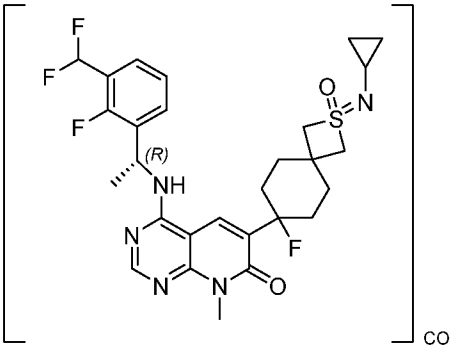
Пример 26-46.		**Пример 42.**	
Пример 26-47.		**Пример 43.**	
Пример 26-48.		**Пример 44.**	
Пример 26-49.		**Пример 45.**	
Пример 26-50.		**Пример 46.**	

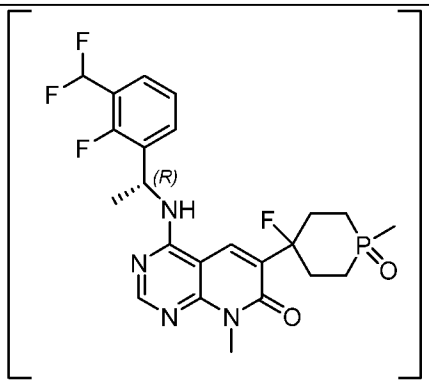
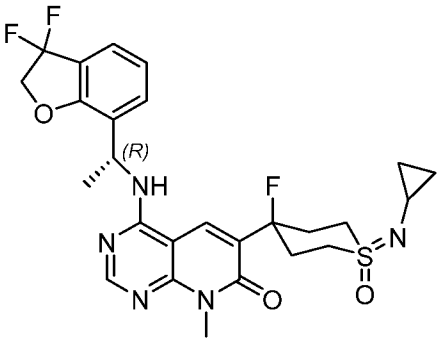
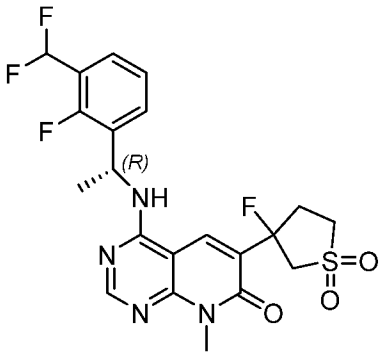
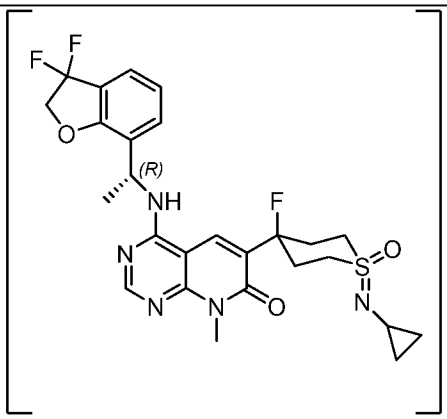
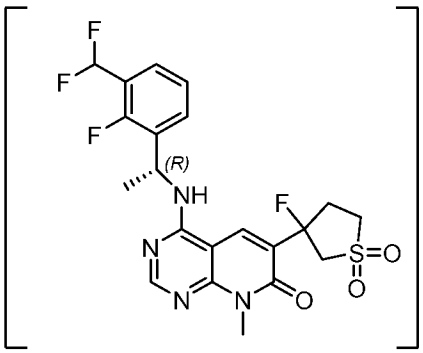
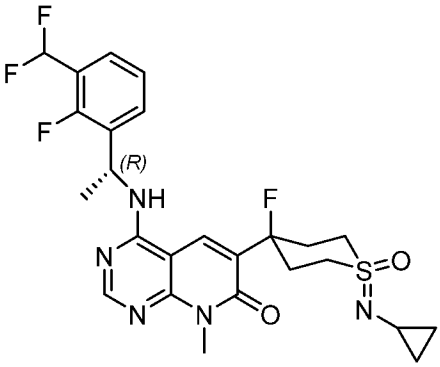
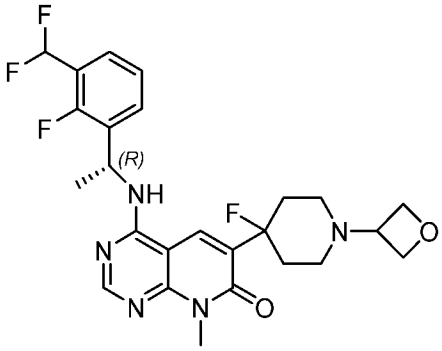
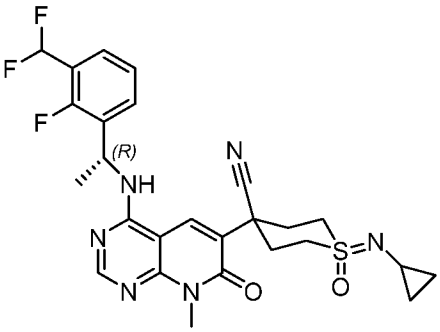
Пример 26-51.		**Пример 47.**	
Пример 26-52.		**Пример 48.**	
Пример 27.		**Пример 49.**	
Пример 28.		**Пример 50.**	
Пример 28-1.		**Пример 51.**	

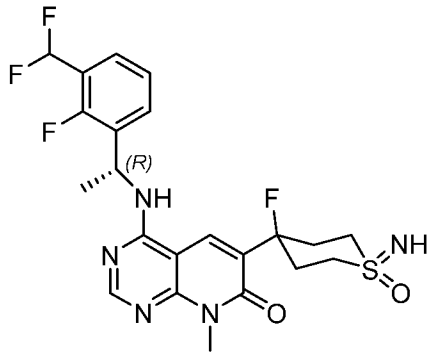
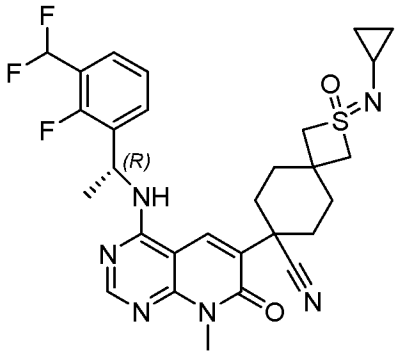
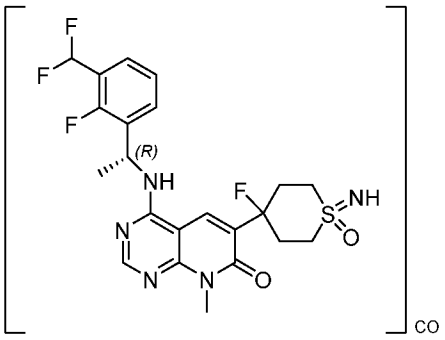
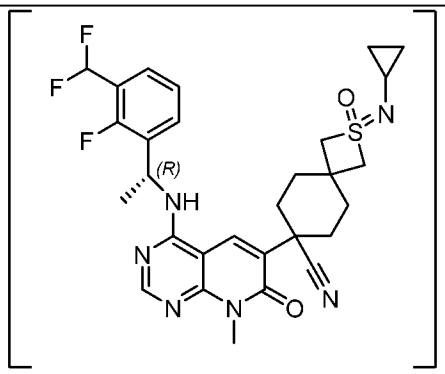
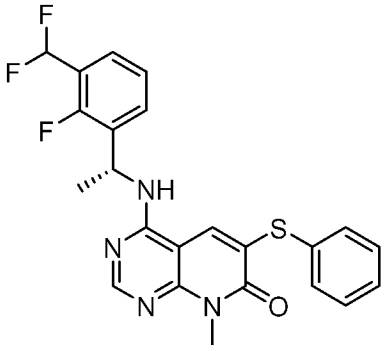
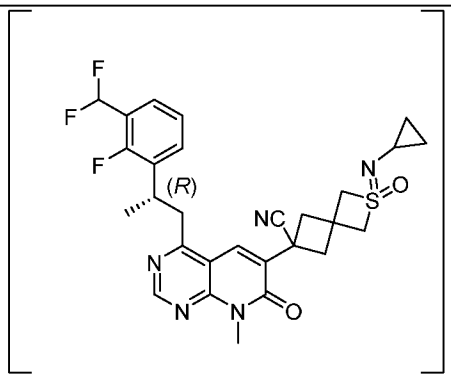
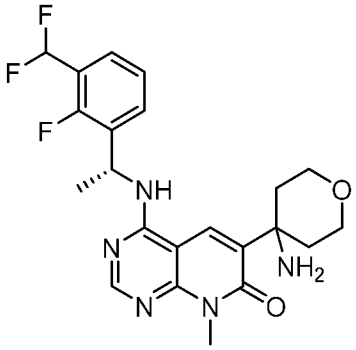
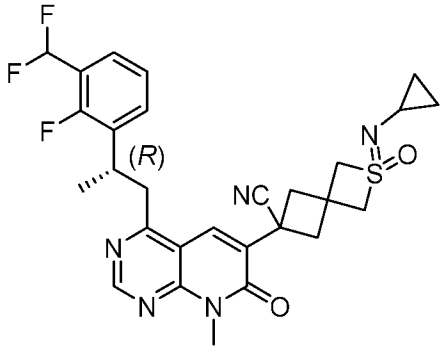
Пример 28-2.		**Пример 51-1.**	
Пример 28-3.		**Пример 51-2.**	
Пример 28-4.		**Пример 51-3.**	
Пример 28-5.		**Пример 51-4.**	

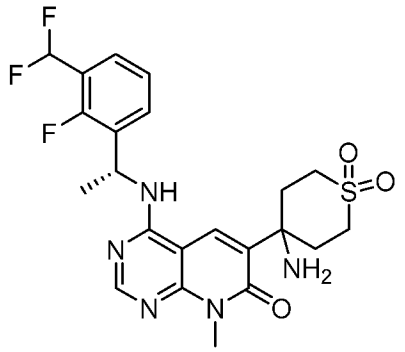
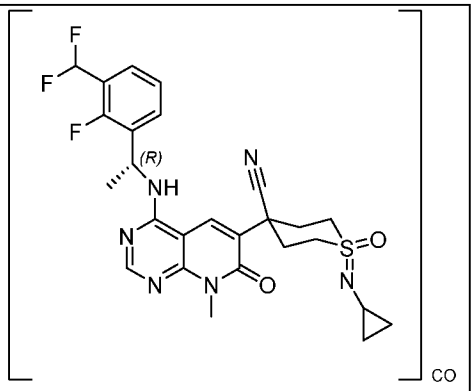
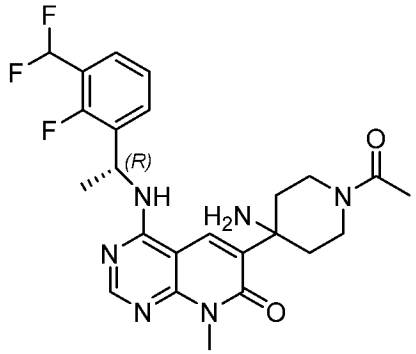
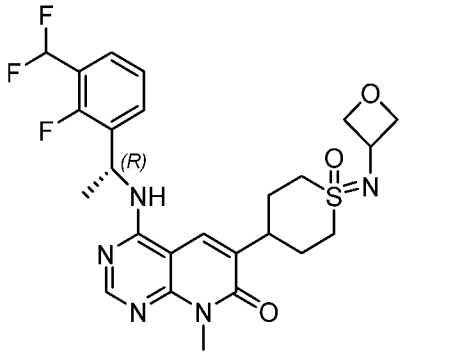
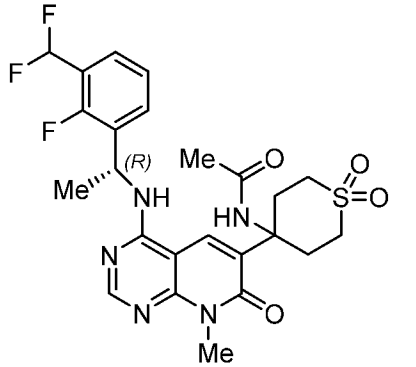
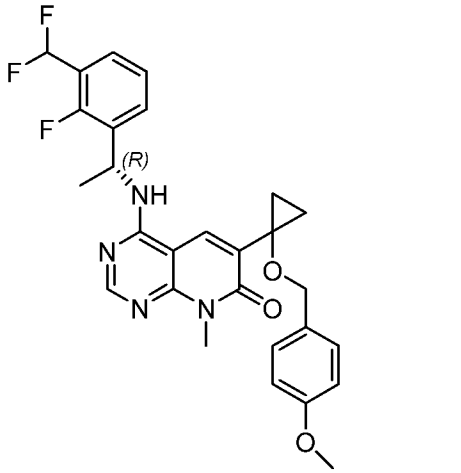
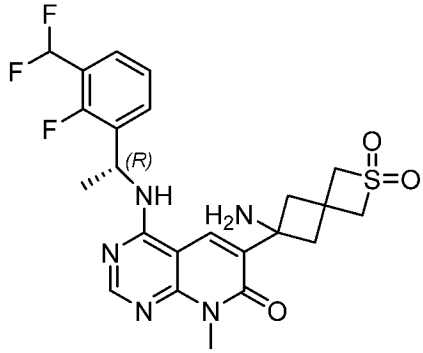
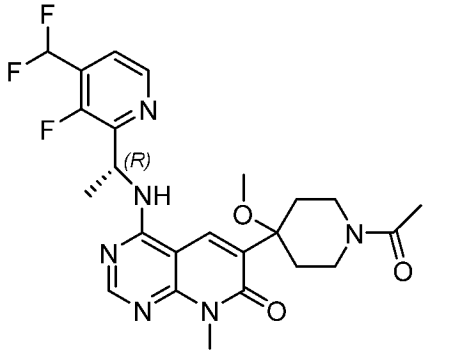
Пример 28-6.		**Пример 51-5.**	
Пример 28-7.		**Пример 51-6.**	
Пример 28-8.		**Пример 52.**	
Пример 28-9.		**Пример 53.**	

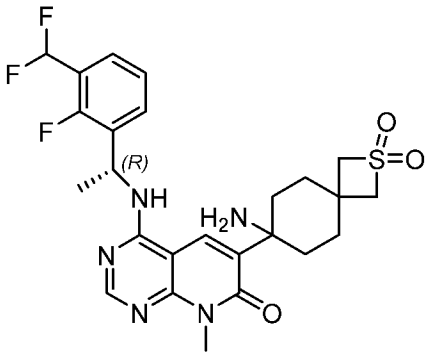
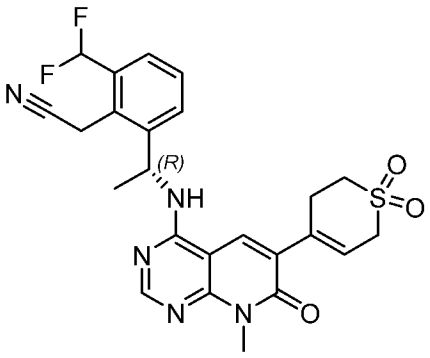
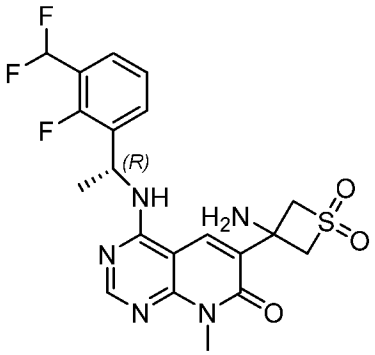
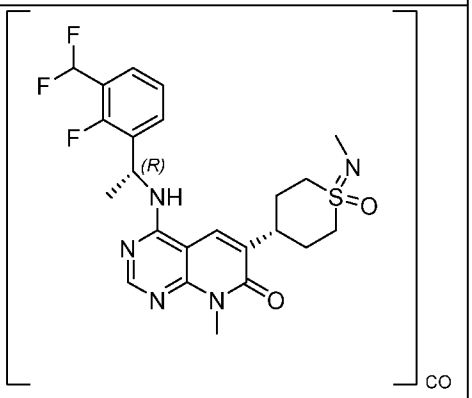
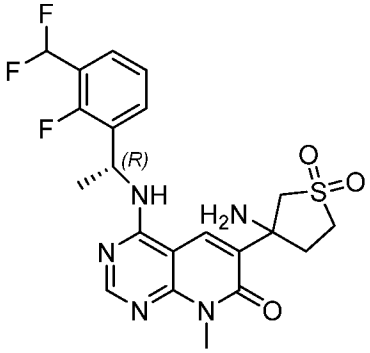
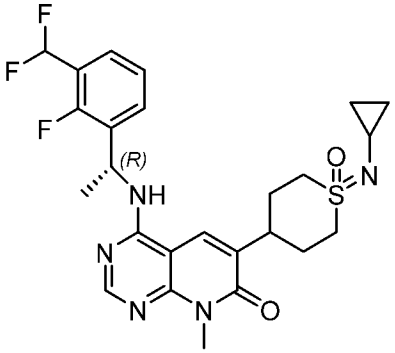
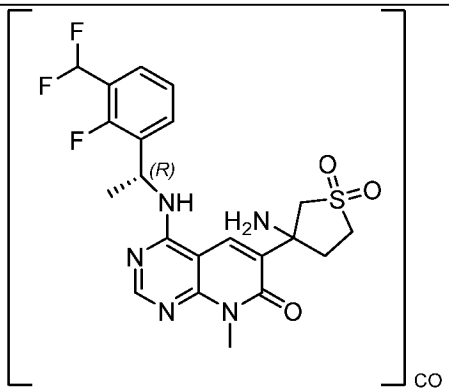
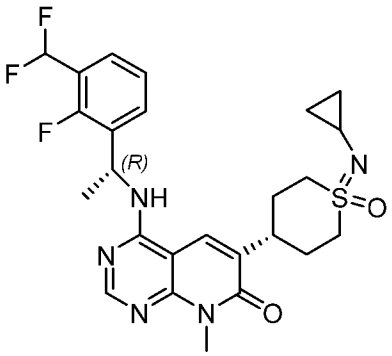
Пример 29.		**Пример 54.**	
Пример 29-1.		**Пример 54-1.**	
Пример 29-2.		**Пример 54-2.**	
Пример 29-3.		**Пример 54-3.**	
Пример 29-4.		**Пример 54-4.**	

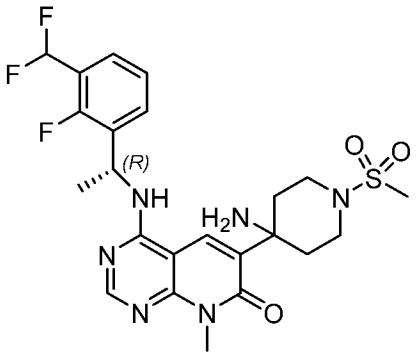
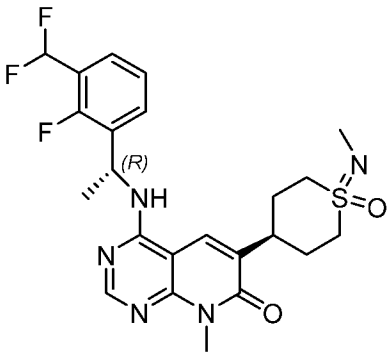
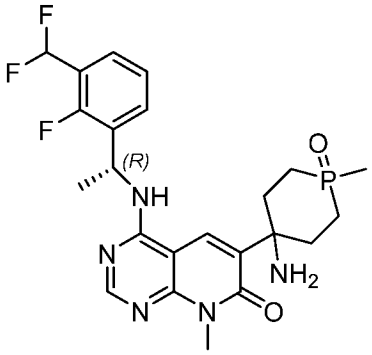
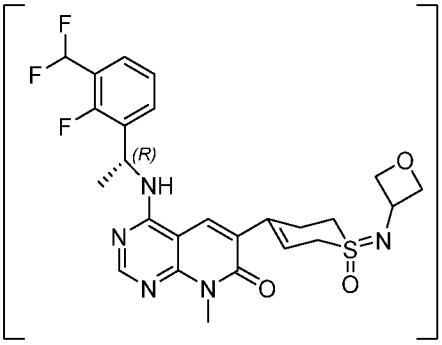
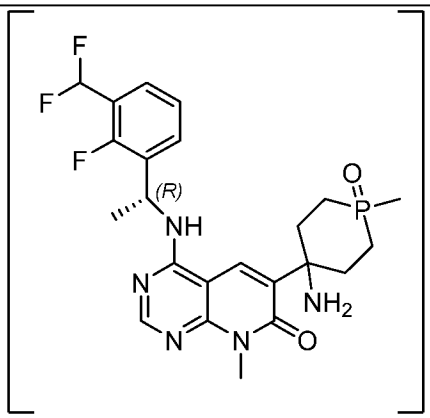
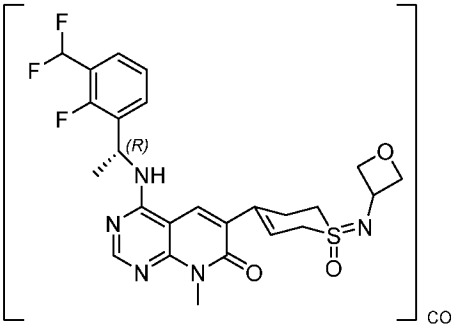
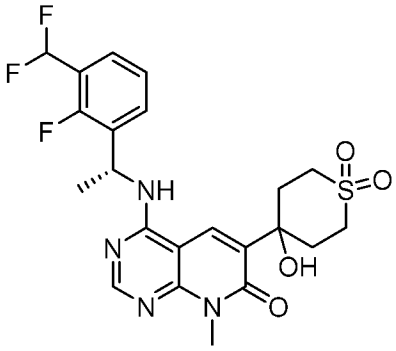
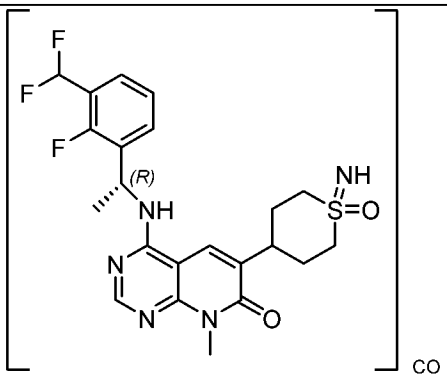
Пример 29-5.		**Пример 55.**	
Пример 29-6.		**Пример 56.**	
Пример 29-7.		**Пример 56-1.**	
Пример 29-8.		**Пример 56-2.**	
Пример 29-9.		**Пример 56-3.**	

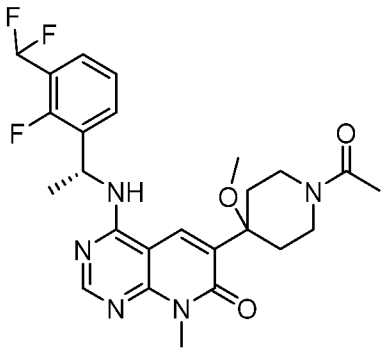
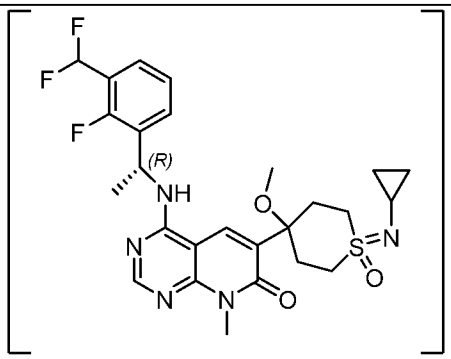
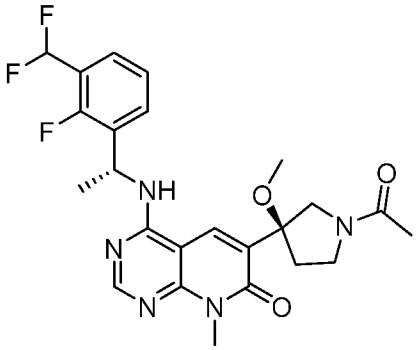
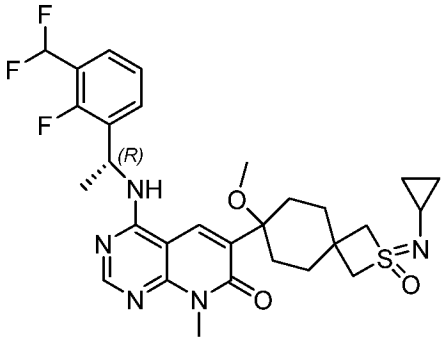
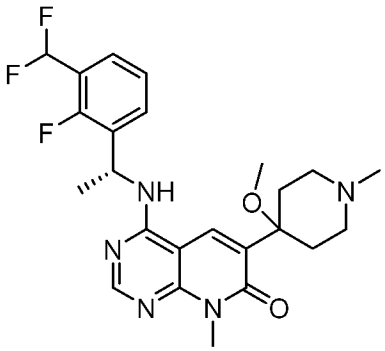
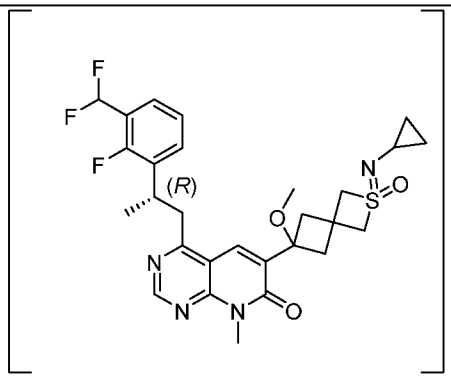
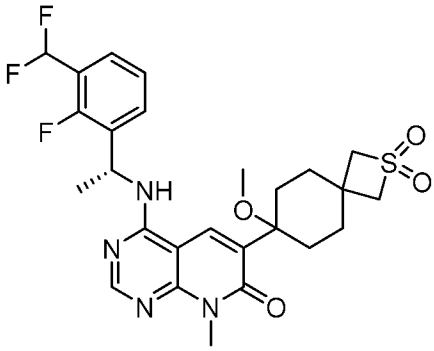
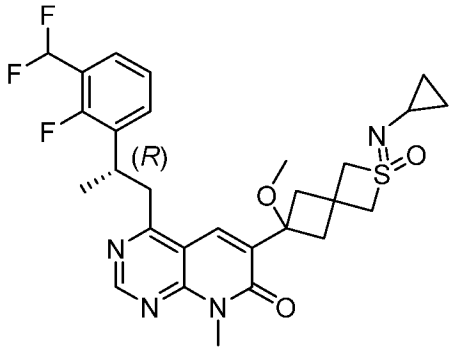
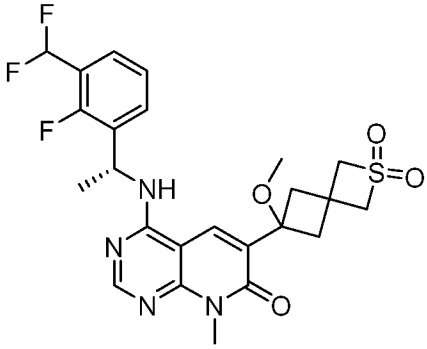
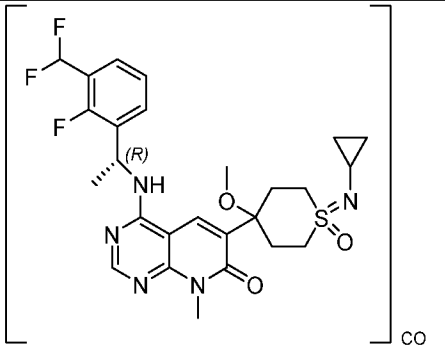
Пример 29-10.		**Пример 56-4.**	
Пример 29-11.		**Пример 56-5.**	
Пример 29-12.		**Пример 57.**	
Пример 29-13.		**Пример 58.**	

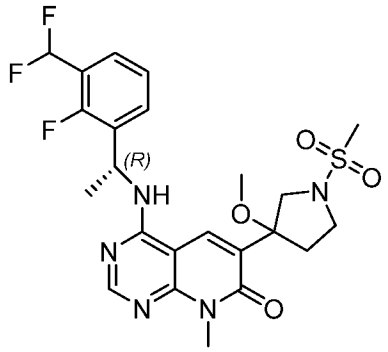
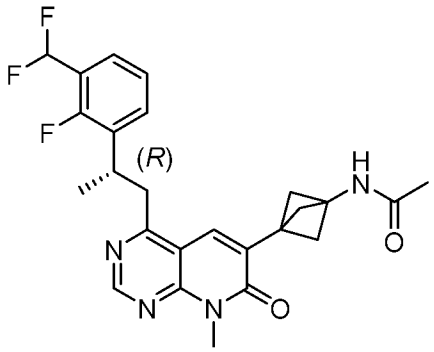
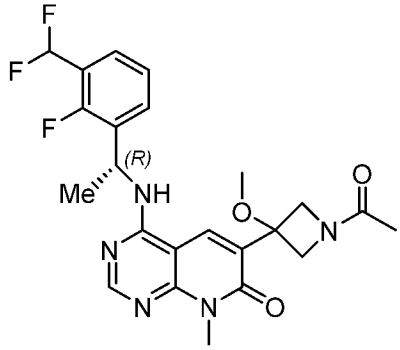
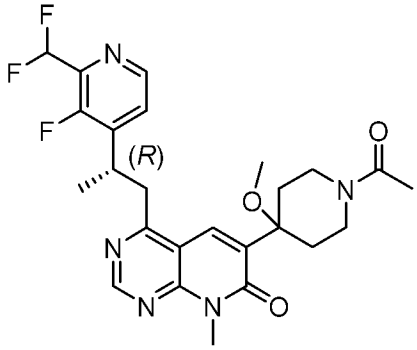
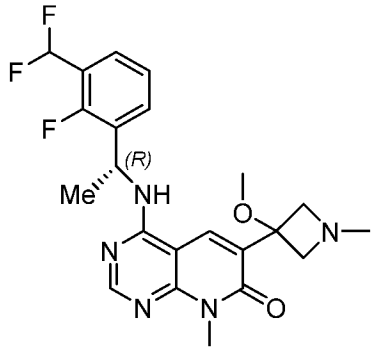
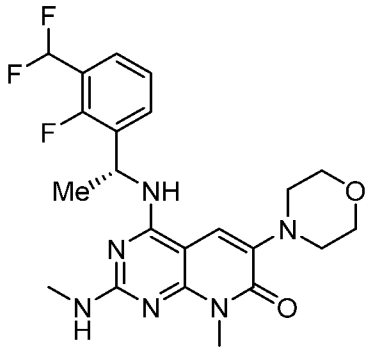
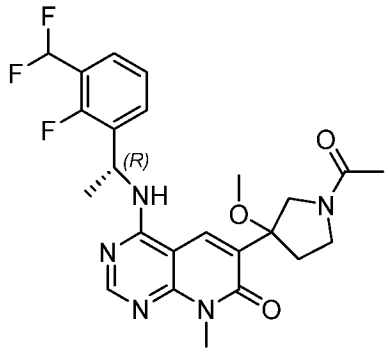
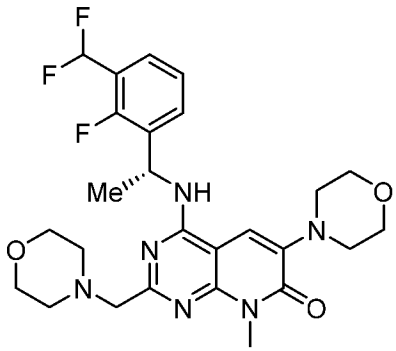
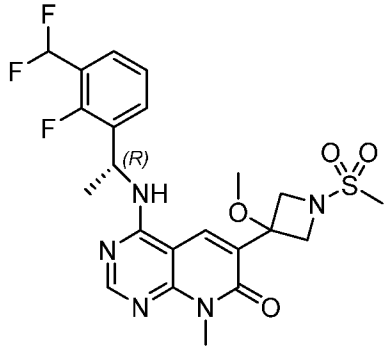
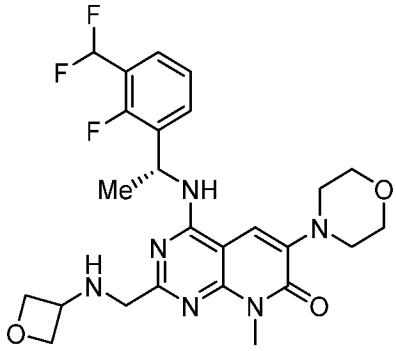
Пример 29-14.		**Пример 58-1.**	
Пример 29-15.		**Пример 58-2.**	
Пример 30.		**Пример 58-3.**	
Пример 31.		**Пример 58-4.**	

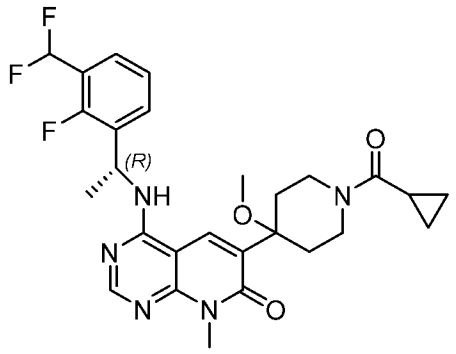
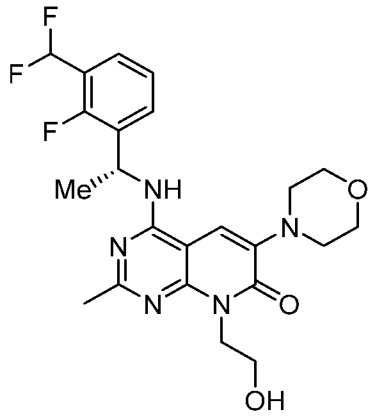
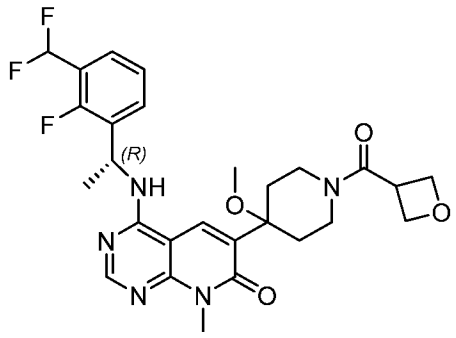
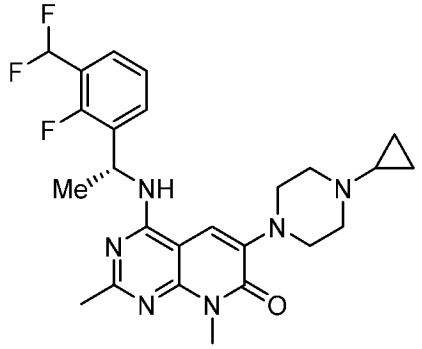
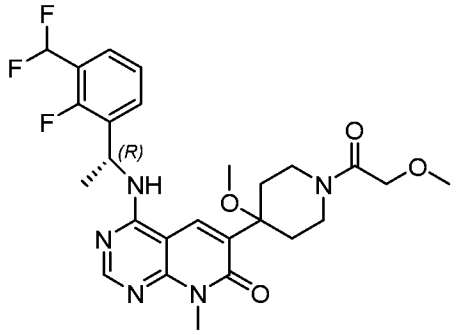
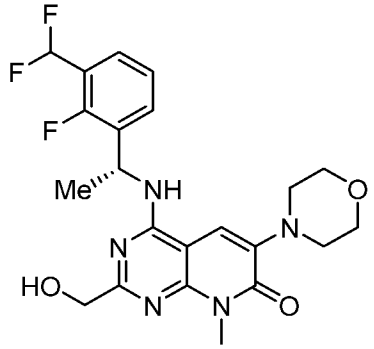
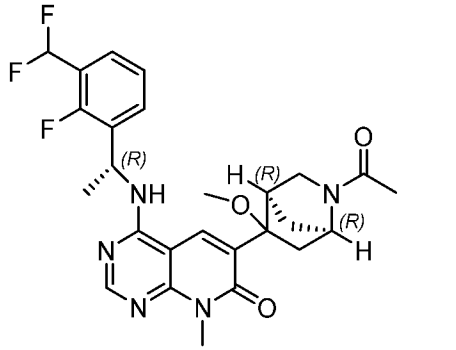
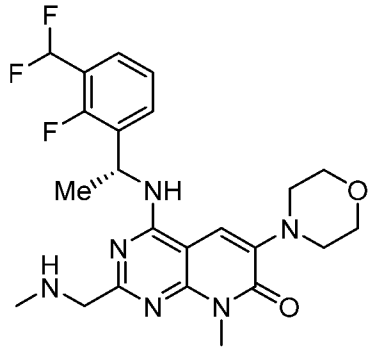
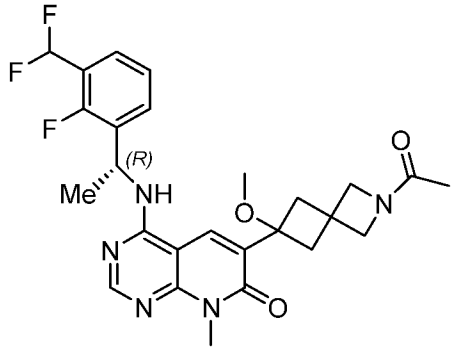
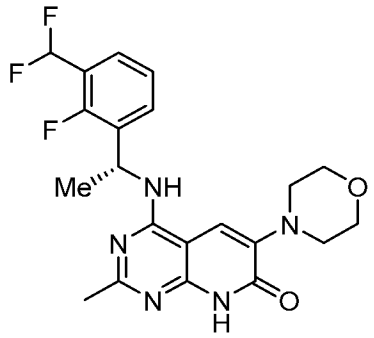
Пример 31-1.		**Пример 59.**	
Пример 31-2.		**Пример 60.**	
Пример 31-3.		**Пример 61.**	
Пример 31-4.		**Пример 62.**	

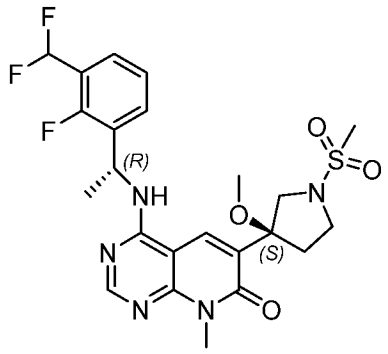
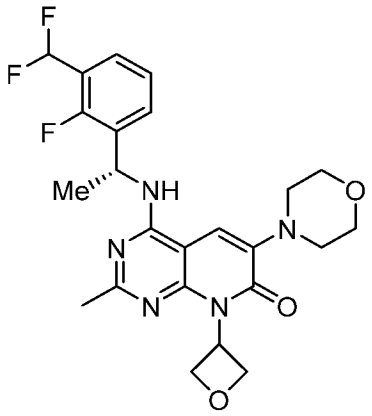
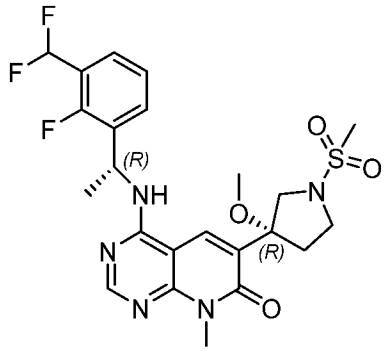
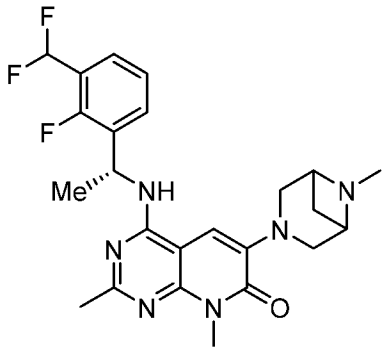
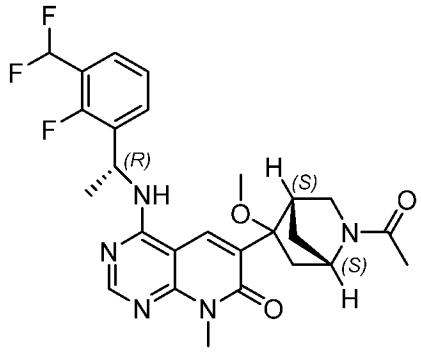
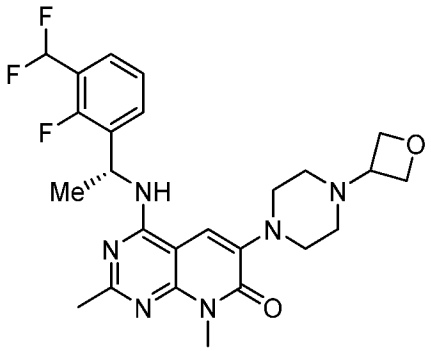
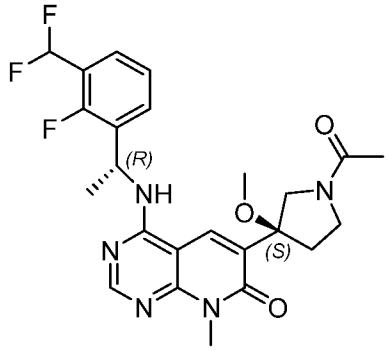
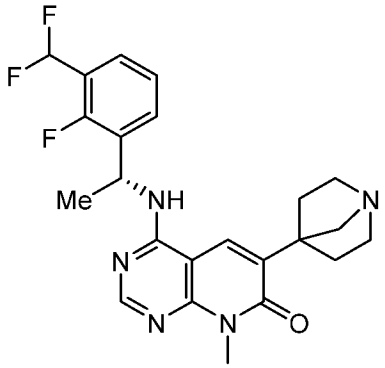
Пример 31-5.		**Пример 63.**	
Пример 31-6.		**Пример 64.**	
Пример 31-7.		**Пример 64-1.**	
Пример 31-8.		**Пример 64-2.**	

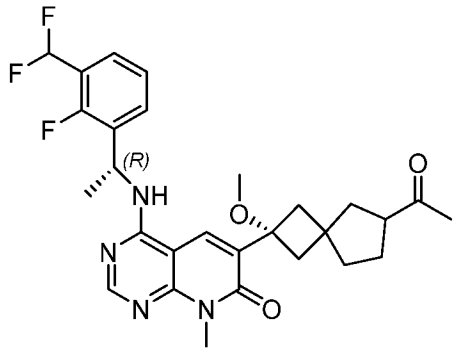
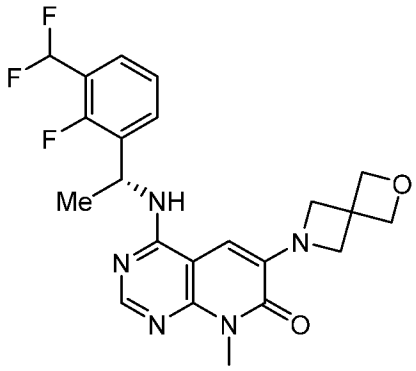
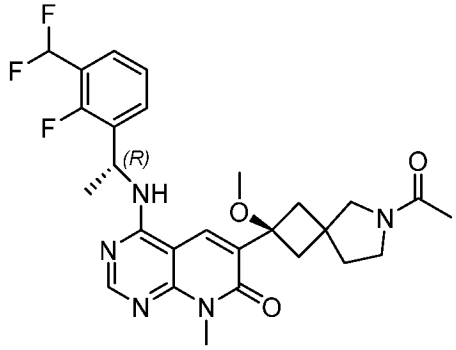
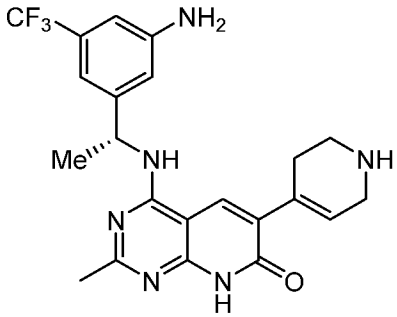
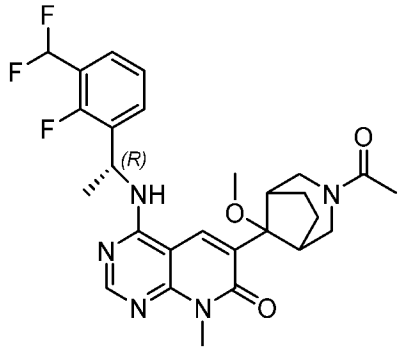
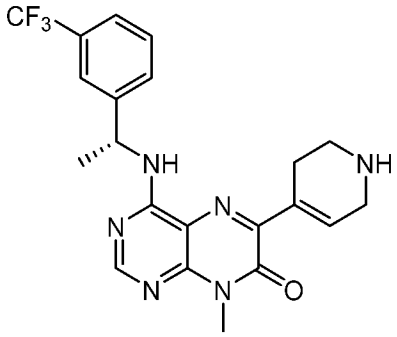
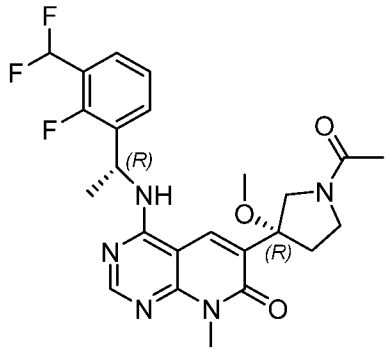
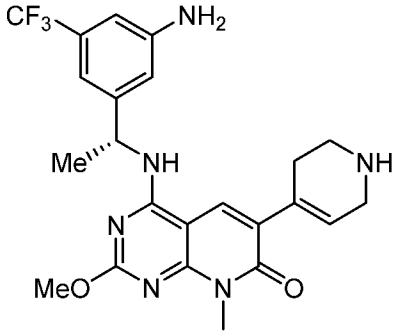
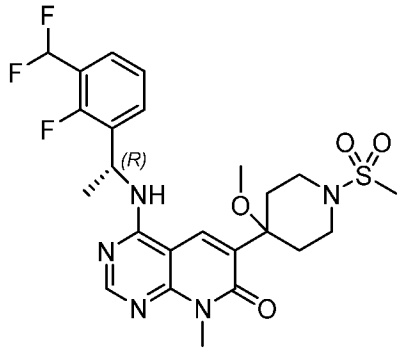
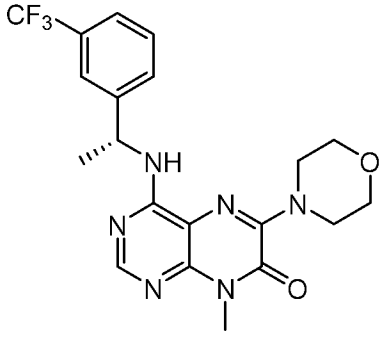
Пример 31-9.		**Пример 64-3.**	
Пример 31-10.		**Пример 65.**	
Пример 31-11.		**Пример 66.**	
Пример 32.		**Пример 67.**	

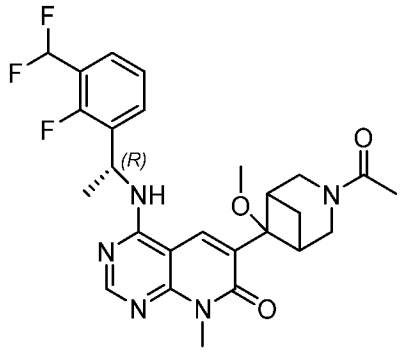
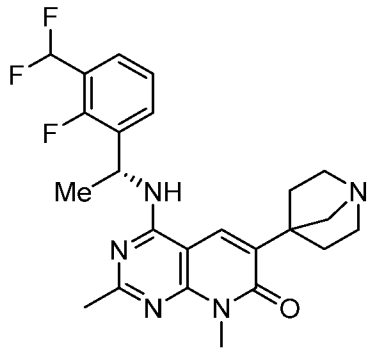
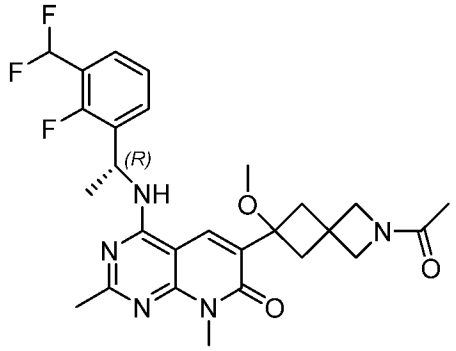
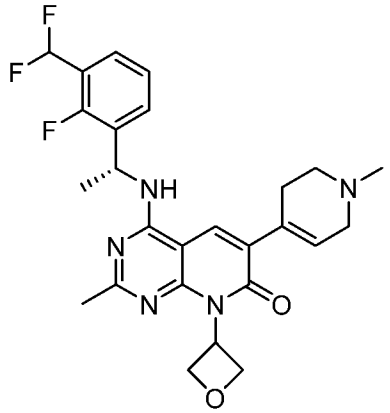
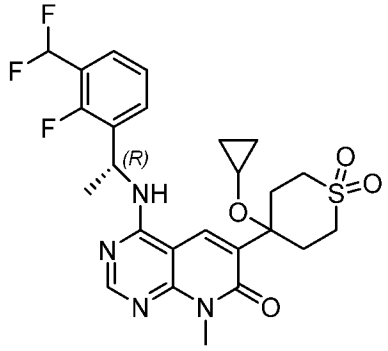
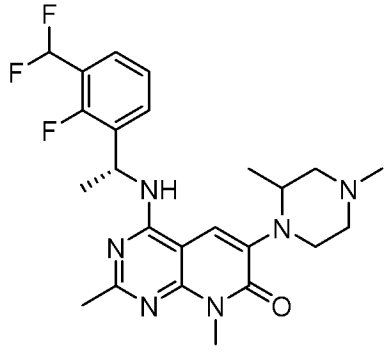
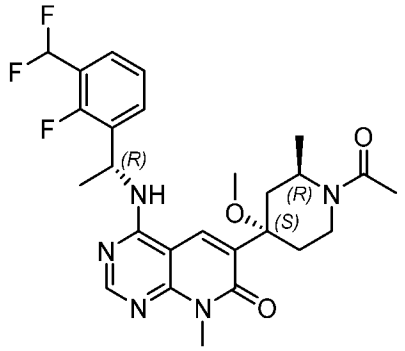
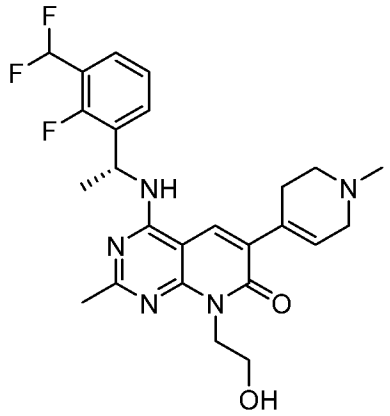
Пример 32-1.		**Пример 68.**	
Пример 32-2.		**Пример 68-1.**	
Пример 32-3.		**Пример 68-2.**	
Пример 32-4.		**Пример 68-3.**	
Пример 32-5.		**Пример 69.**	

Пример 32-6.		**Пример 70.**	
Пример 32-7.		**Пример 71.**	
Пример 32-8.		**Пример P-1.**	
Пример 32-9.		**Пример P-2.**	
Пример 32-10.		**Пример P-3.**	

Пример 32-11.		**Пример P-4.**	
Пример 32-12.		**Пример P-5.**	
Пример 32-13.		**Пример P-6.**	
Пример 32-14.		**Пример P-7.**	
Пример 32-15.		**Пример P-8.**	

Пример 32-16.		**Пример P-9.**	
Пример 32-17.		**Пример P-10.**	
Пример 32-18.		**Пример P-11.**	
Пример 32-19.		**Пример P-12.**	

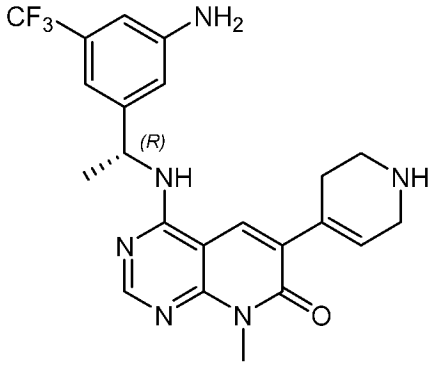
Пример 32-20.		**Пример P-13.**	
Пример 32-21.		**Пример P-14.**	
Пример 32-22.		**Пример P-15.**	
Пример 32-23.		**Пример P-16.**	
Пример 32-24.		**Пример P-17.**	

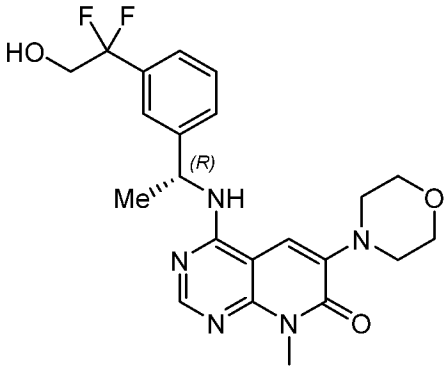
Пример 32-25.		**Пример P-18.**	
Пример 32-26.		**Пример P-19.**	
Пример 32-27.		**Пример P-20.**	
Пример 32-28.		**Пример P-21.**	

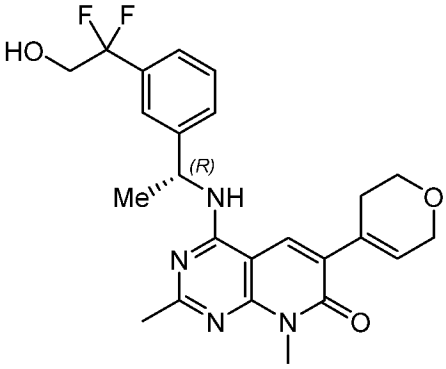
Примечание: любое соединение, показанное в скобках в Таблице А выше и где-либо в данном документе, указывает на то, что соединение является диастереомером, и абсолютная стереохимия такого диастереомера может быть неизвестна.

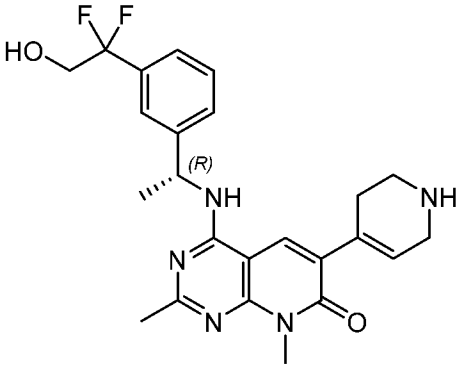
[00131] В настоящем изобретении предложены соединения и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, выбранные из группы, состоящей из соединений из набора 1:

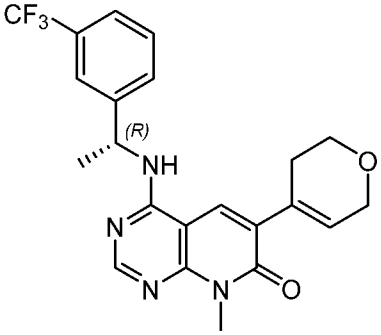
Набор 1: Некоторые соединения по настоящему изобретению

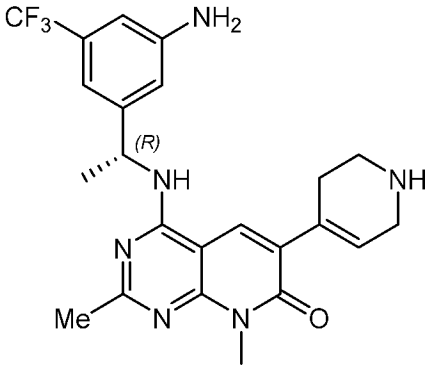

,

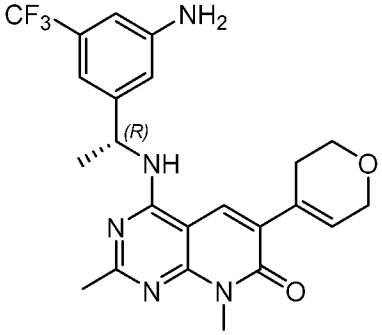

,

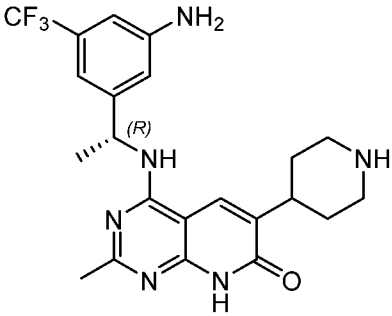

,

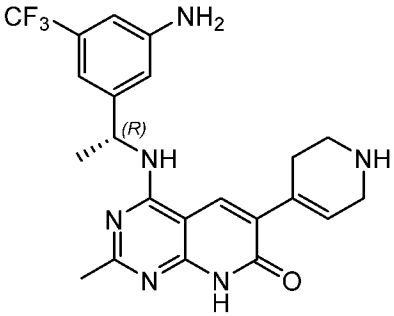

,

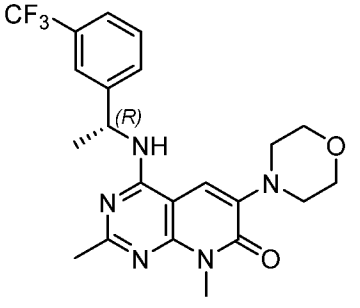

,

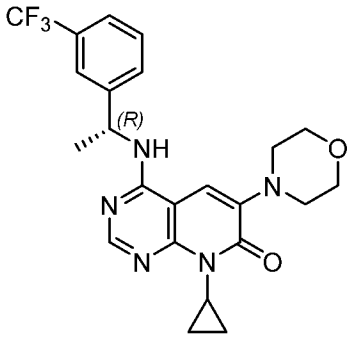
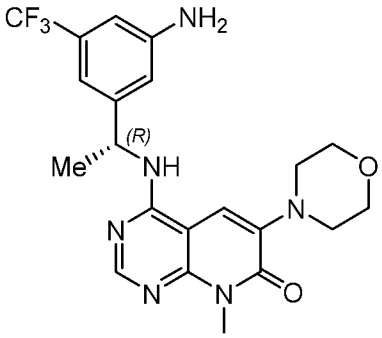
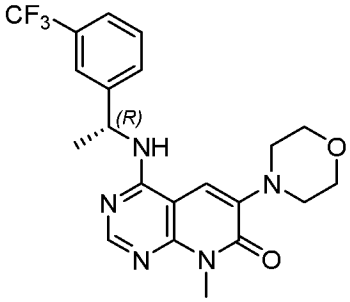
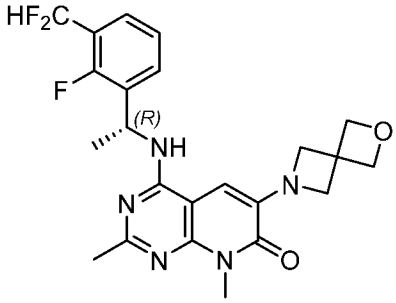
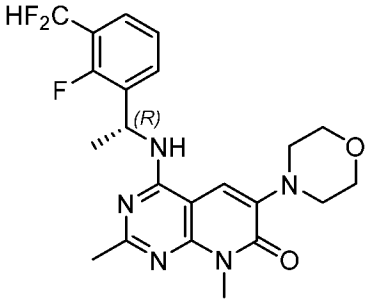
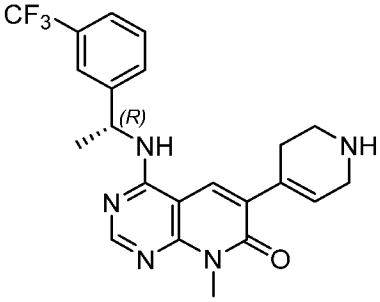
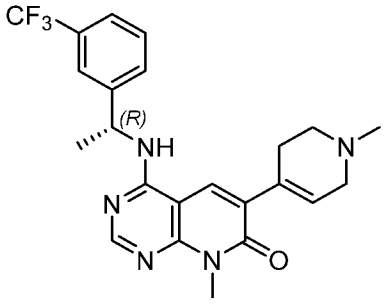

,


,


,

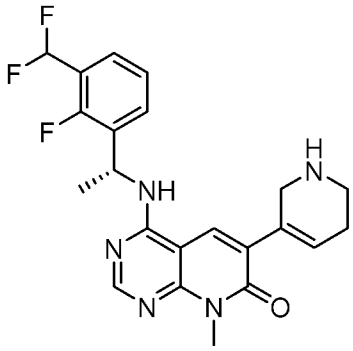
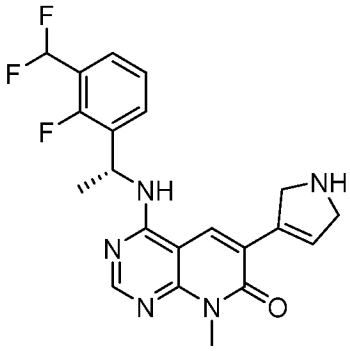
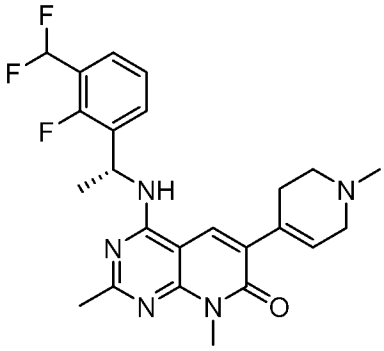

,

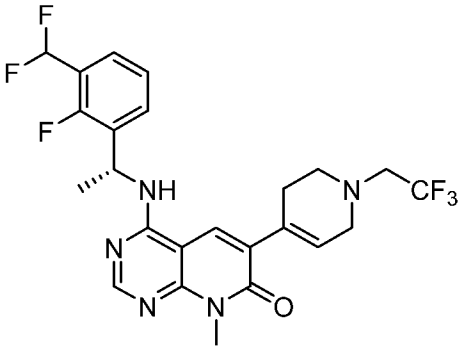
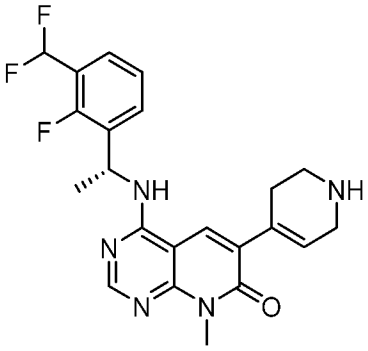
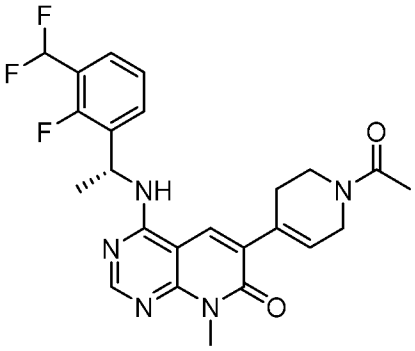
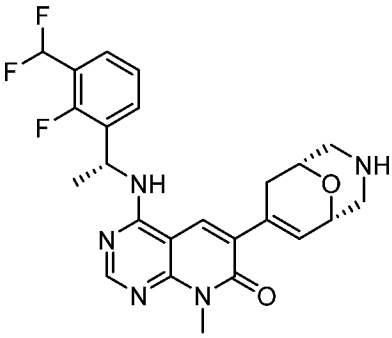
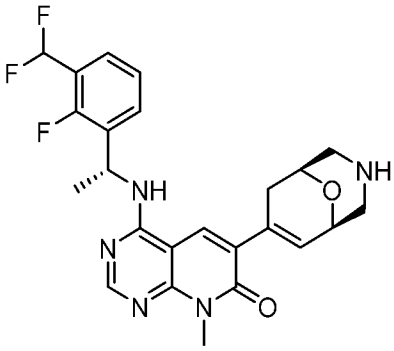
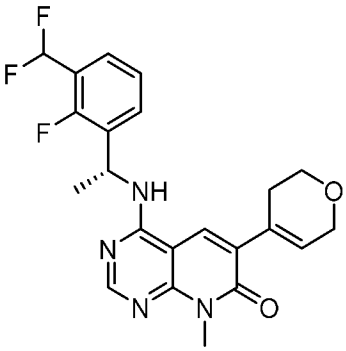
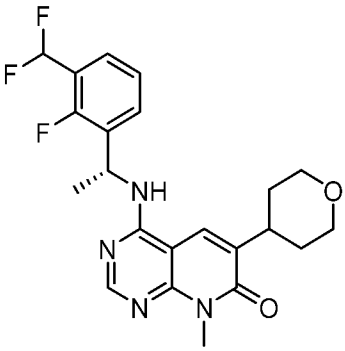
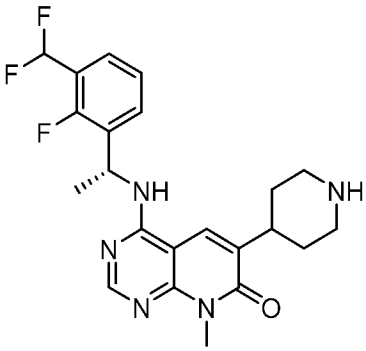
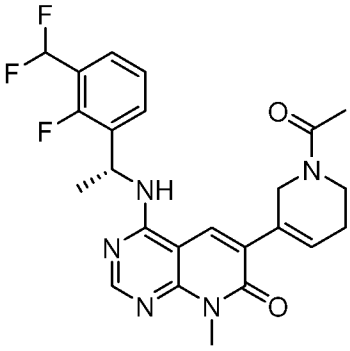
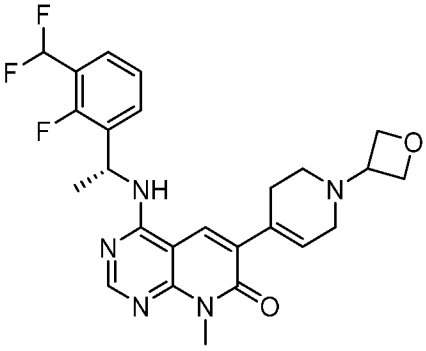
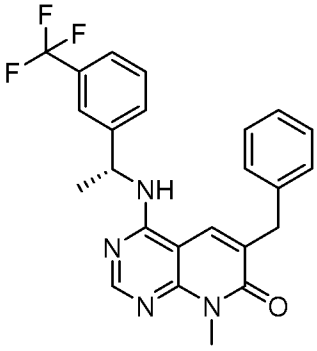
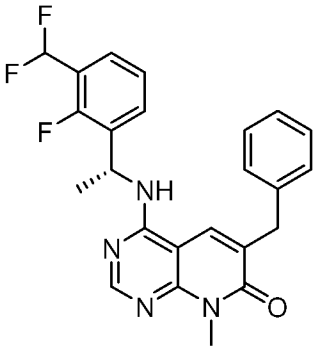
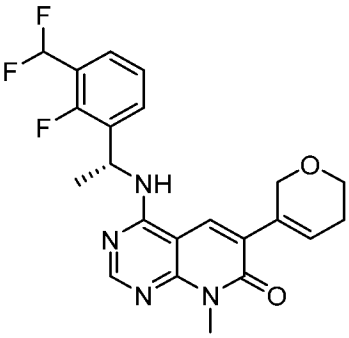
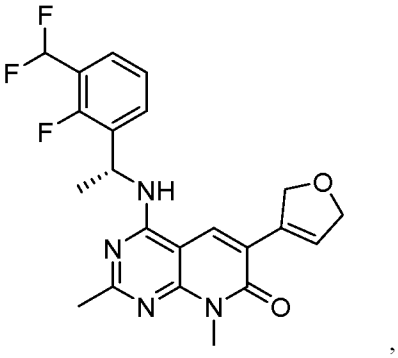

,

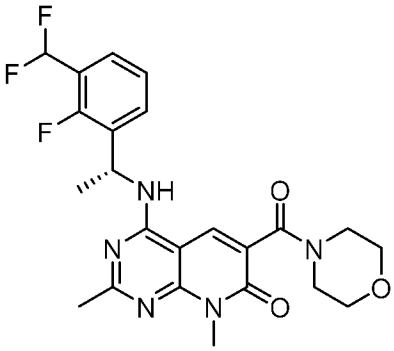
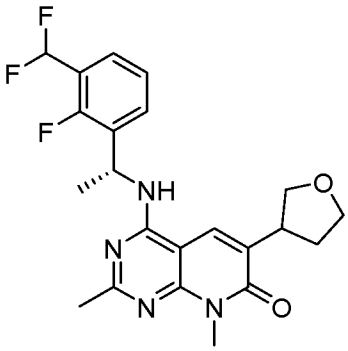
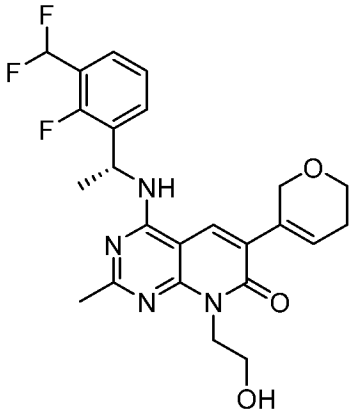
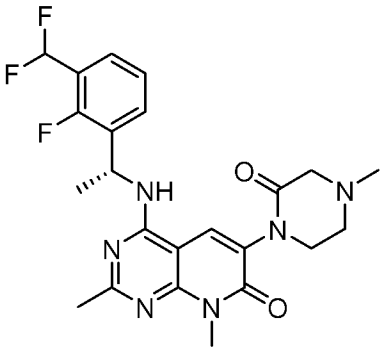
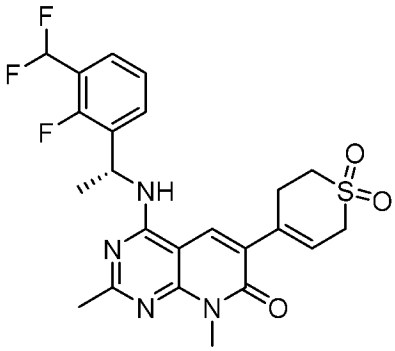
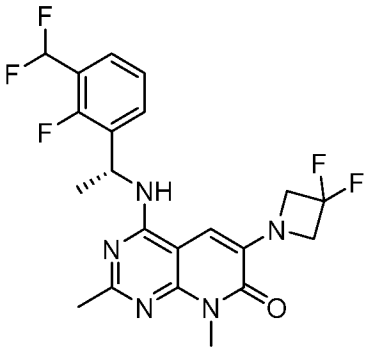
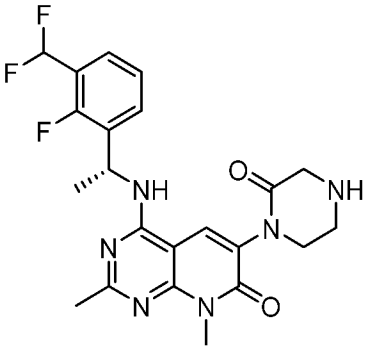
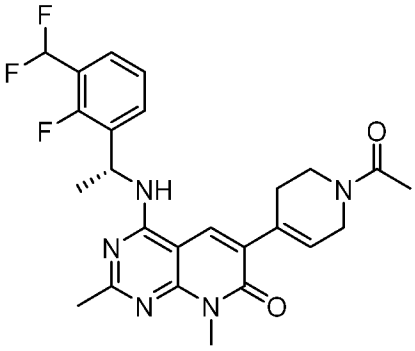
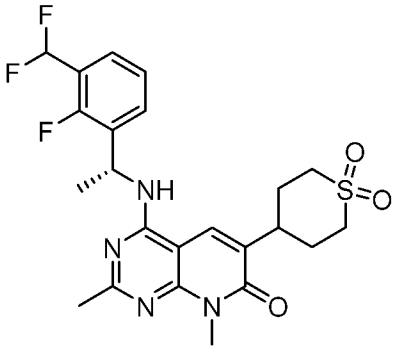
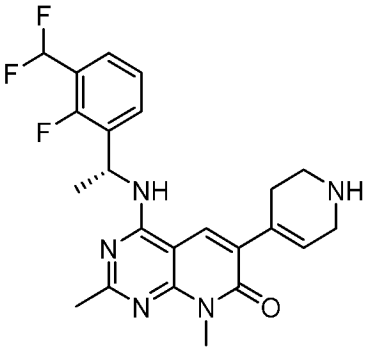
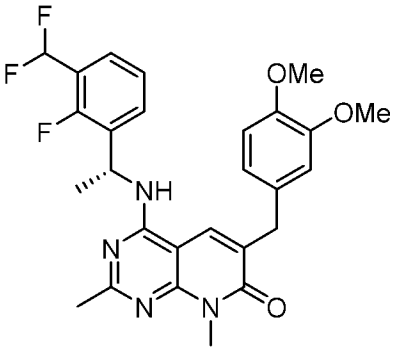
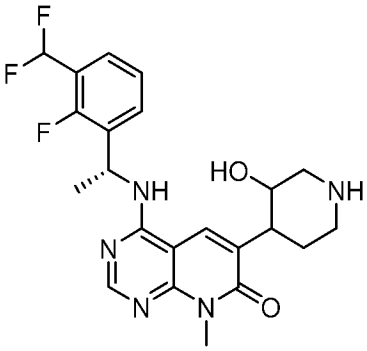
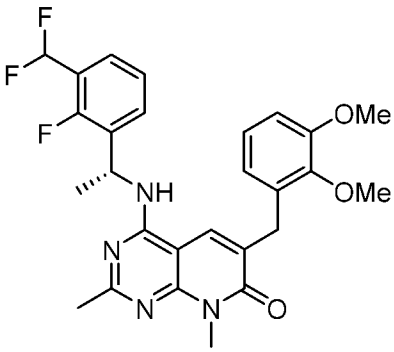
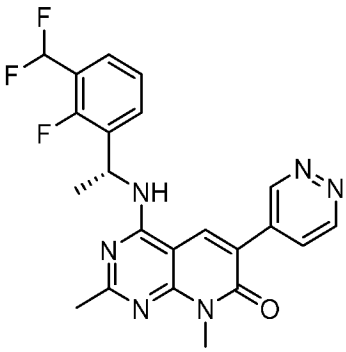
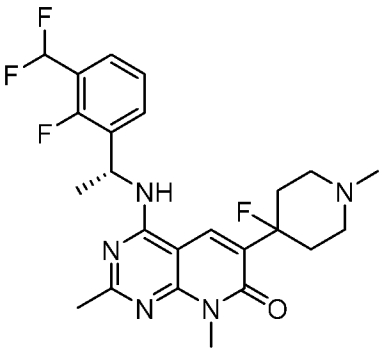

,

,

,

,

,

и

.

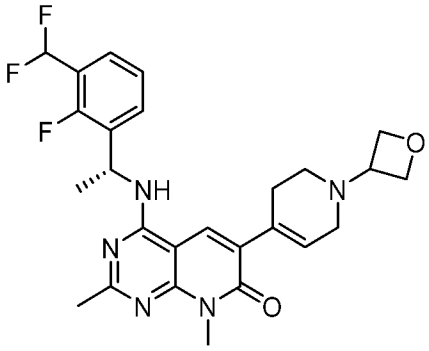
[00132] В настоящем изобретении предложены соединения и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, выбранные из группы, состоящей из соединений из набора 2:

Набор 2: Некоторые соединения по настоящему изобретению

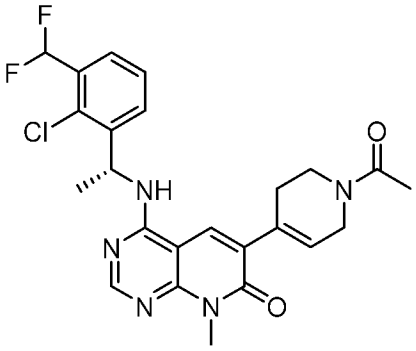

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

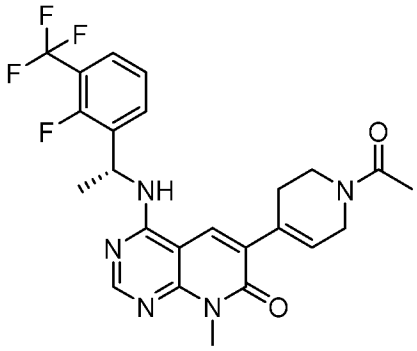

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



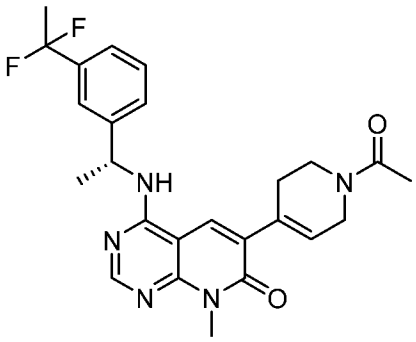
,



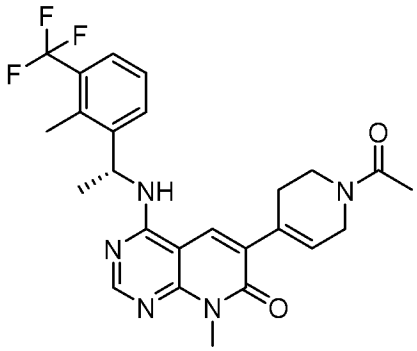
,



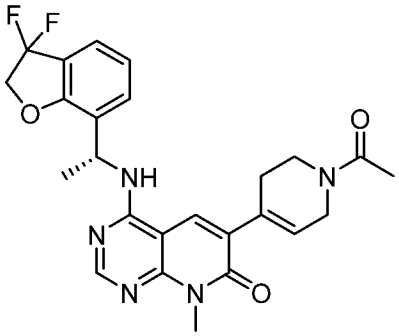
,



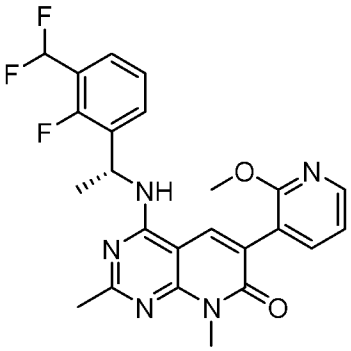
,



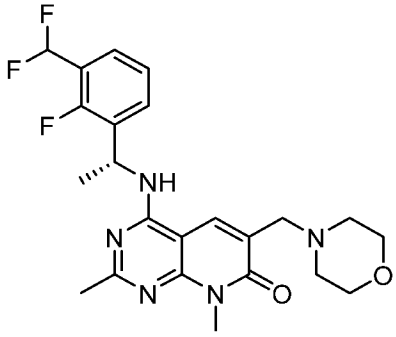
,



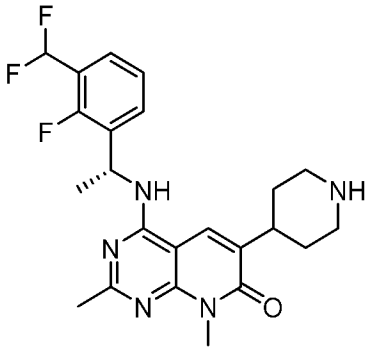
,



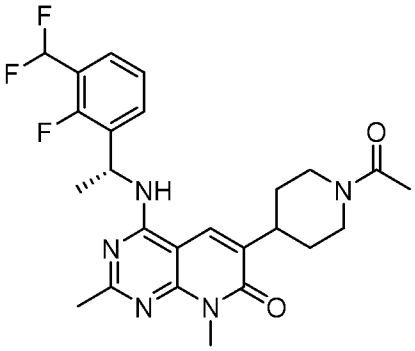
,



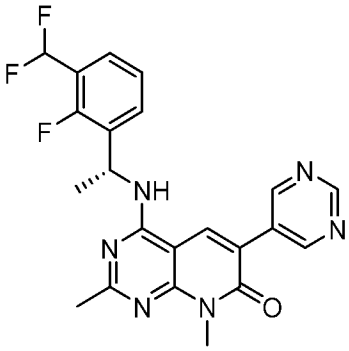
,



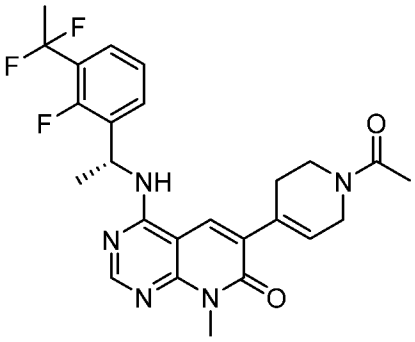
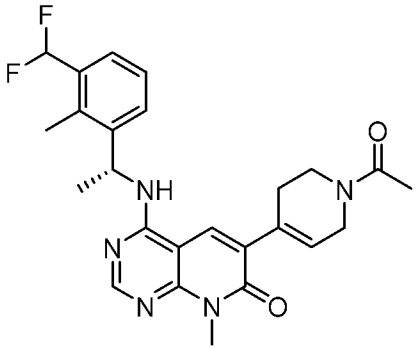
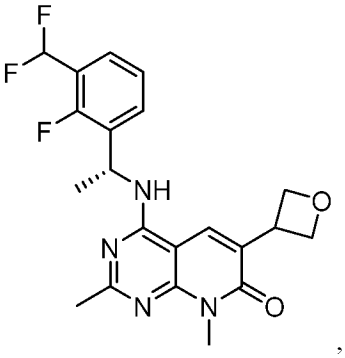
,

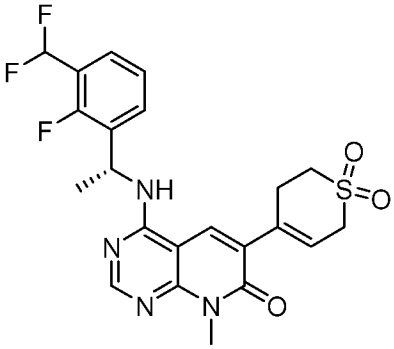
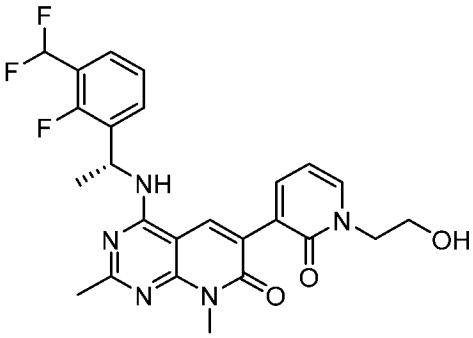


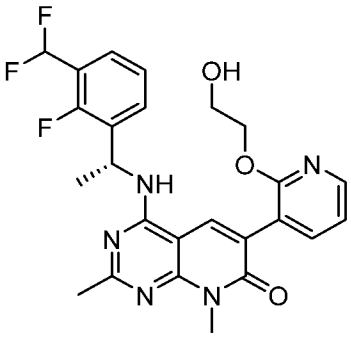
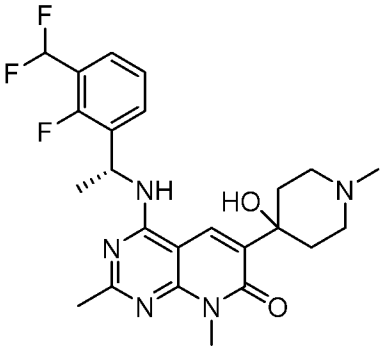
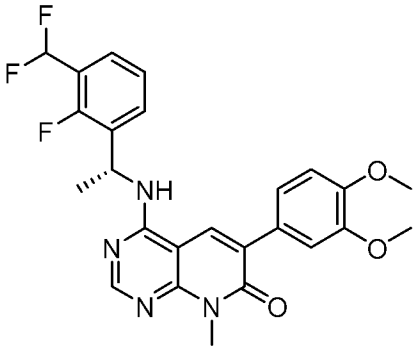
,

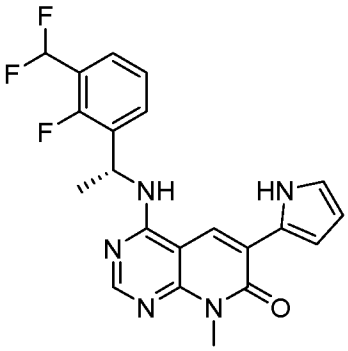
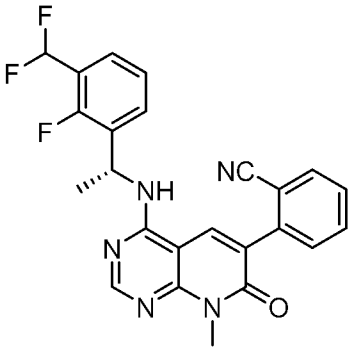
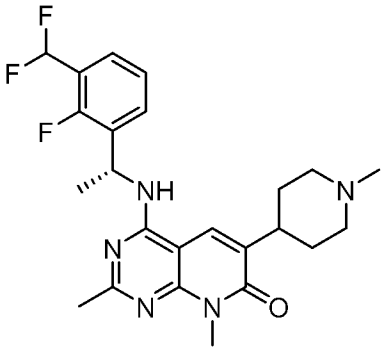


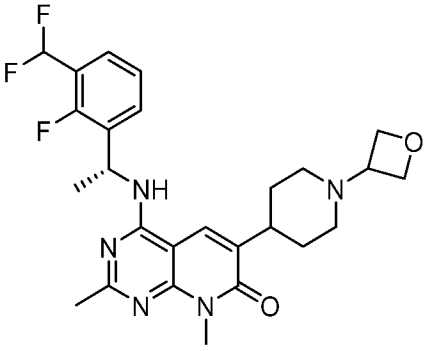
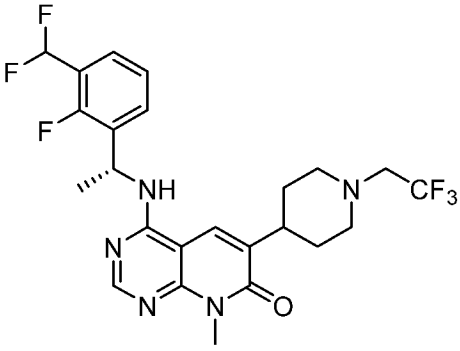
,

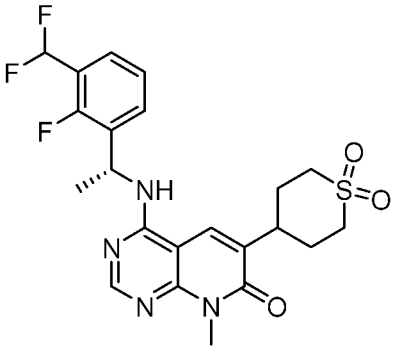
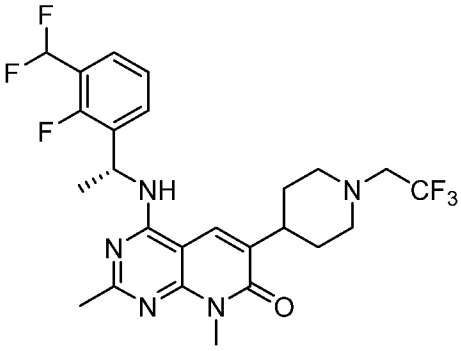
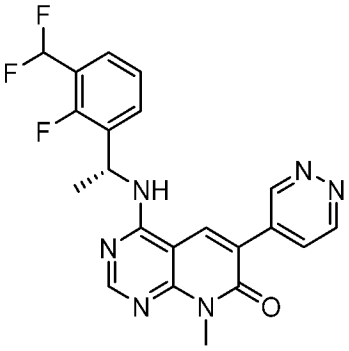
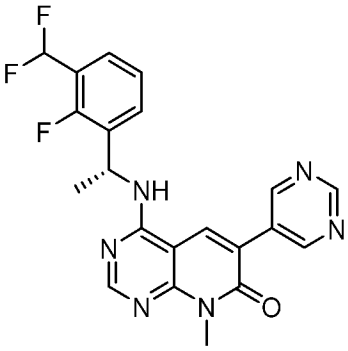
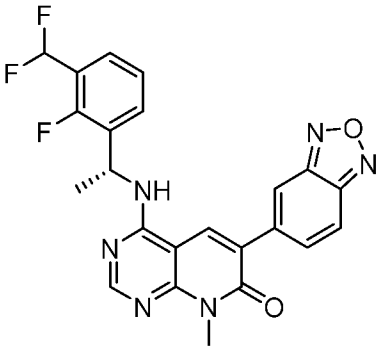
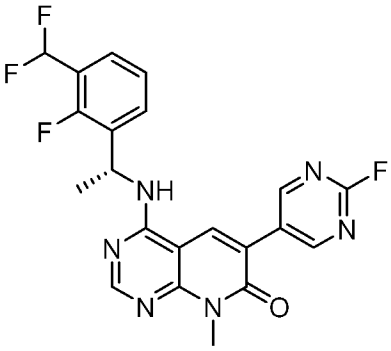
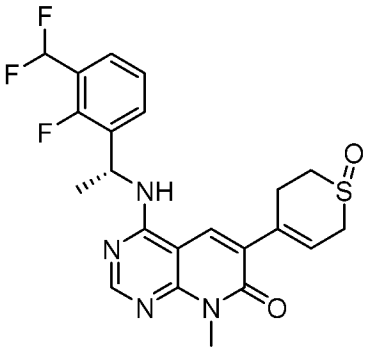
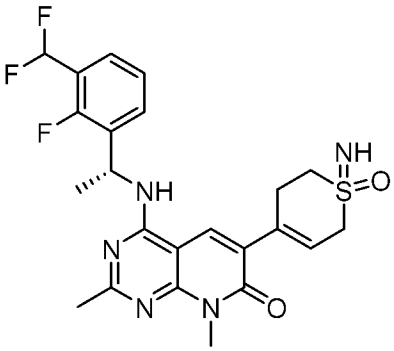
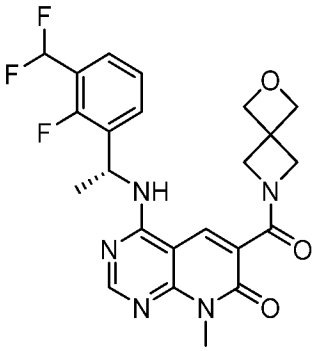
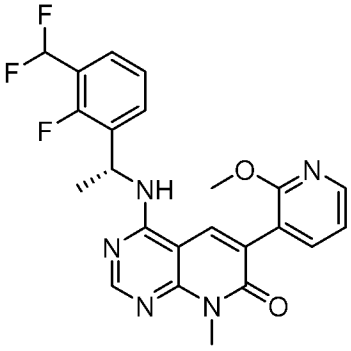
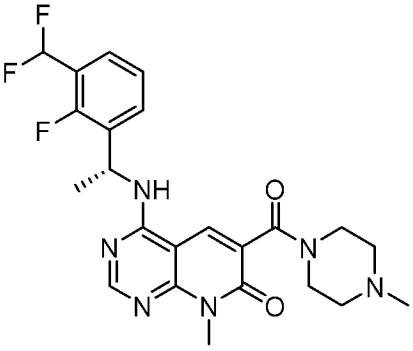
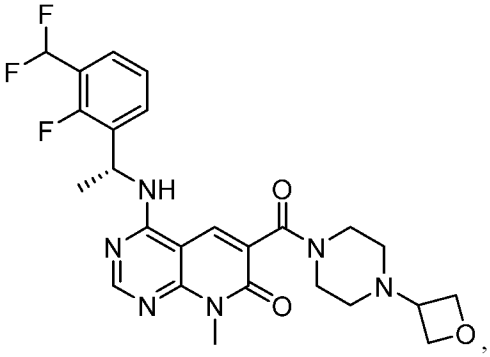
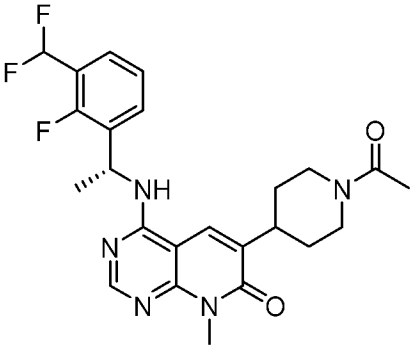

,

,

,

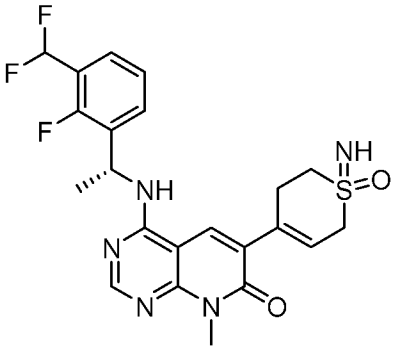
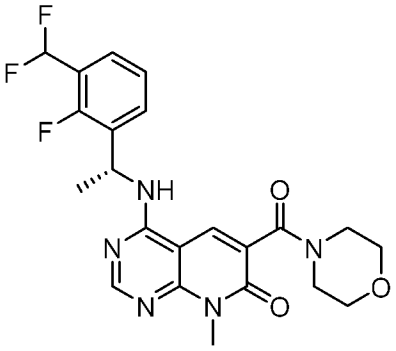
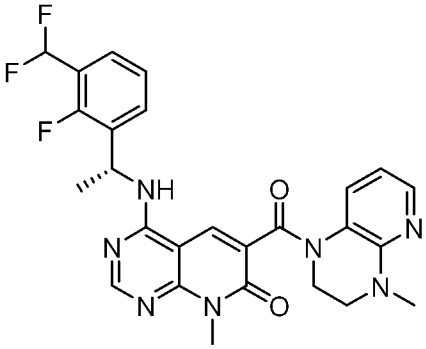
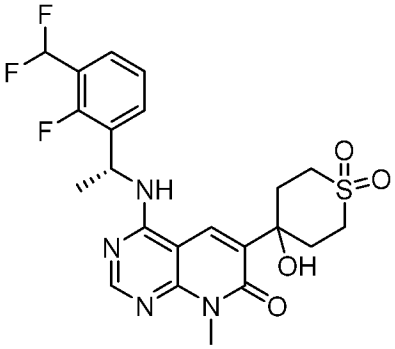
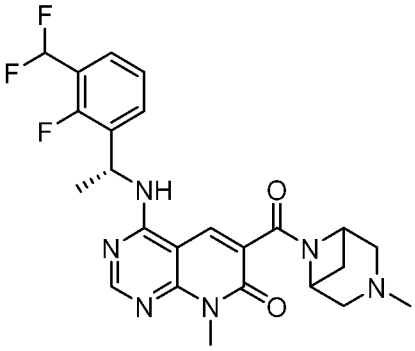
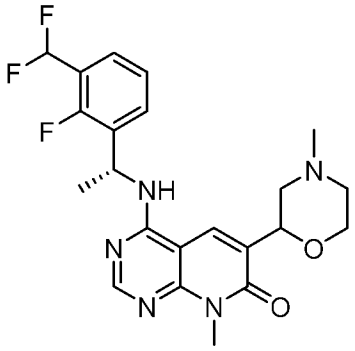
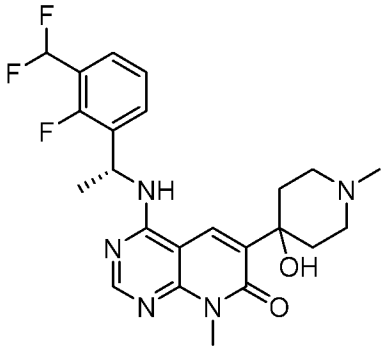
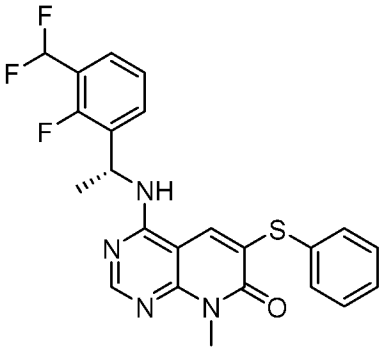
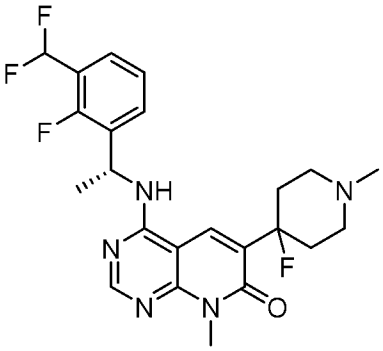
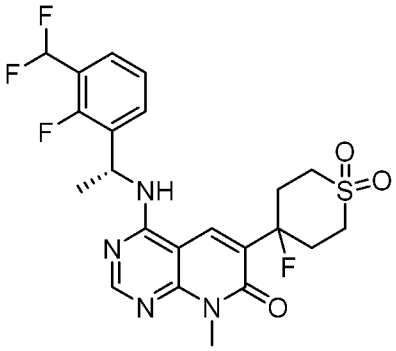
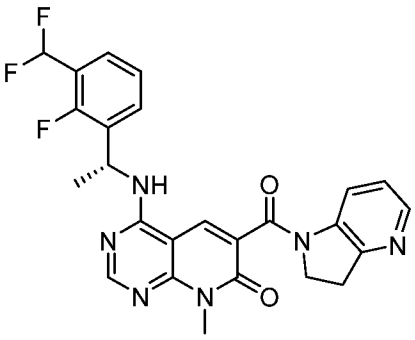
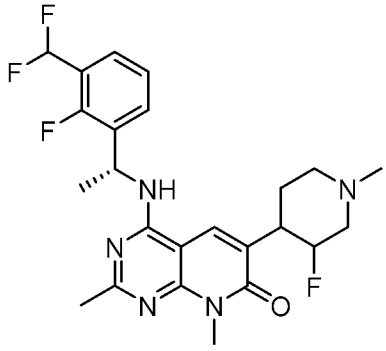
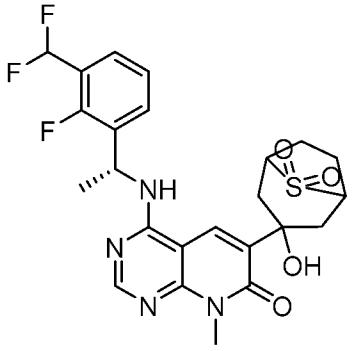

,

,

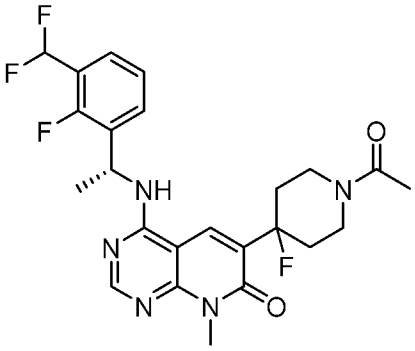

,

,

,


,

,

,

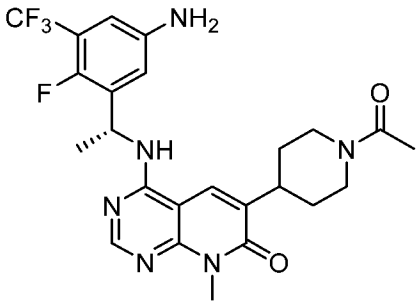

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

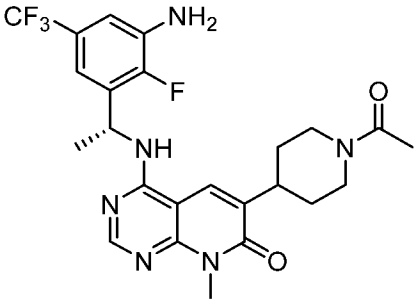

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



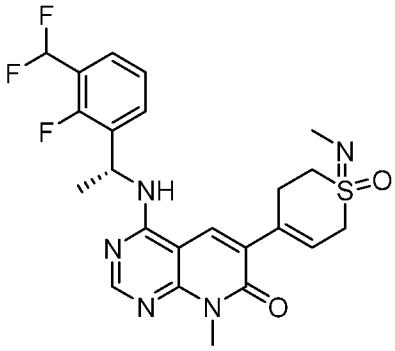
,



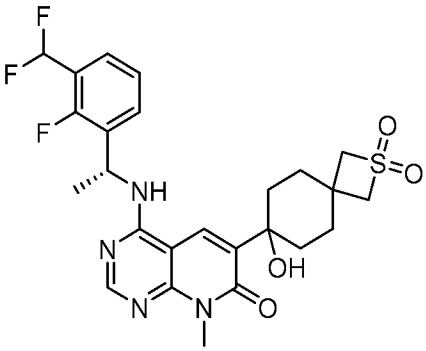
,



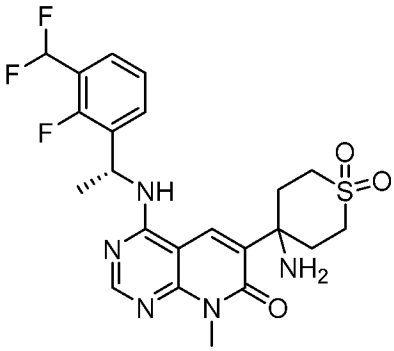
,



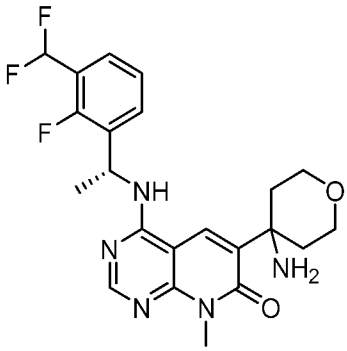
,



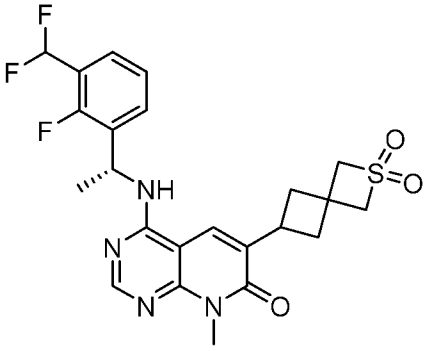
,



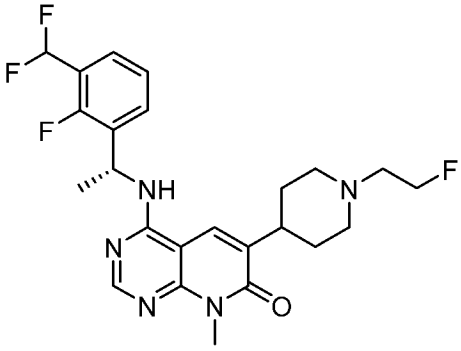
,



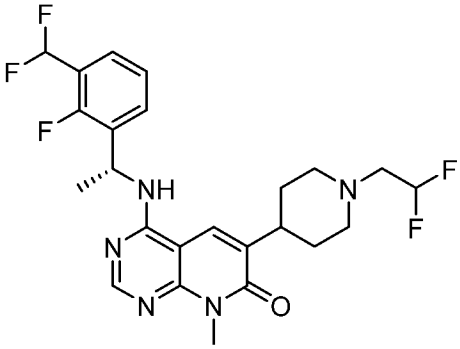
,



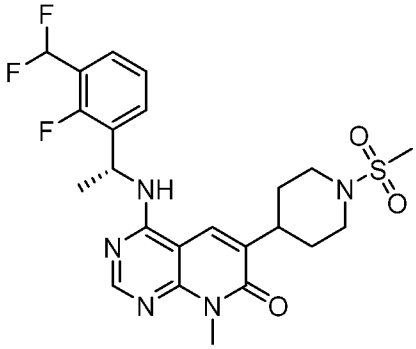
,



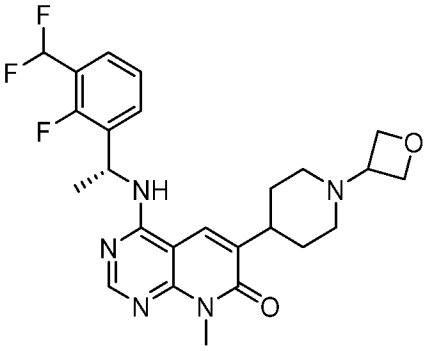
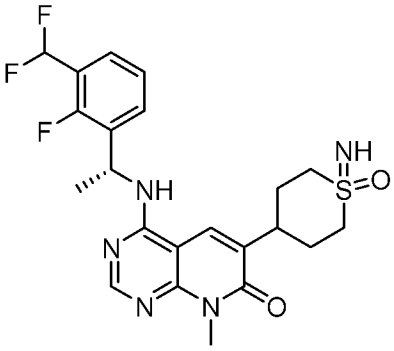
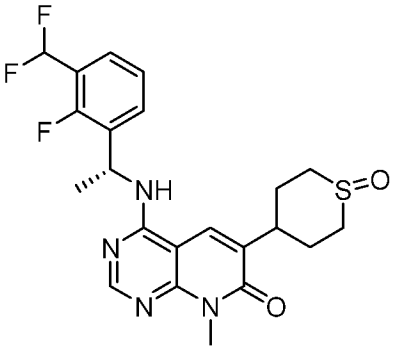
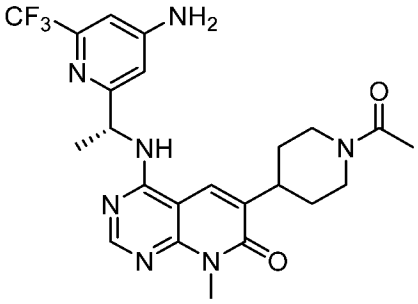
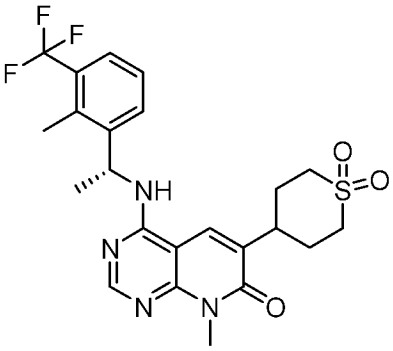
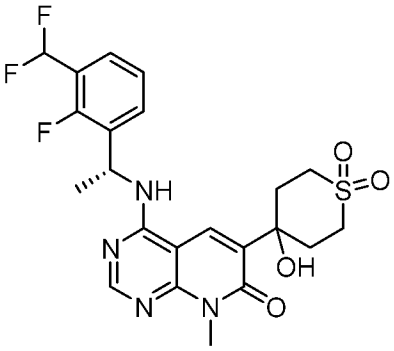
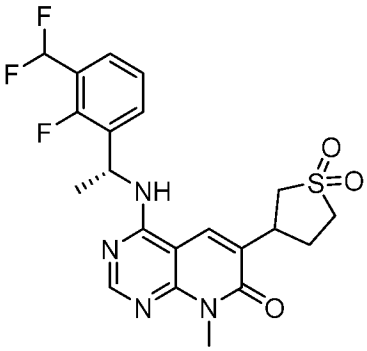
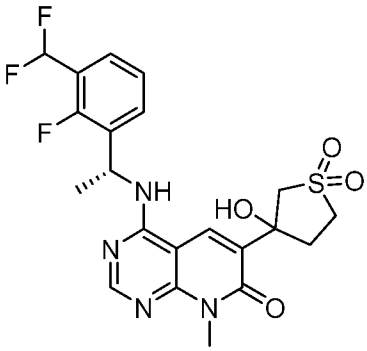
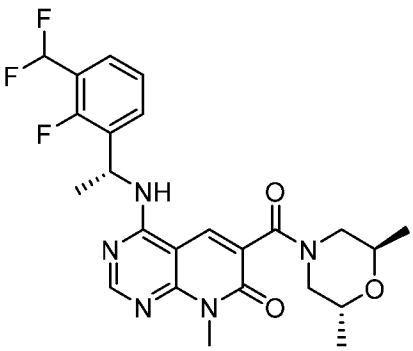
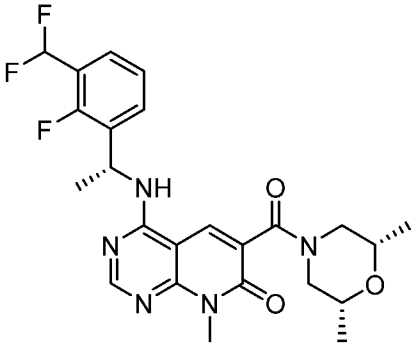
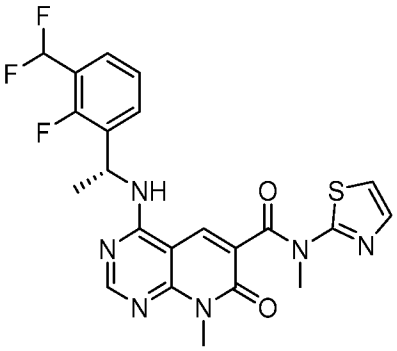
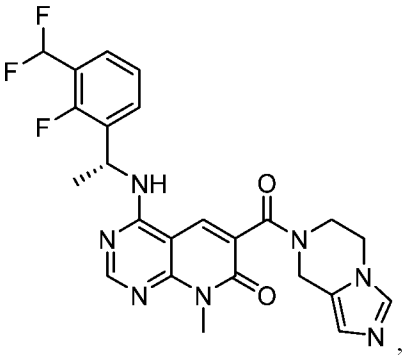
,

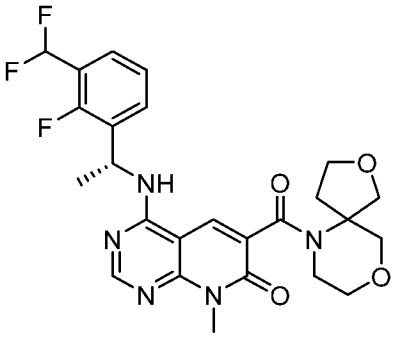
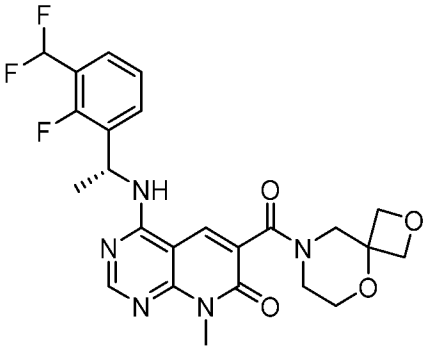
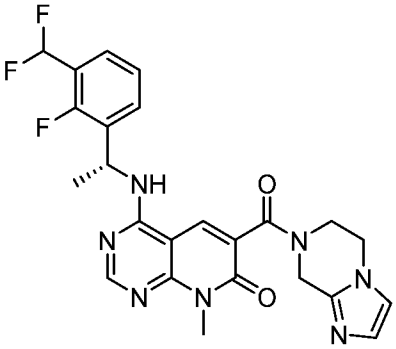
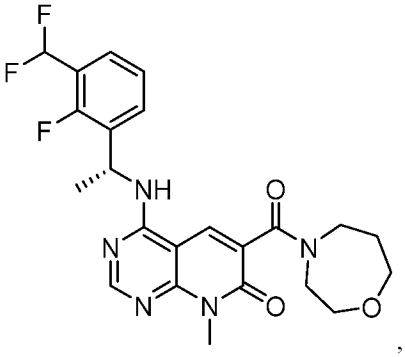
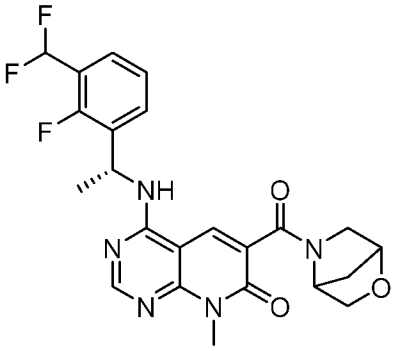
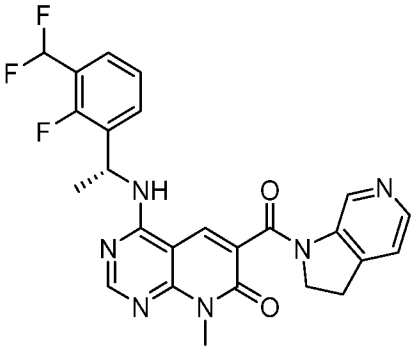
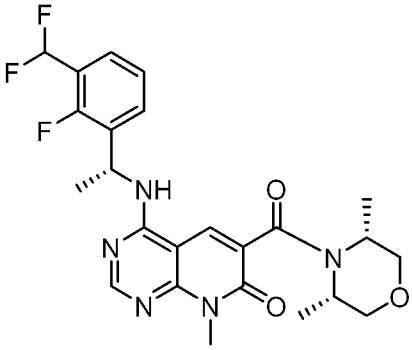
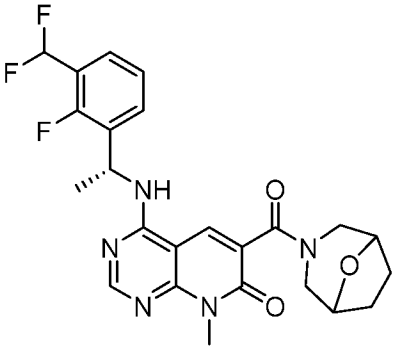


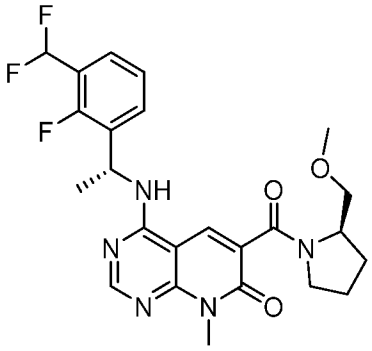
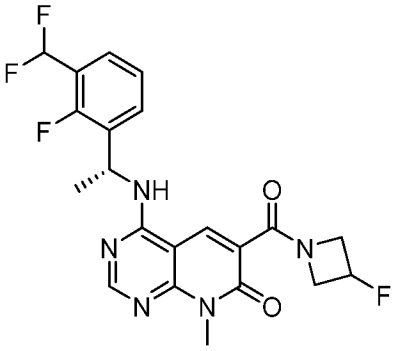
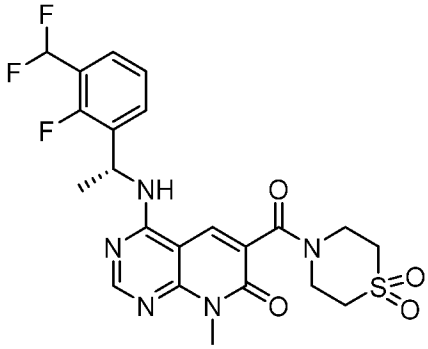
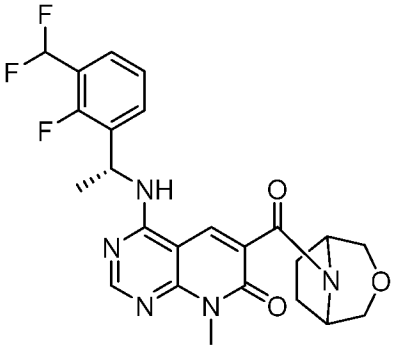
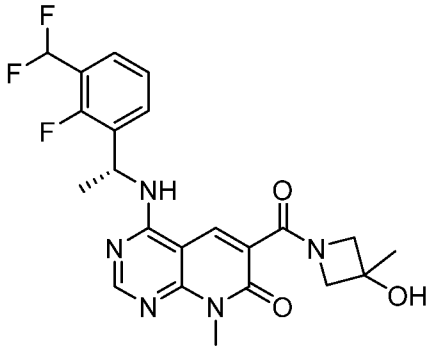
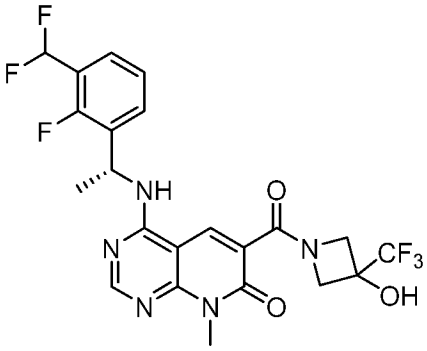
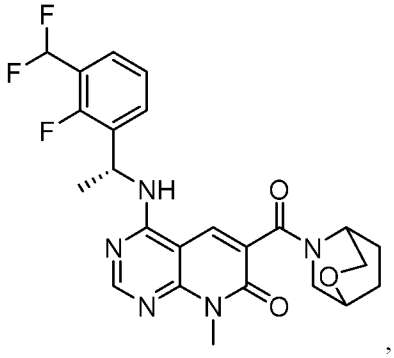
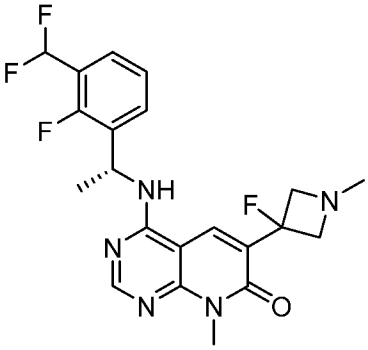
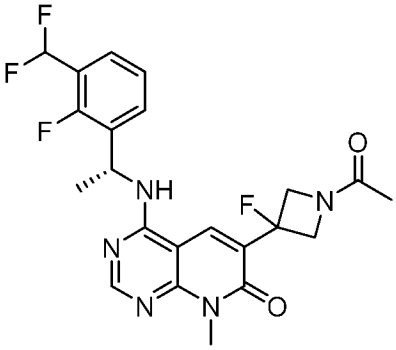
,

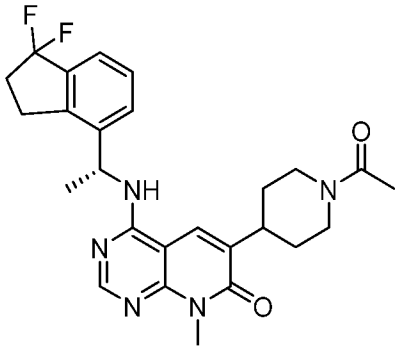


,

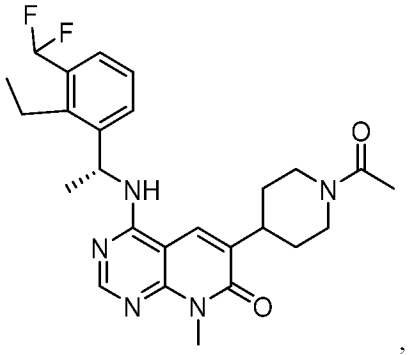

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

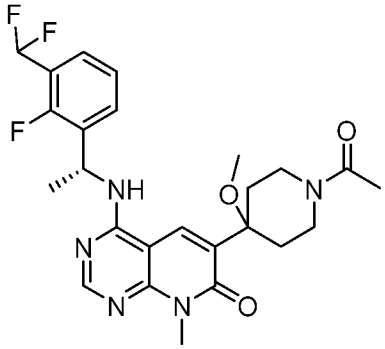

,

,

,

,

,

,

,

,

,



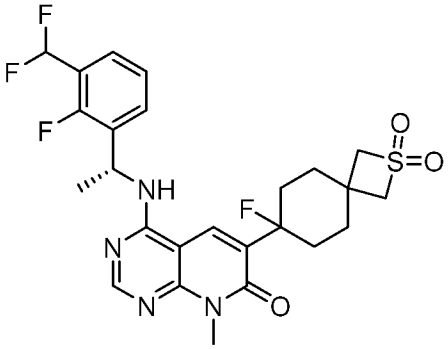
,



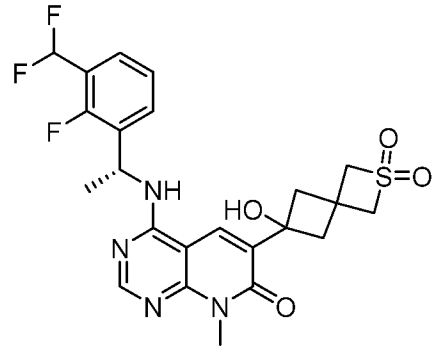
,



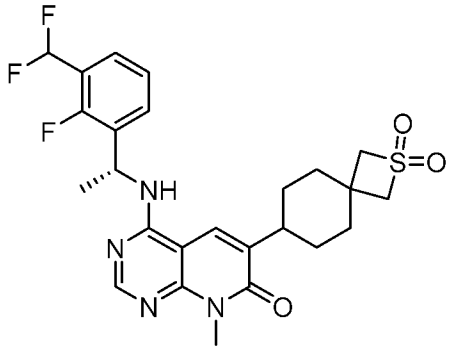
,



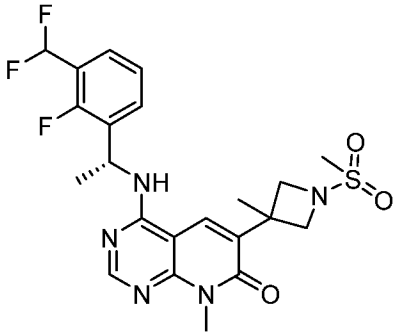
,



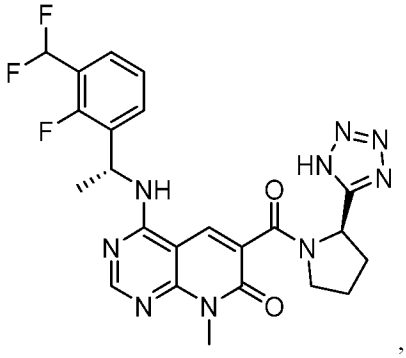
,



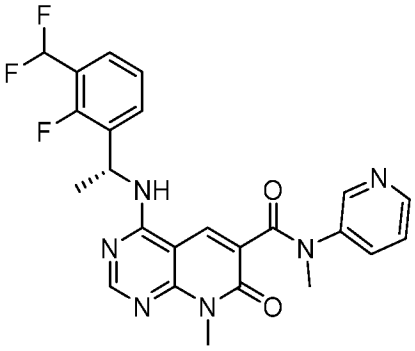
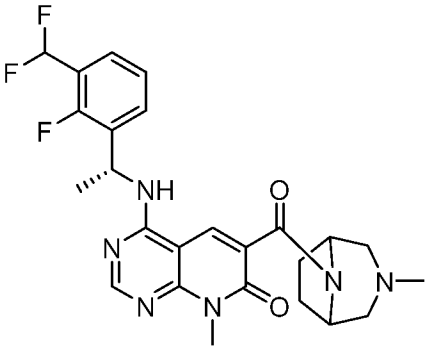
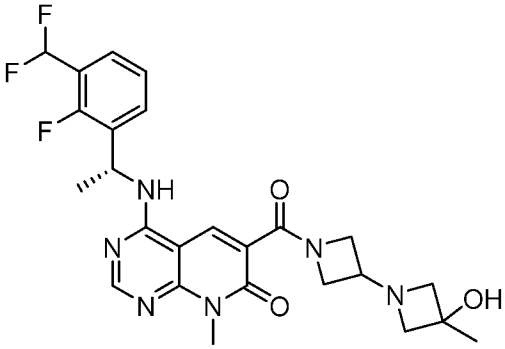
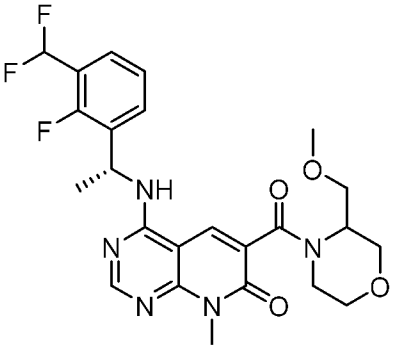
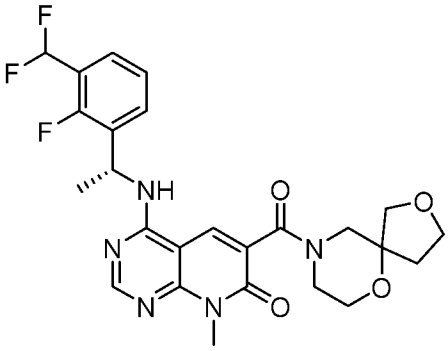
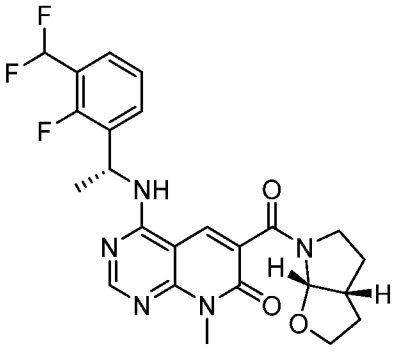
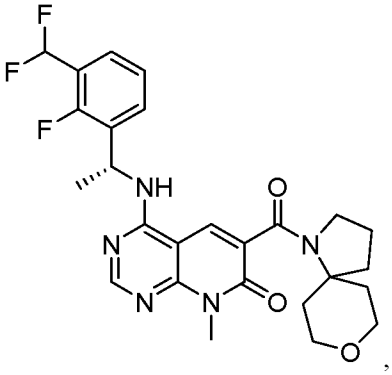
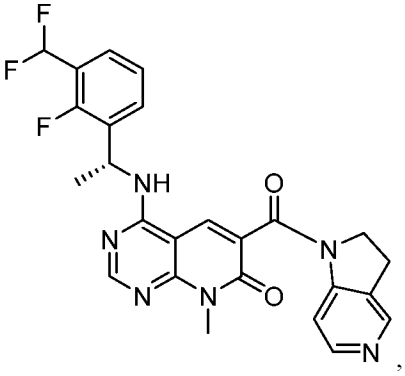
,

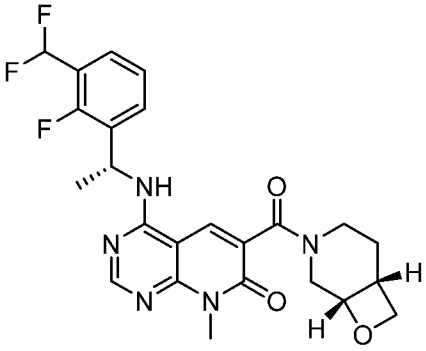


,

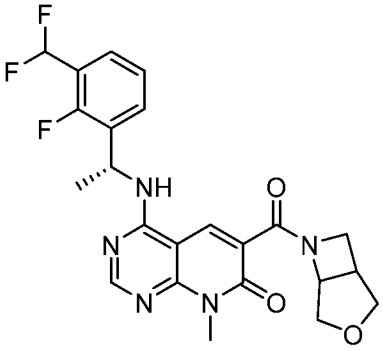


,

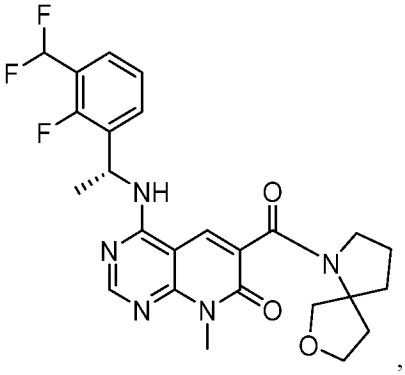

,

,

,

,

,

,

,

,



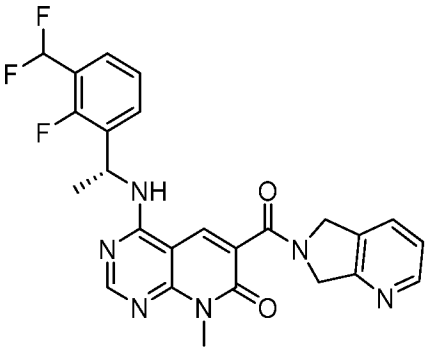
,



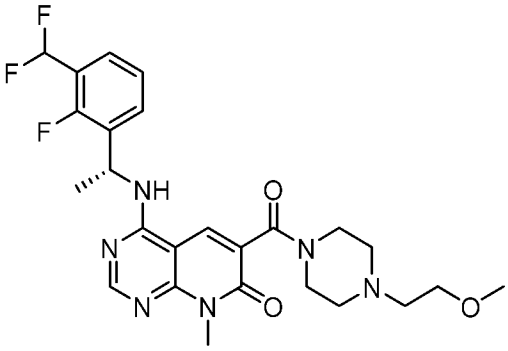
,



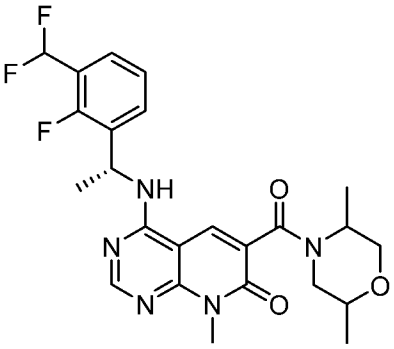
,



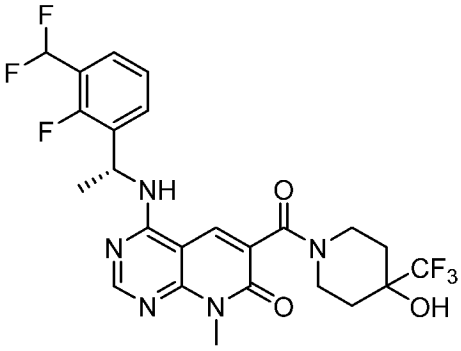
,



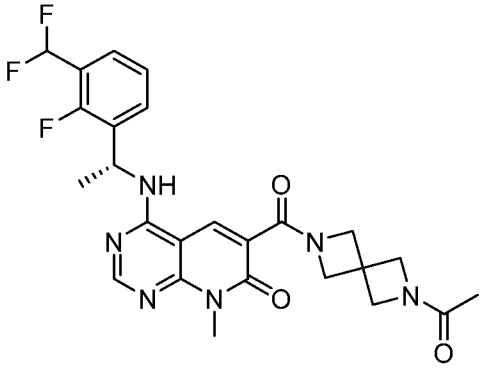
,



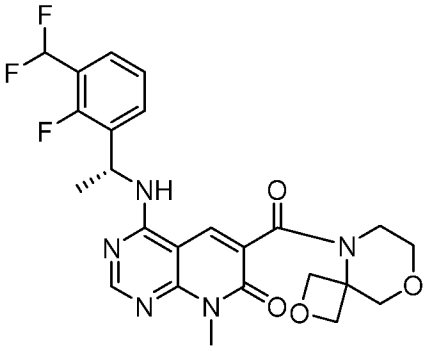
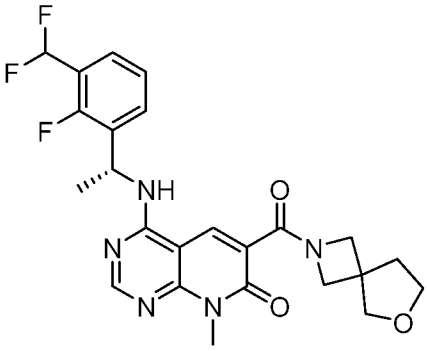
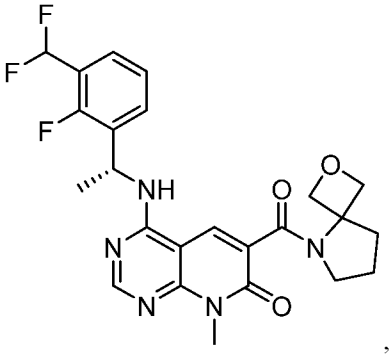
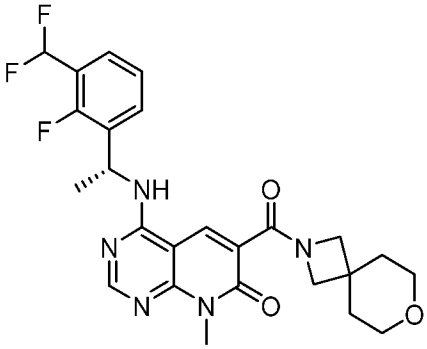
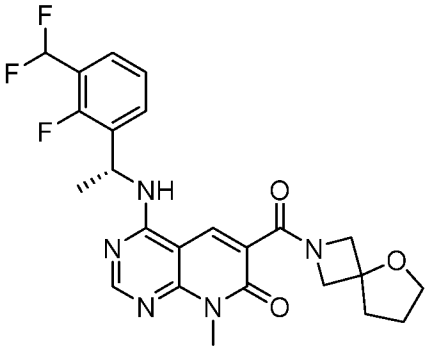
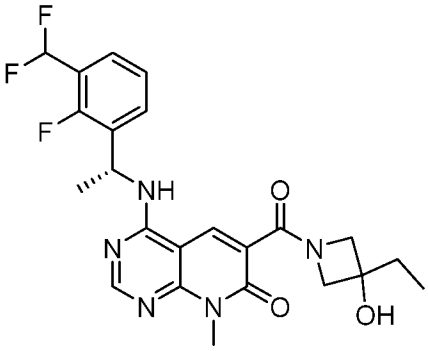
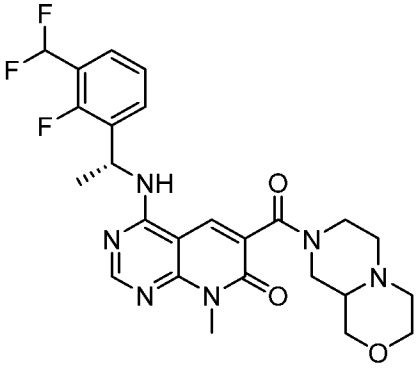
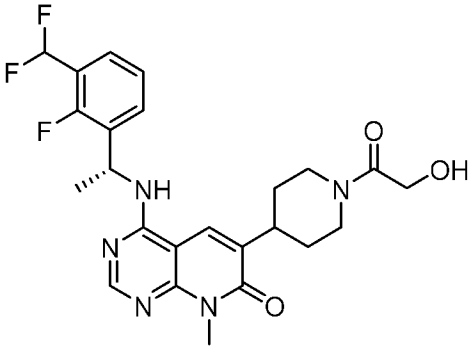
,

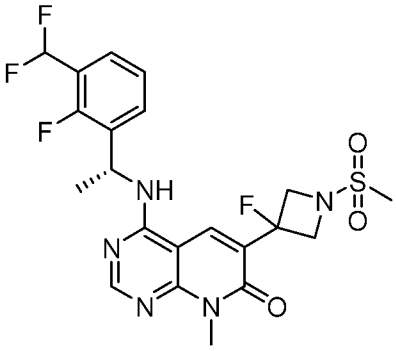
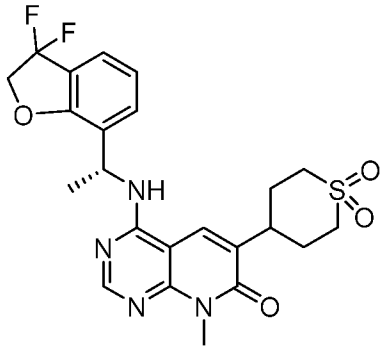
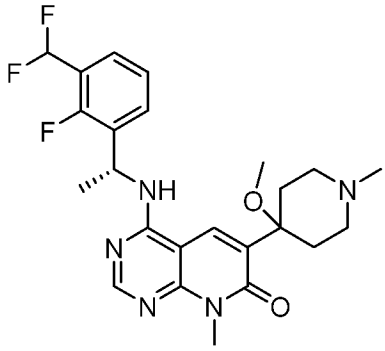
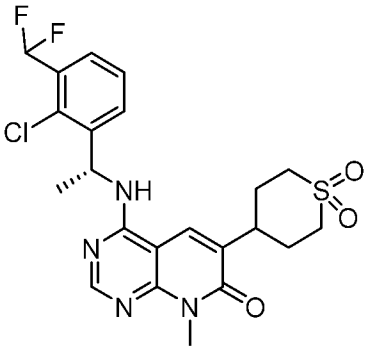
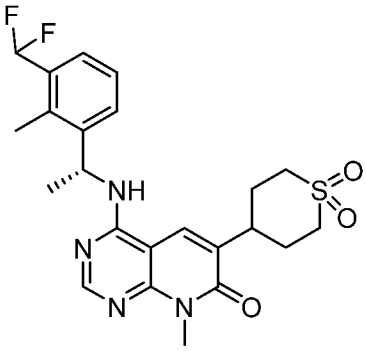
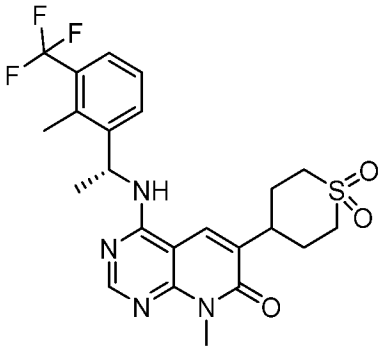
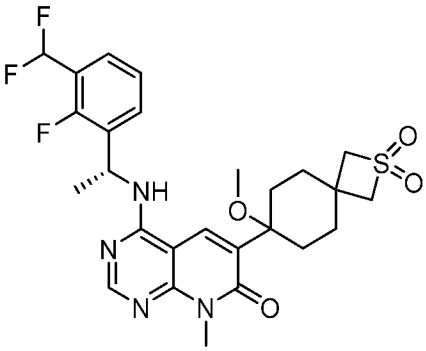
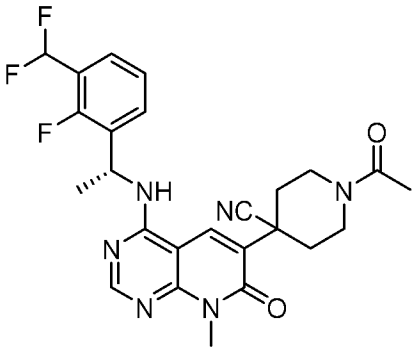
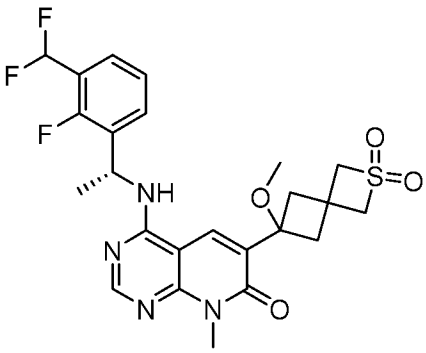
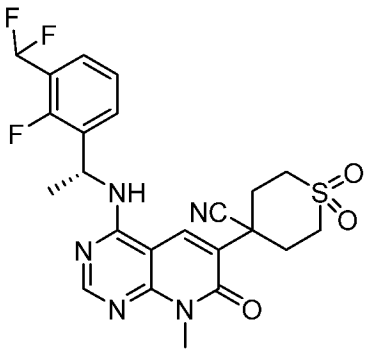
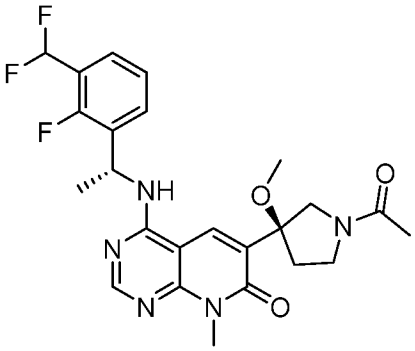


,



,

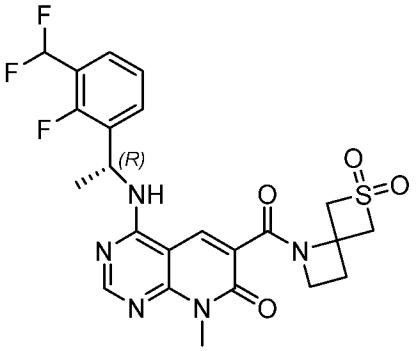
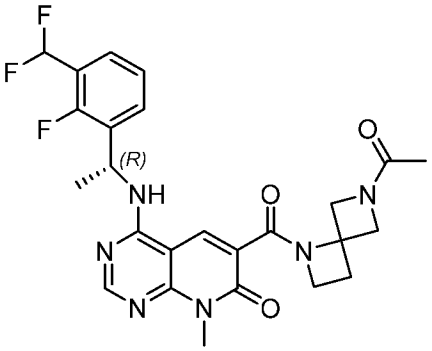
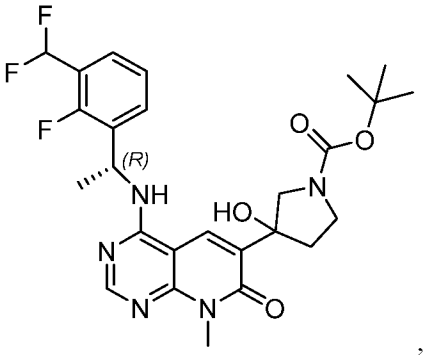
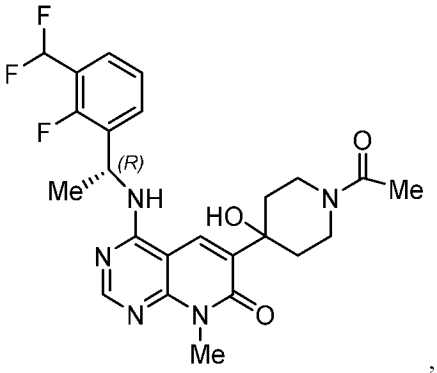
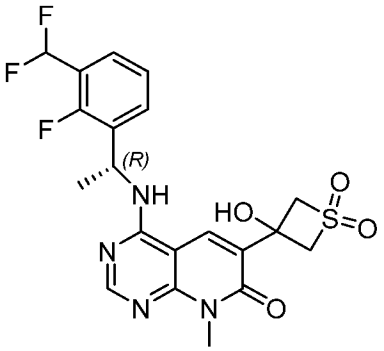
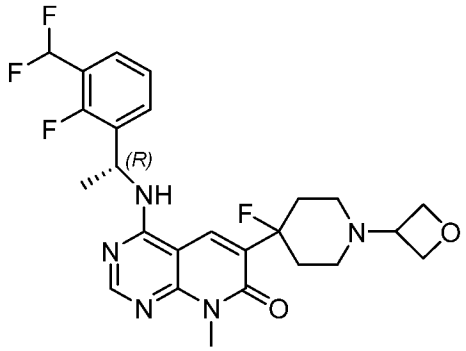
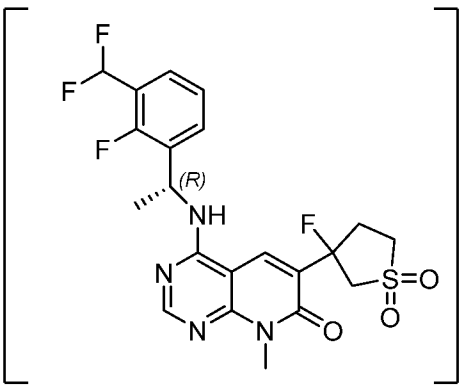
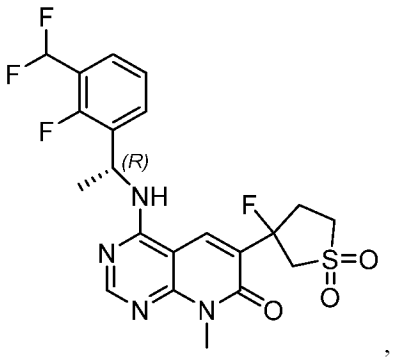

,

,

,

,

,

,

,

,

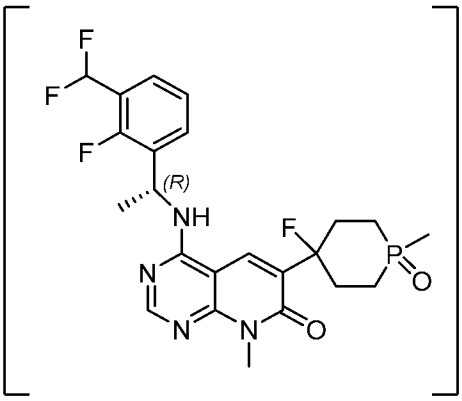

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

.

[00133] В настоящем изобретении предложены соединения и их фармацевтически приемлемые соли,

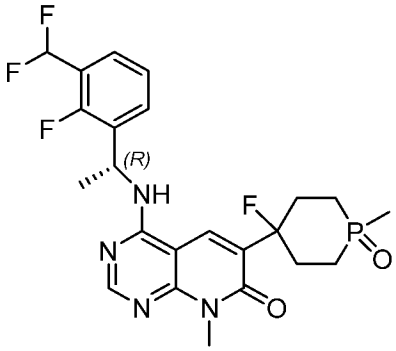
сольваты, стереоизомеры и таутомеры, выбранные из группы, состоящей из соединений из набора 3:

Набор 3: Некоторые соединения по настоящему изобретению

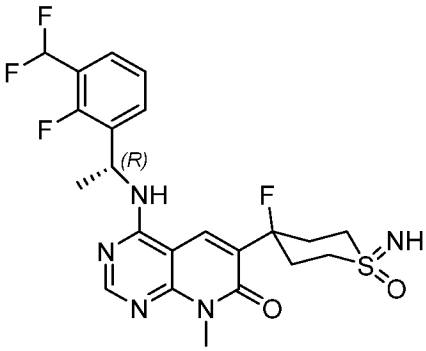

,

,

,

,

,

,

,

,



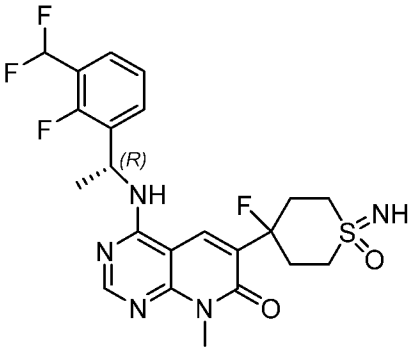
,



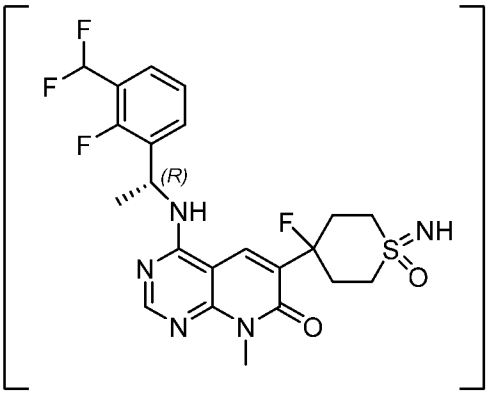
,



,

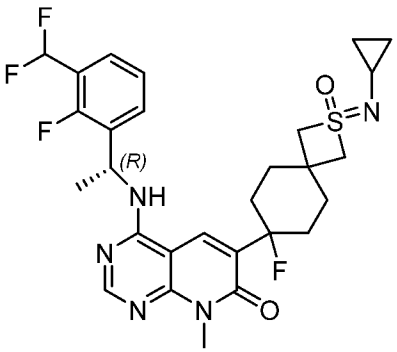


,

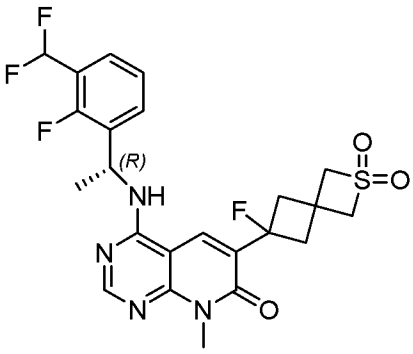


CO

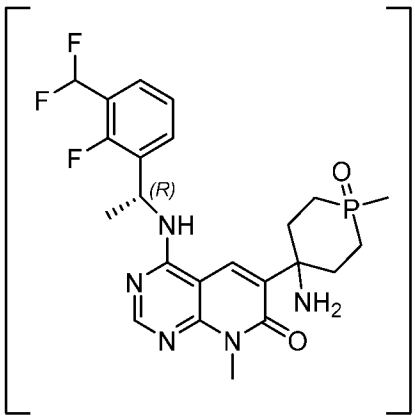
,



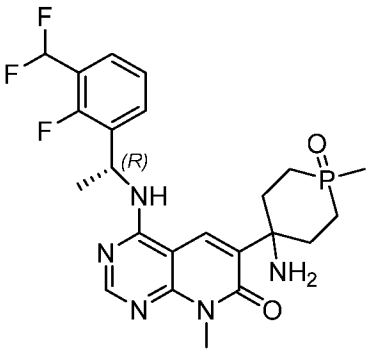
,



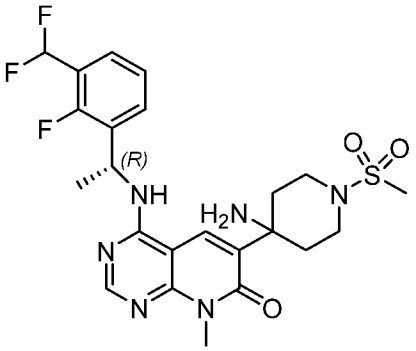
,



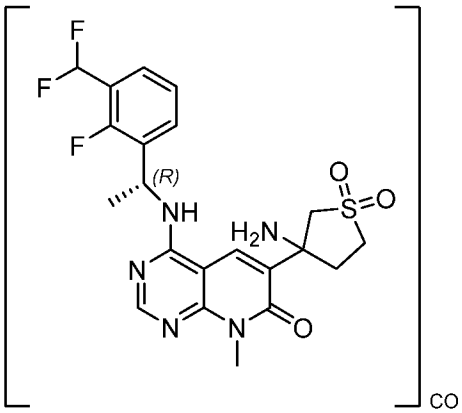
,



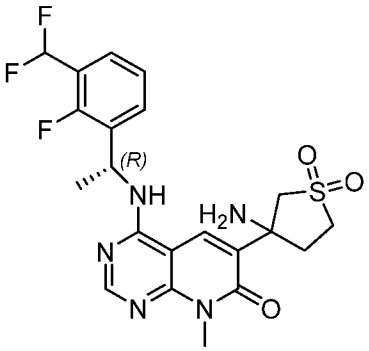
,



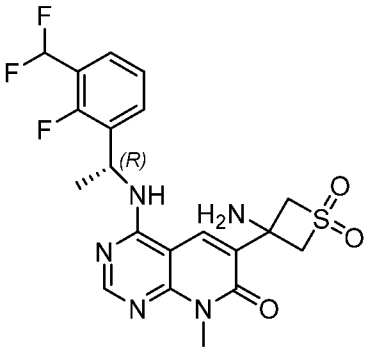
,



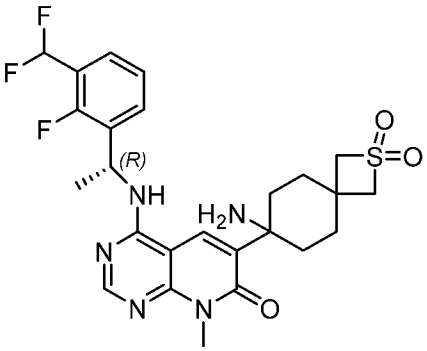
,



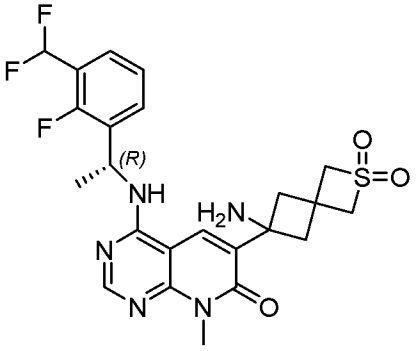
,



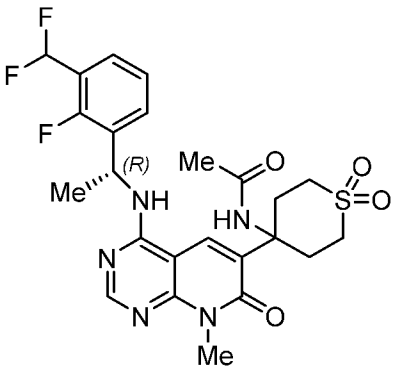
,



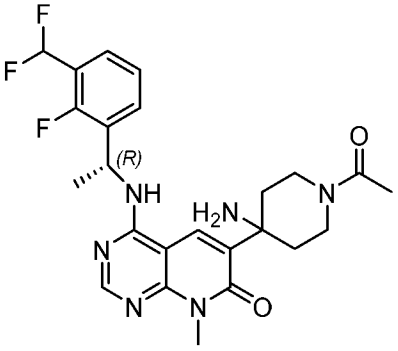
,



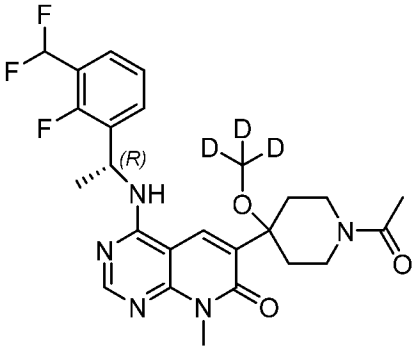
,



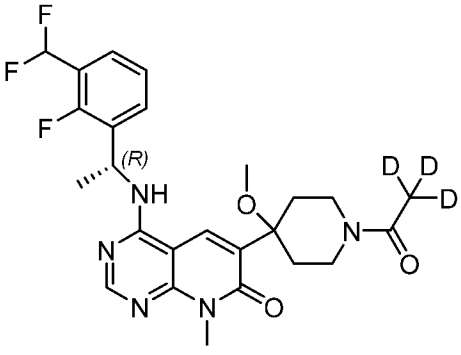
,



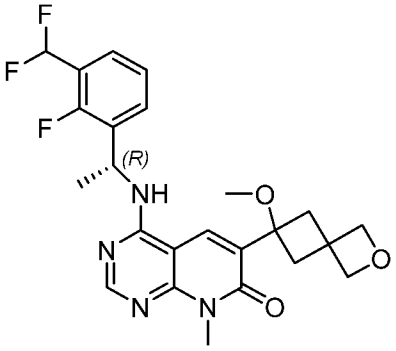
,



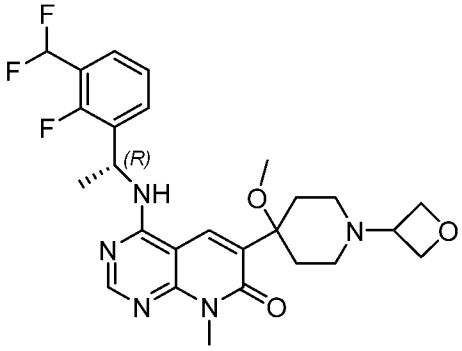
,



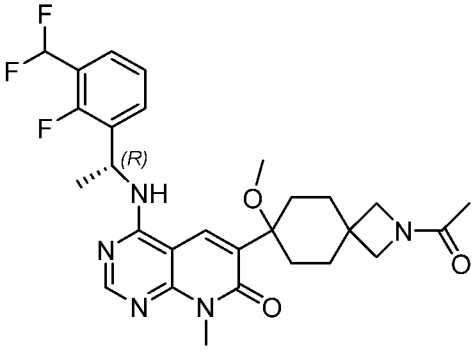
,



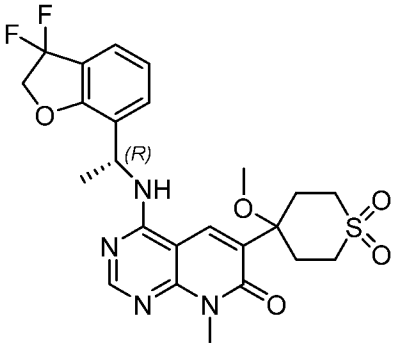
,



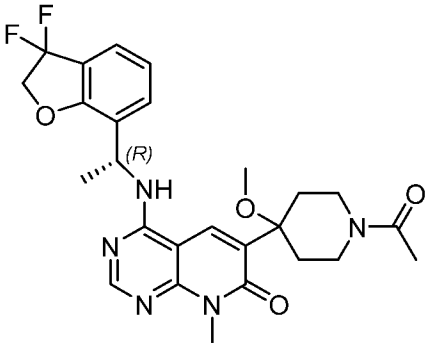
,



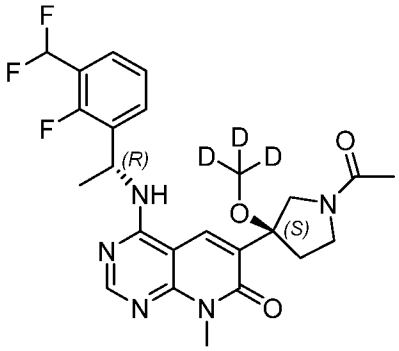
,



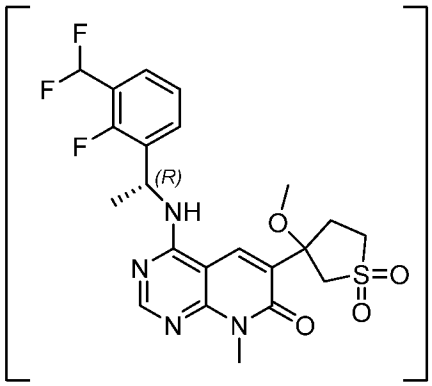
,



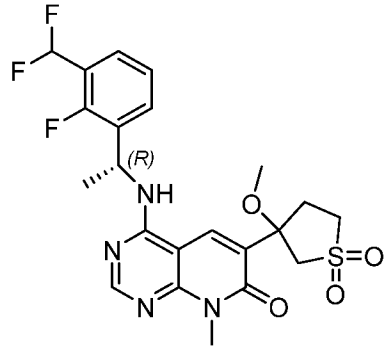
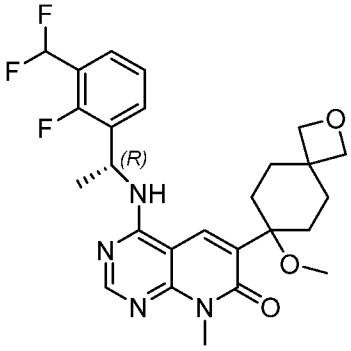
,

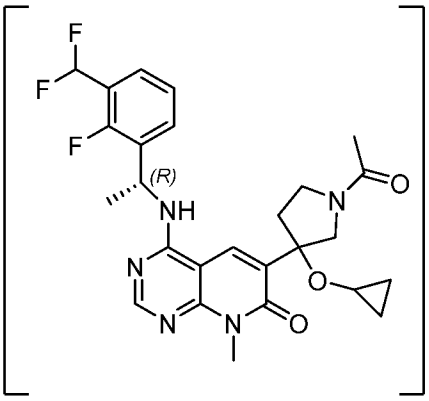
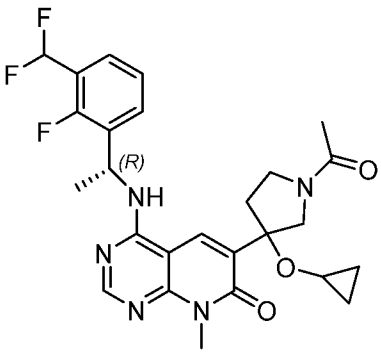


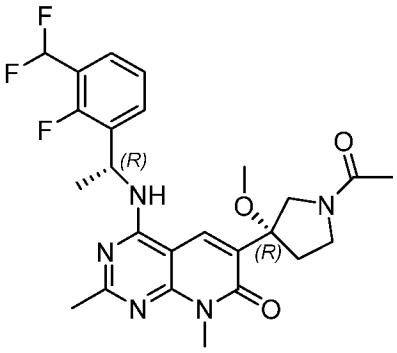
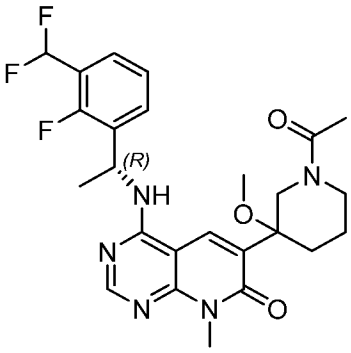
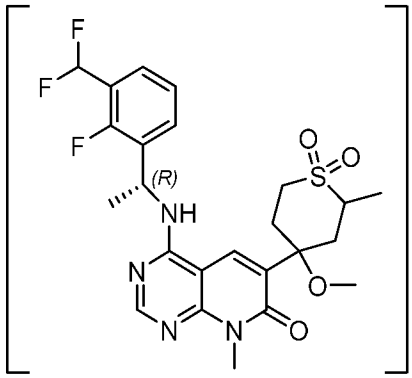
,

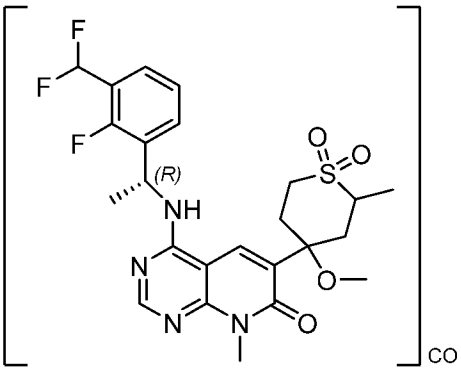
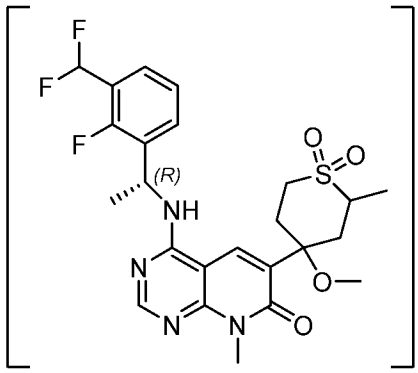


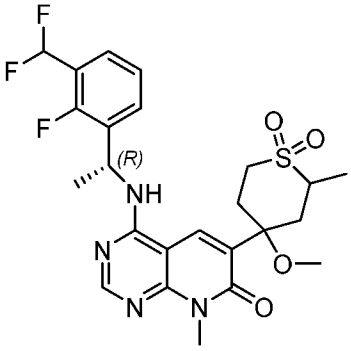
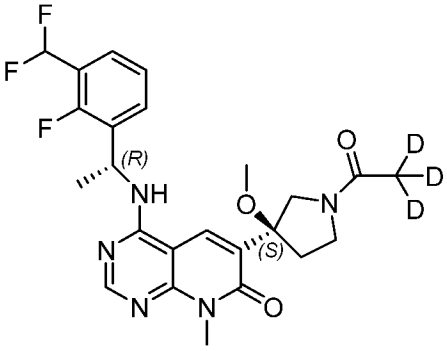
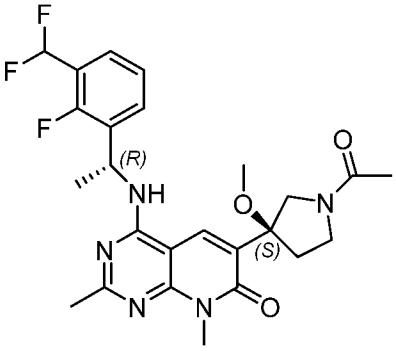
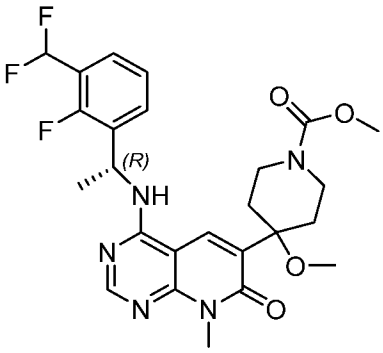
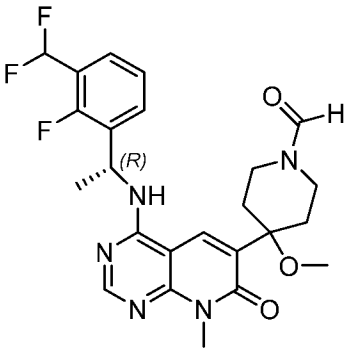
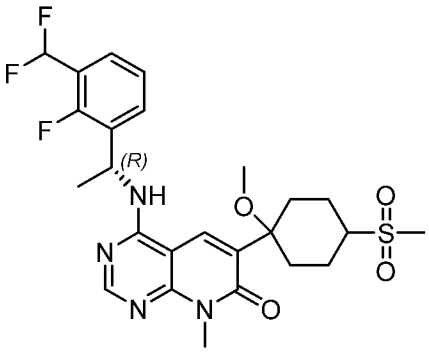
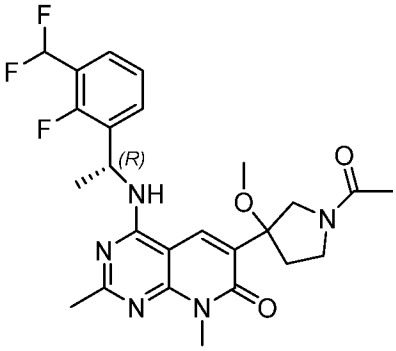
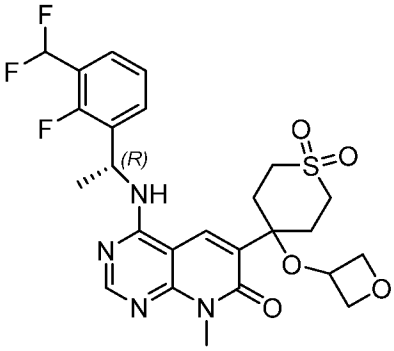
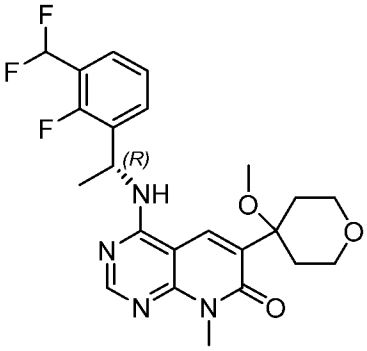
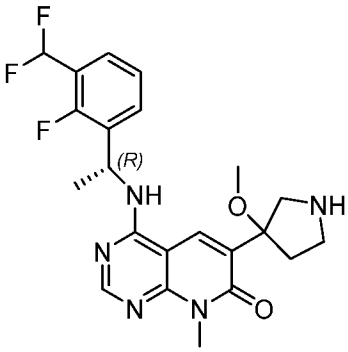
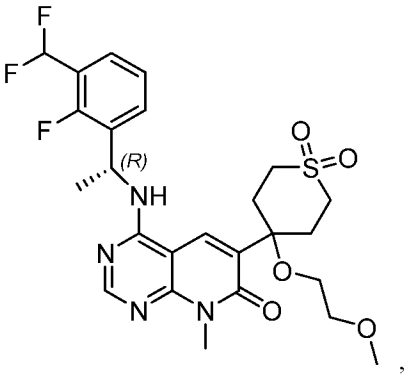
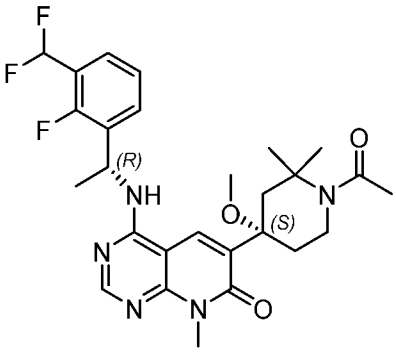
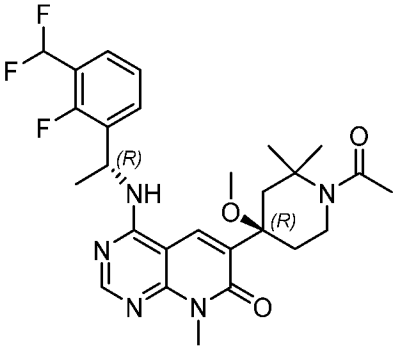
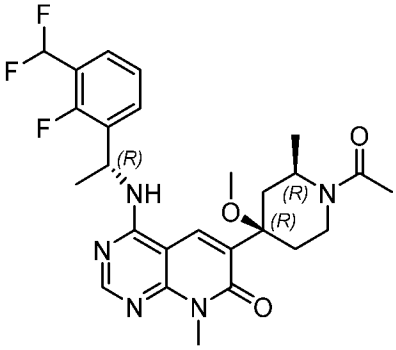
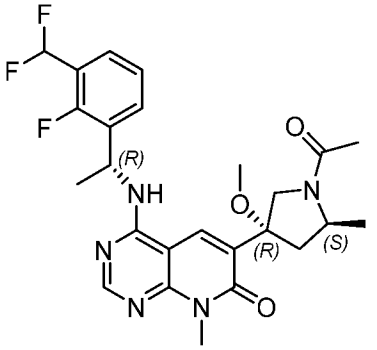
,

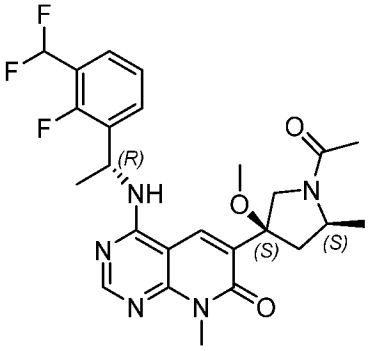
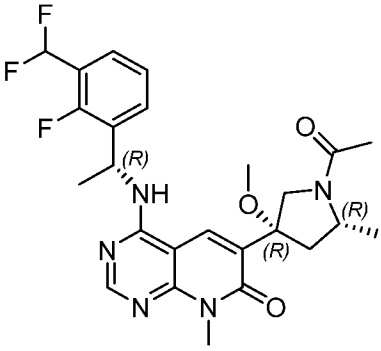
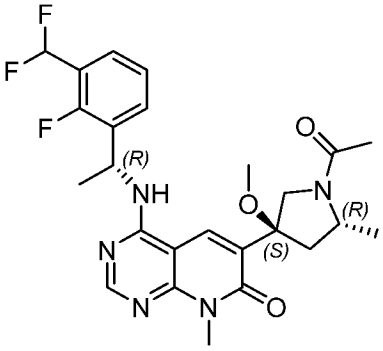

,

,

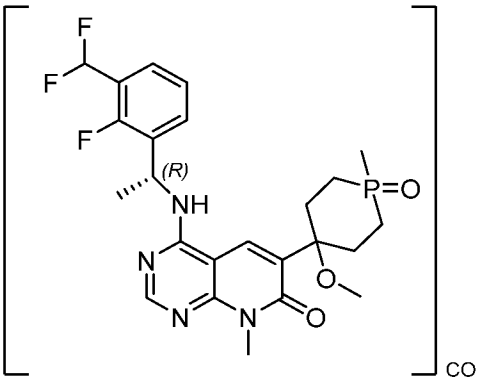
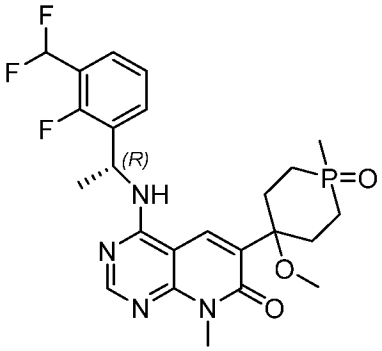

,

,

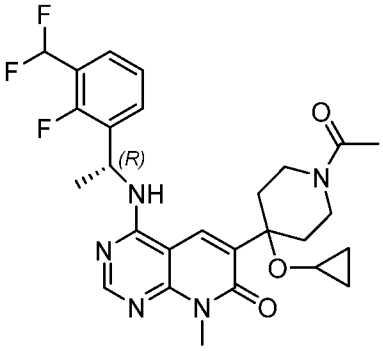
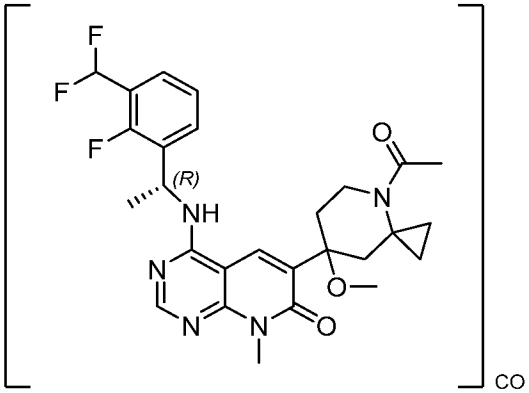

,

,

1 ,

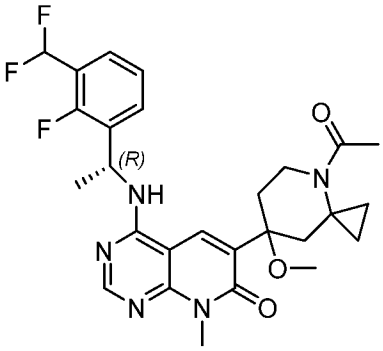
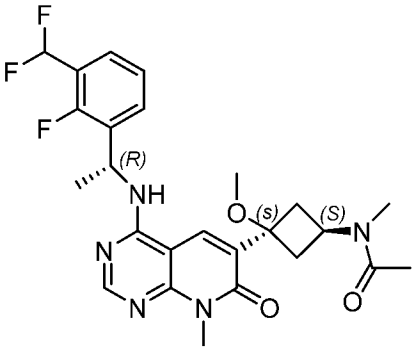
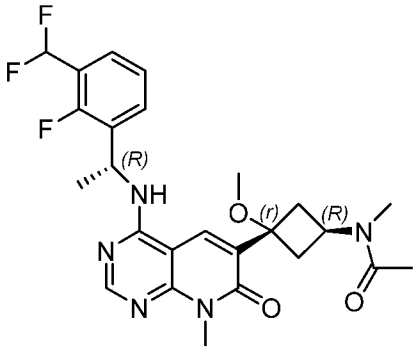

CO ,

,

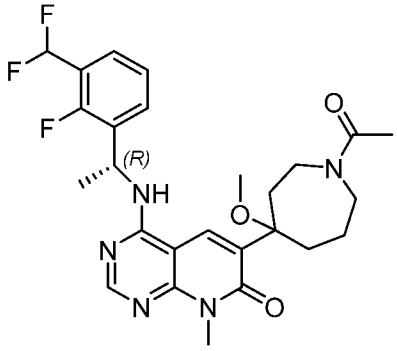
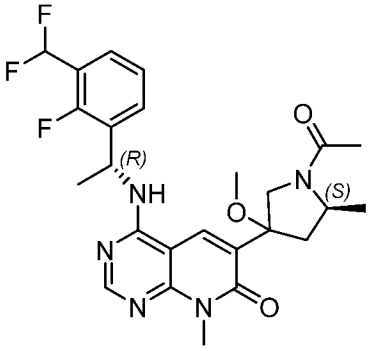
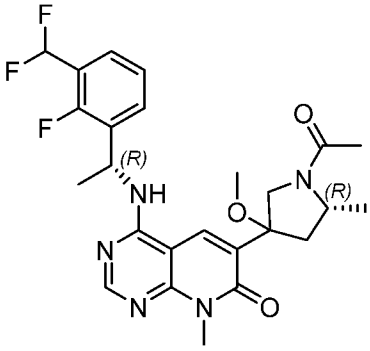
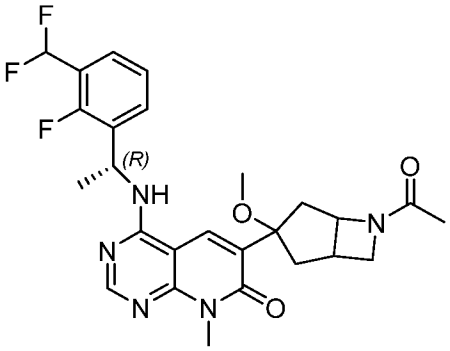
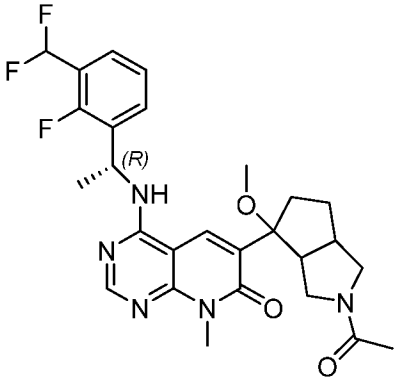
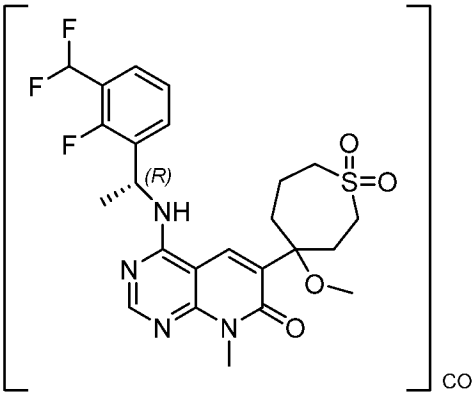
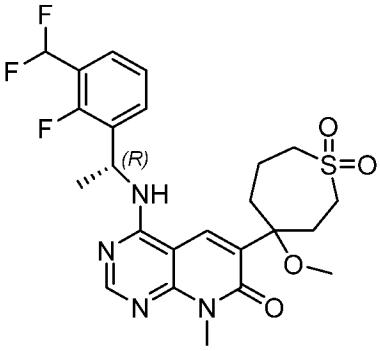
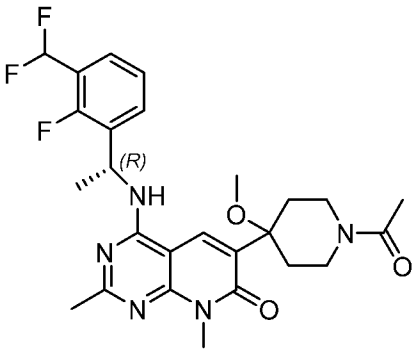
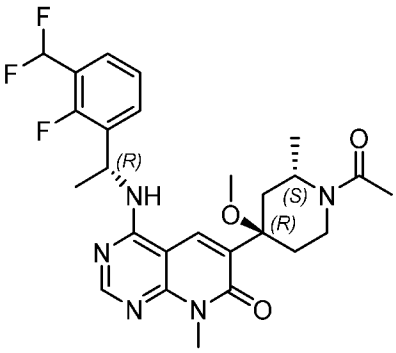
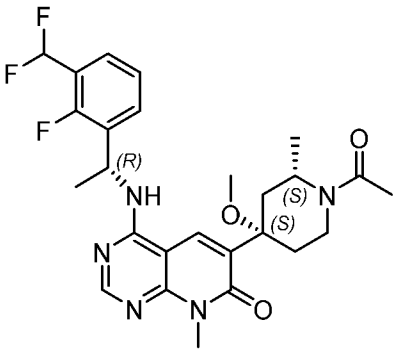
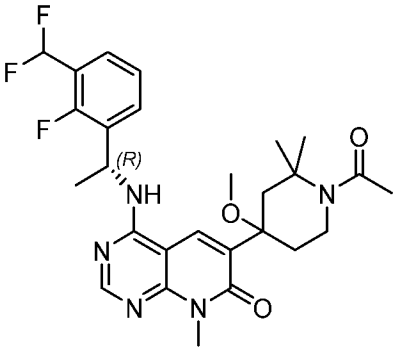
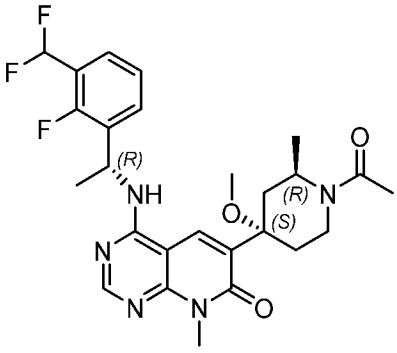
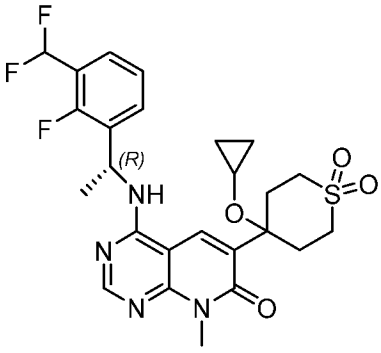

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

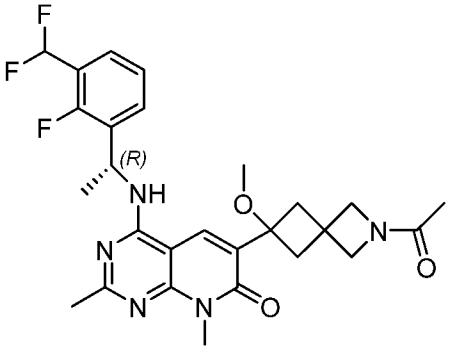

,

,

,


CO
,

,

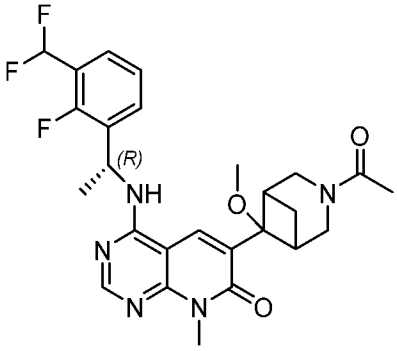

,

CO
,


,

,


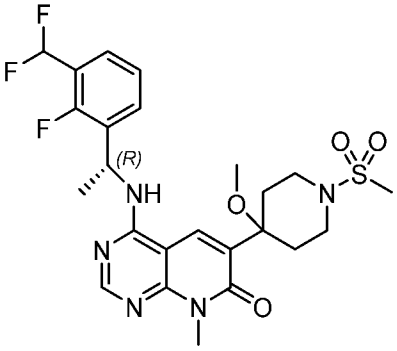

,

,

,

,

,

CO
,

,

,

,

,

,

,

,



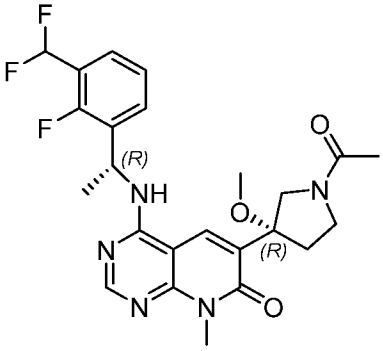
,



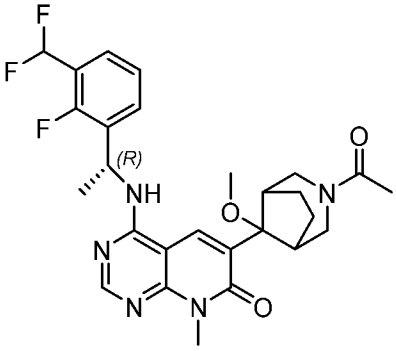
,



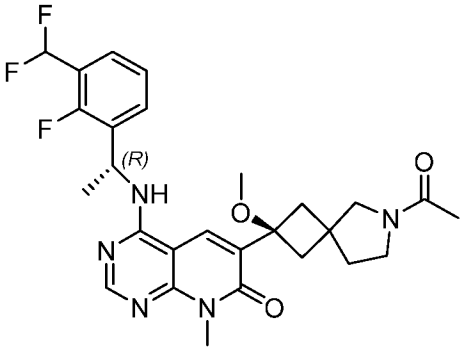
,



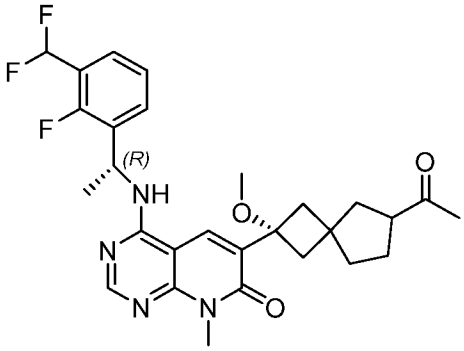
,



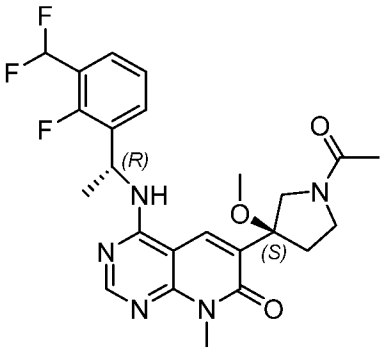
,



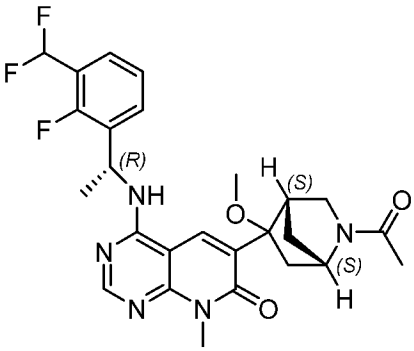
,



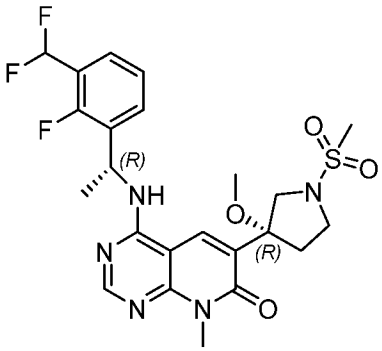
,



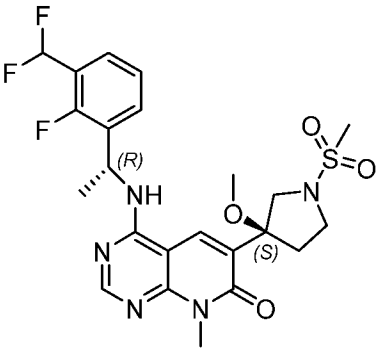
,



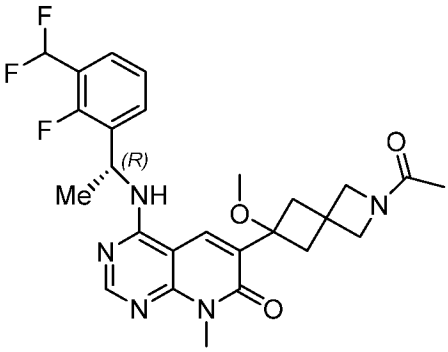
,



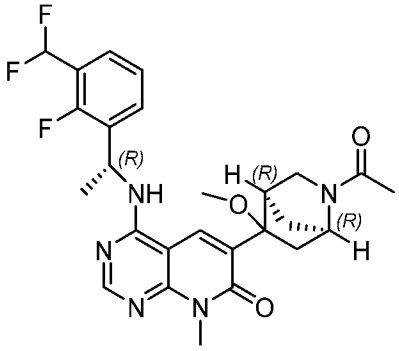
,



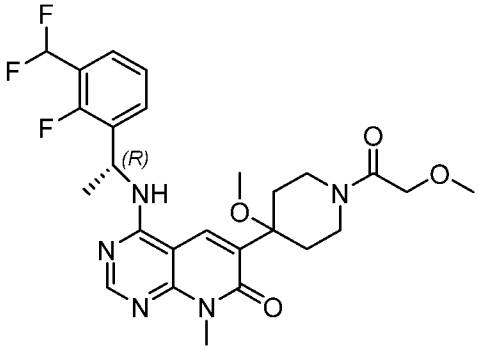
,



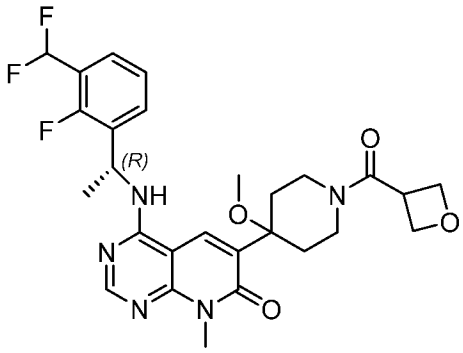
,



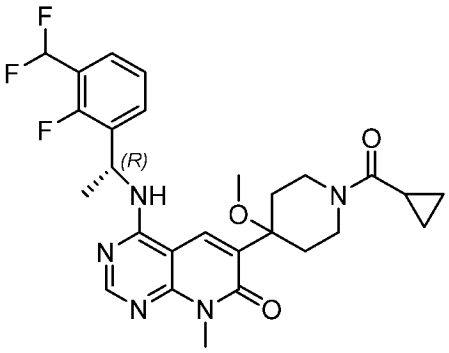
,



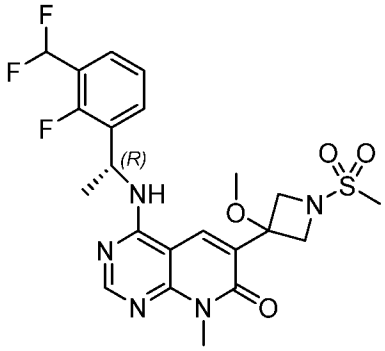
,



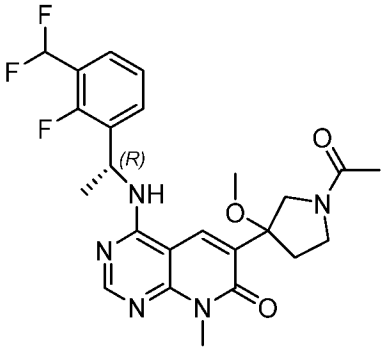
,



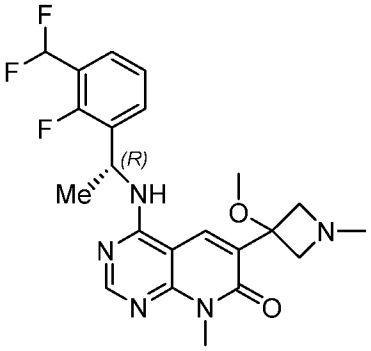
,



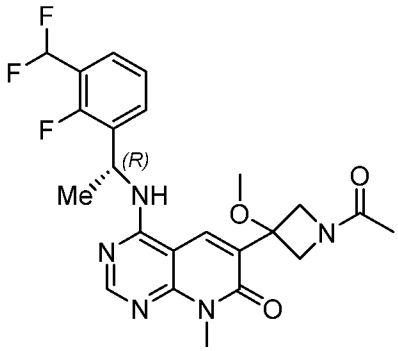
,



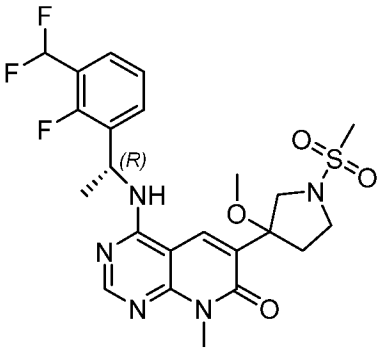
,



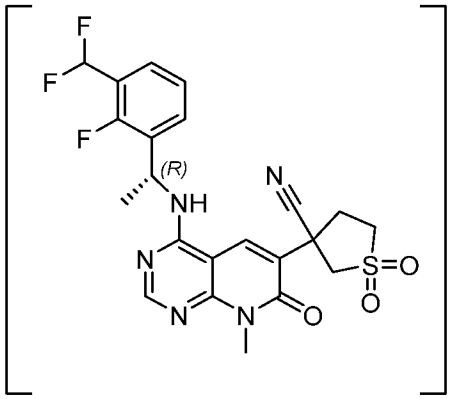
,



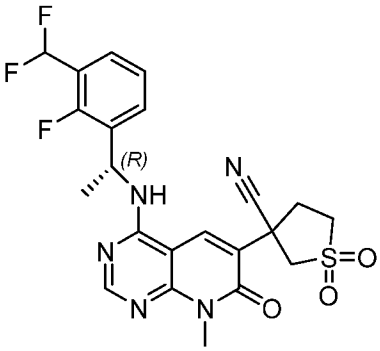
,



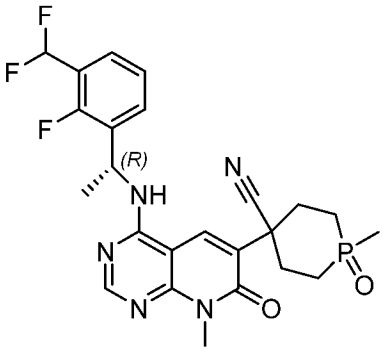
,

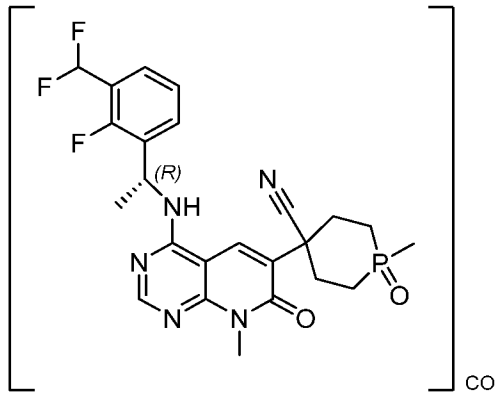


,

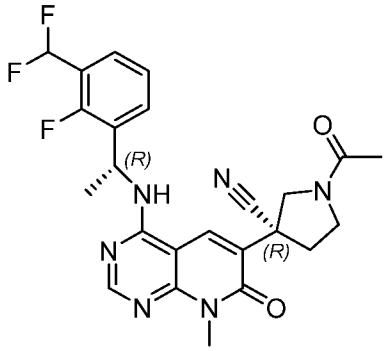


,

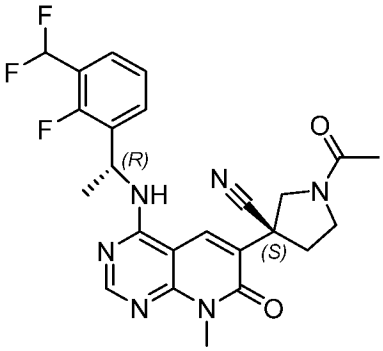




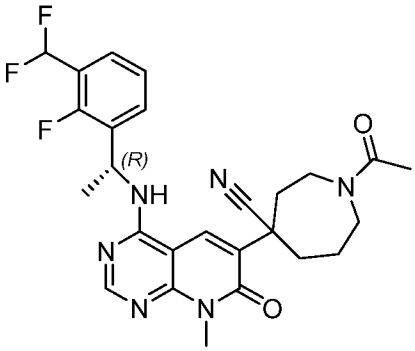
,



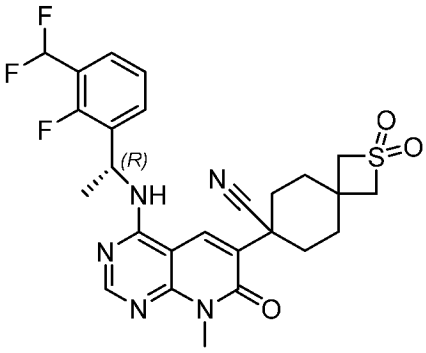
,



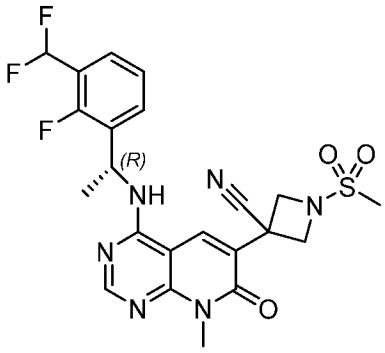
,



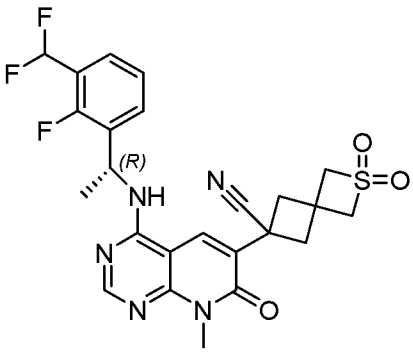
,



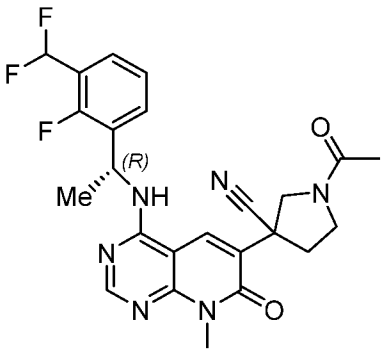
,



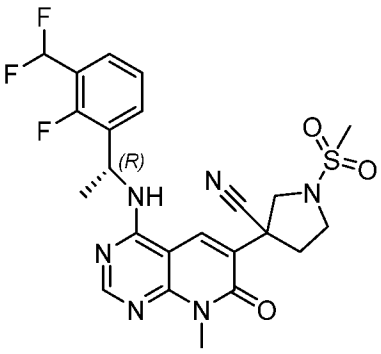
,



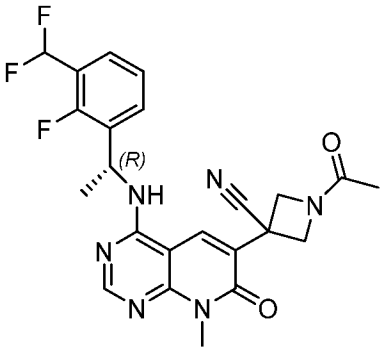
,



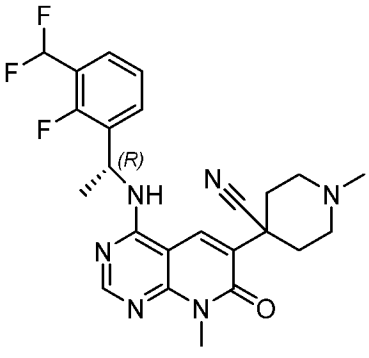
,



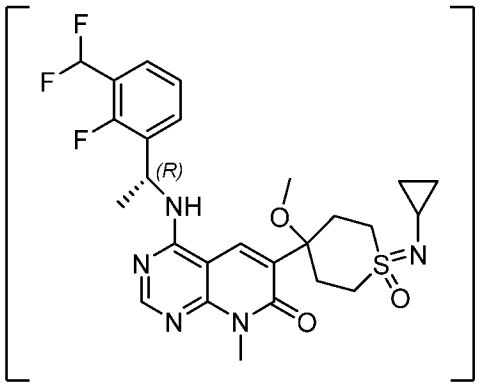
,



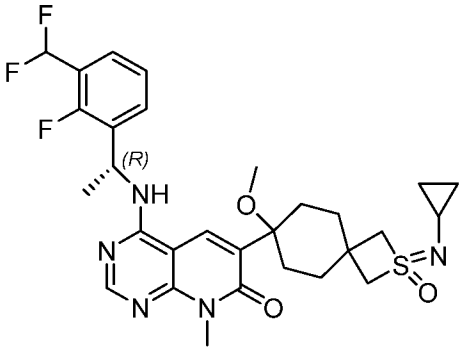
,



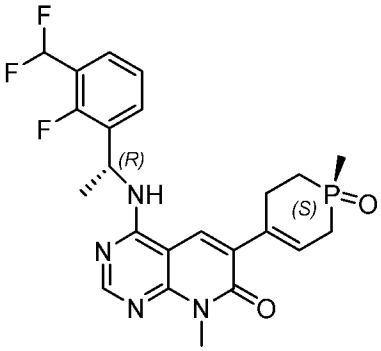
,



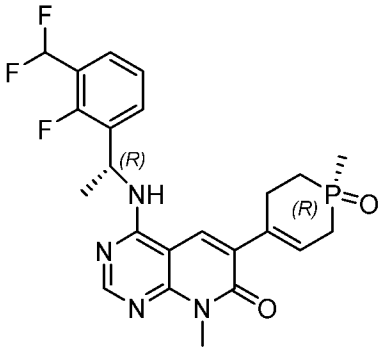
,



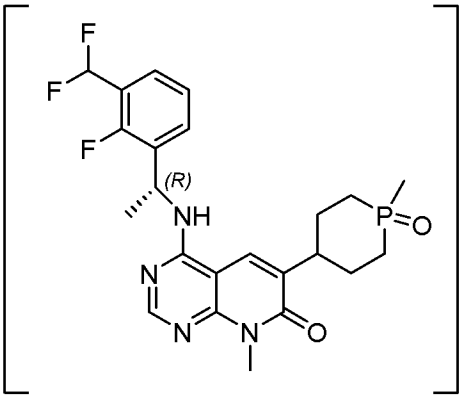
,



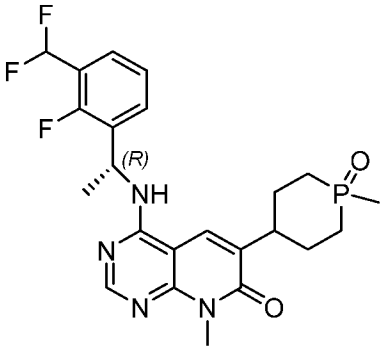
,



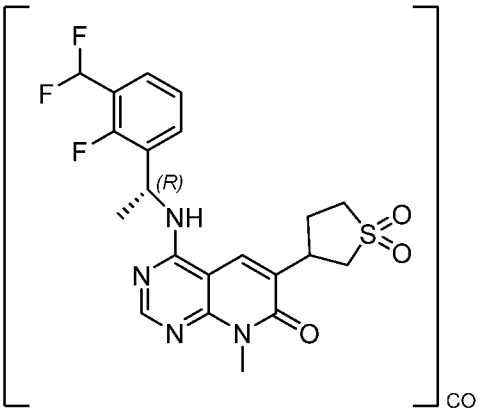
,



,

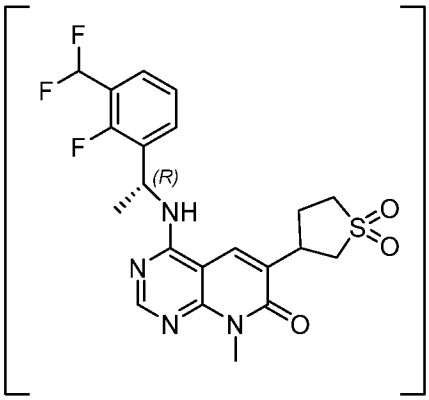


,

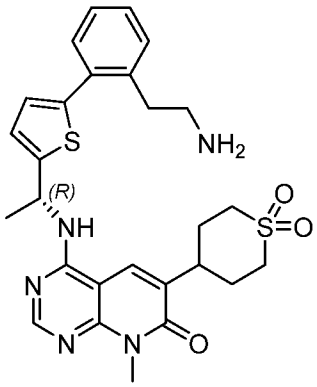
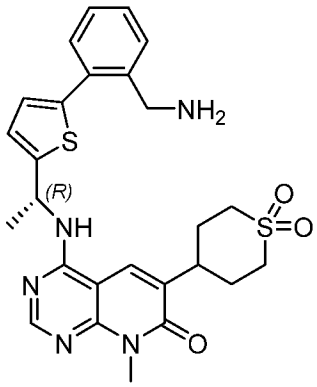
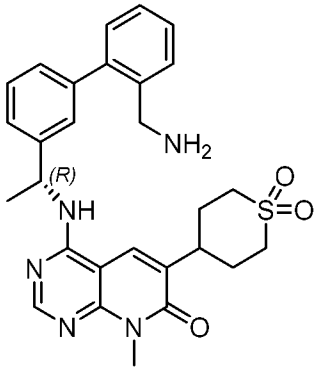


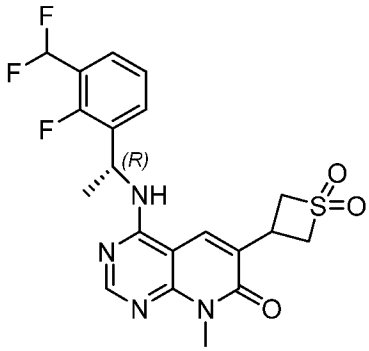
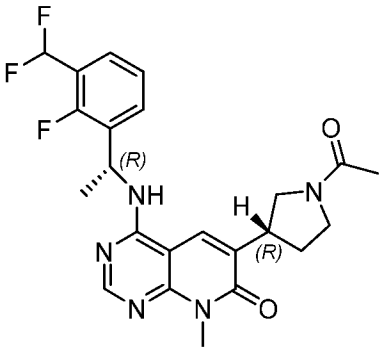
CO

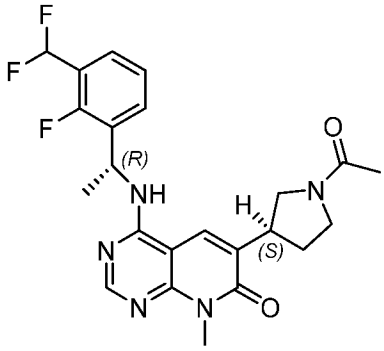
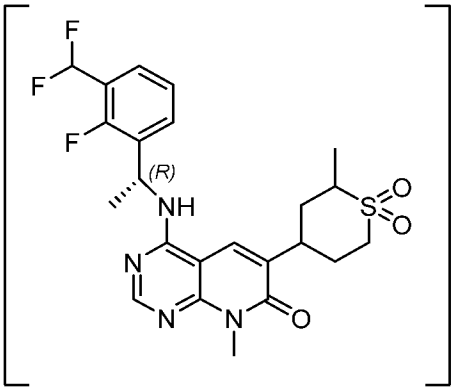
,

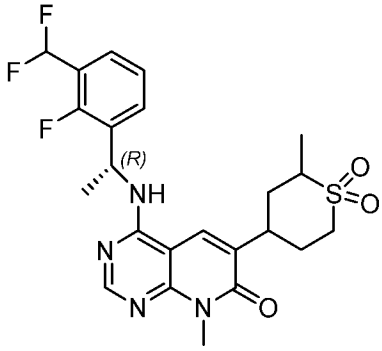
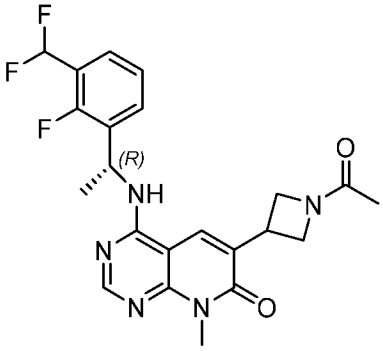


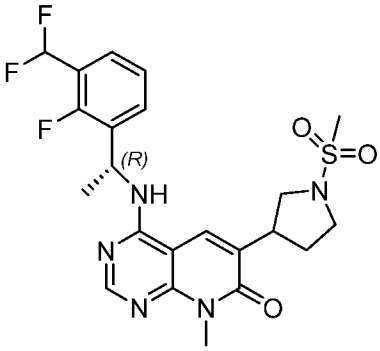
,


,

,

,

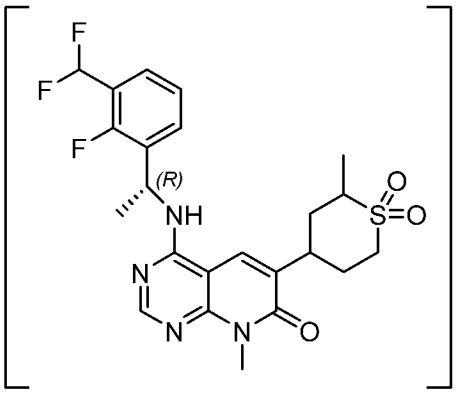

,

,


,

CO,

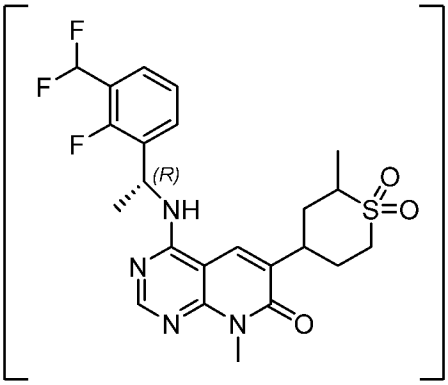

,

,



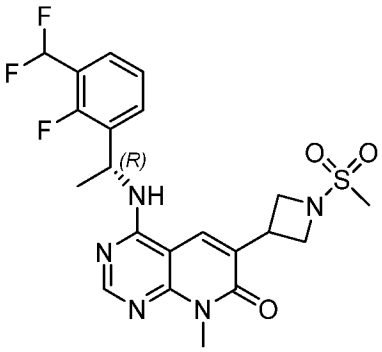
,



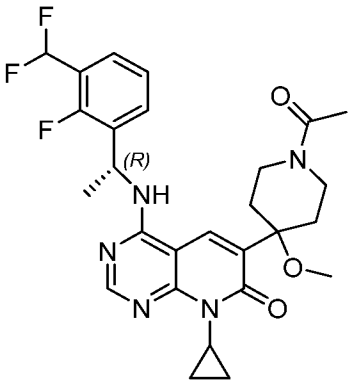
1,



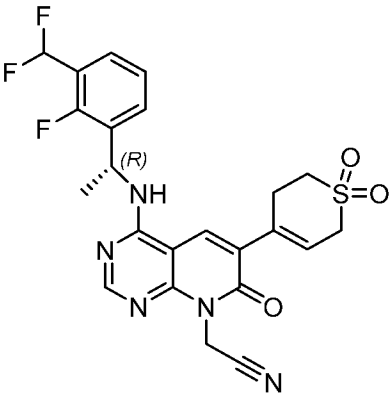
,



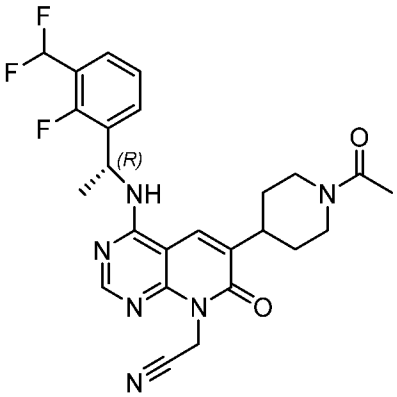
,



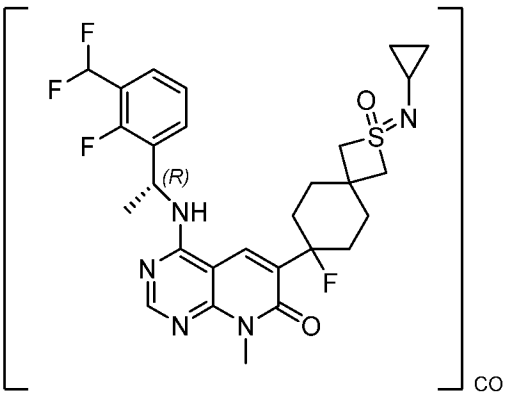
,



,

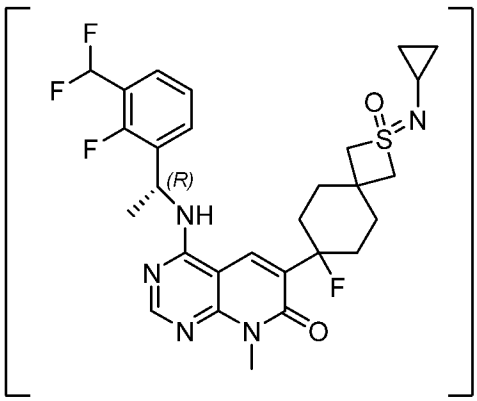


,

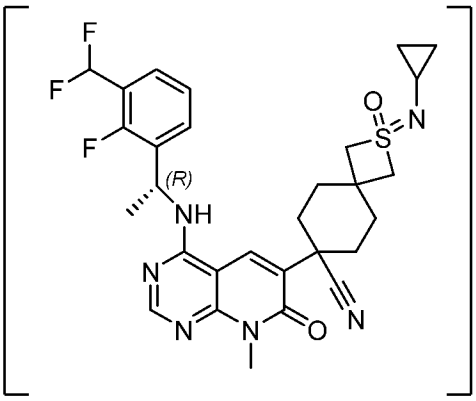


CO

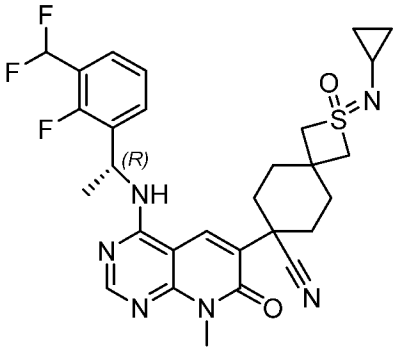
,



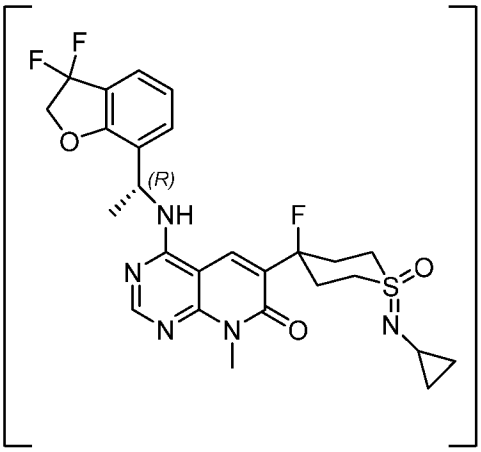
,



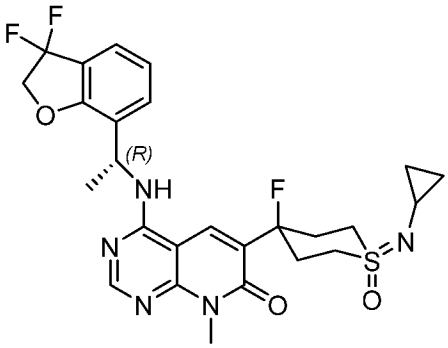
,



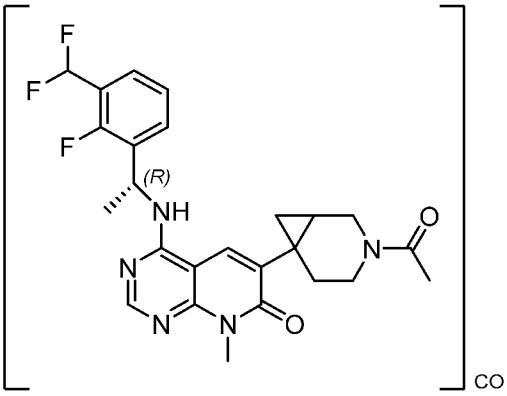
,



,

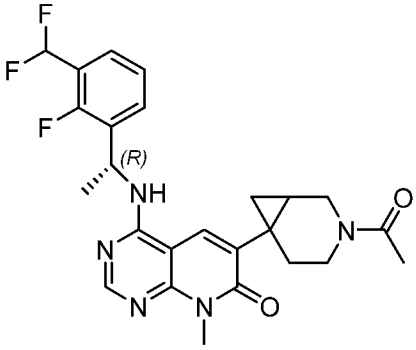


,

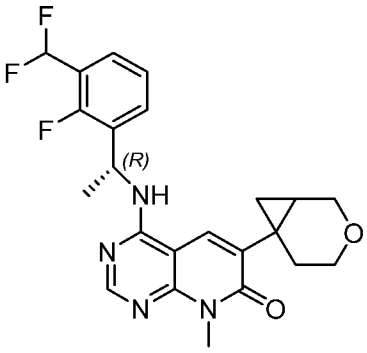


CO

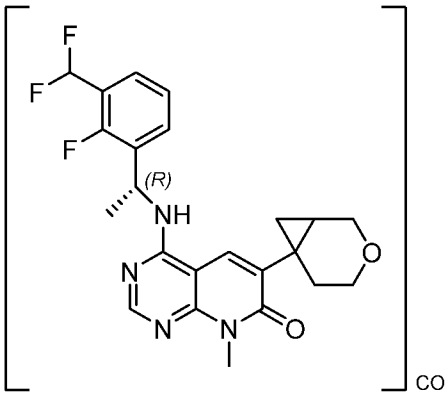
,



,

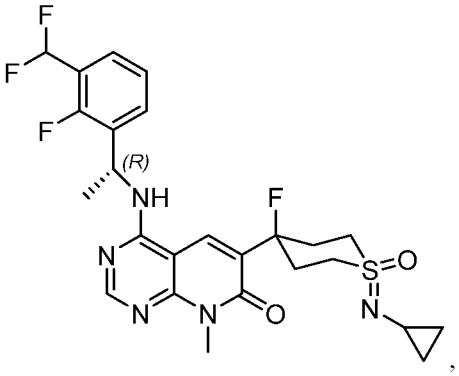


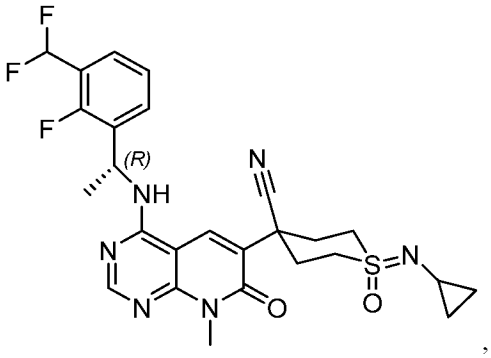
,

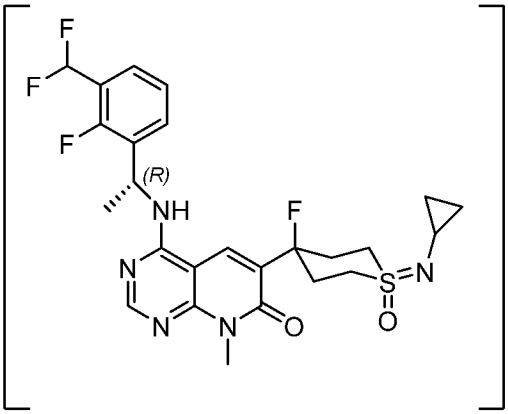


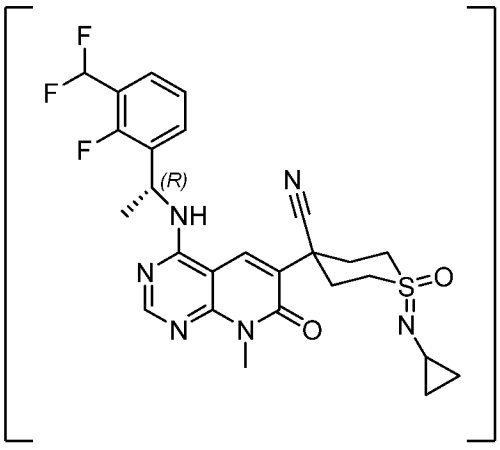
CO

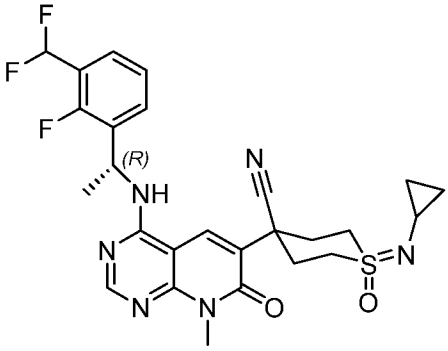
,

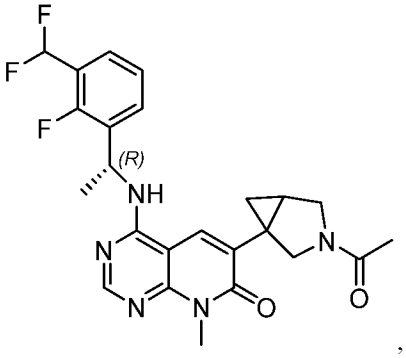


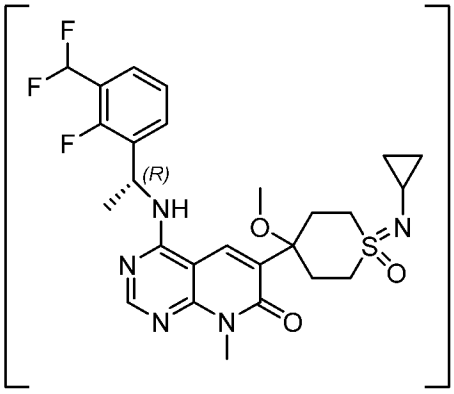


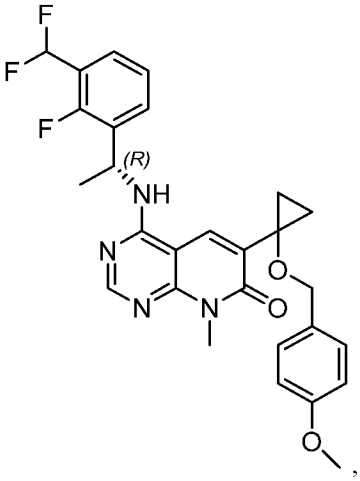


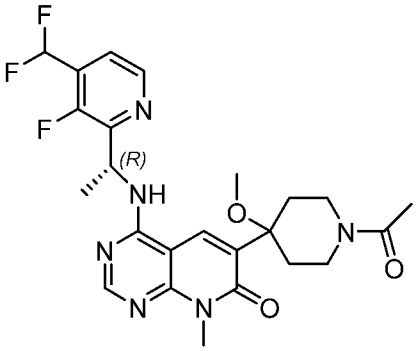


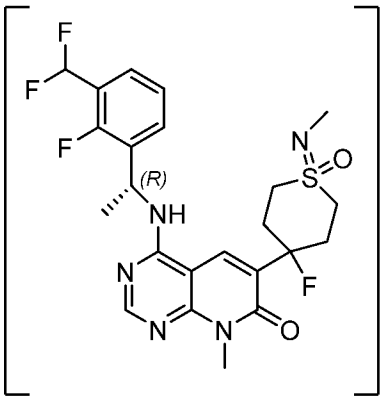


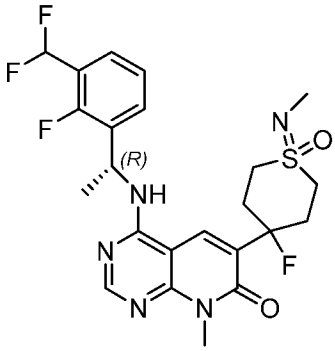


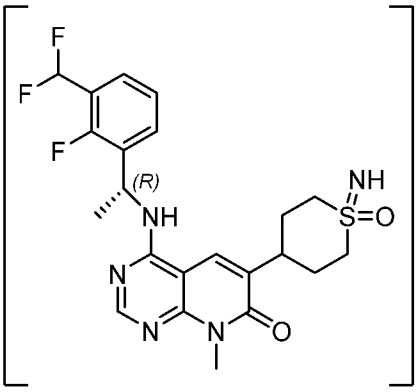




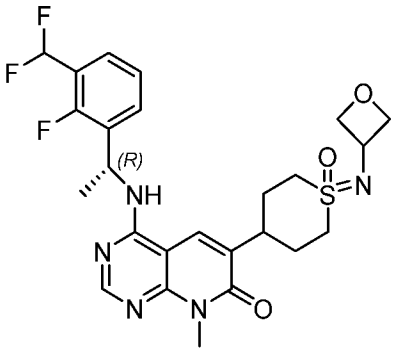


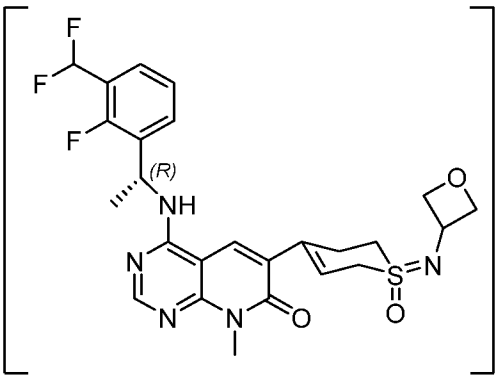




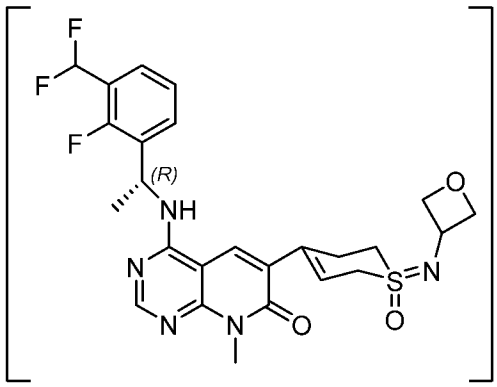


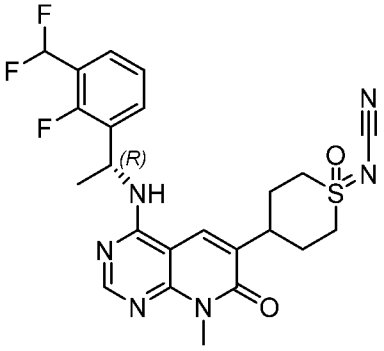
CO

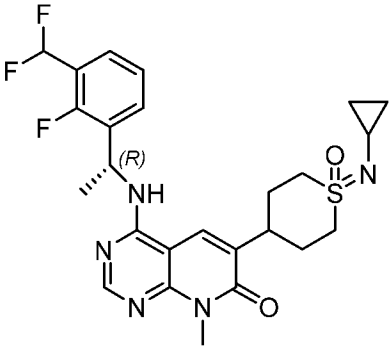


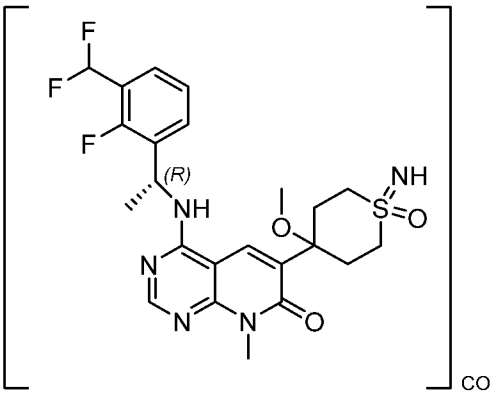


CO

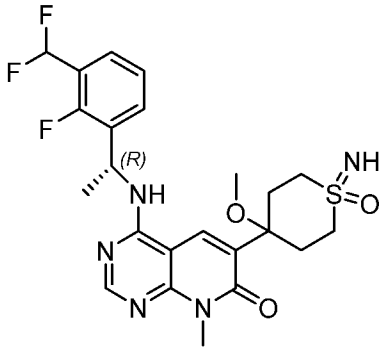




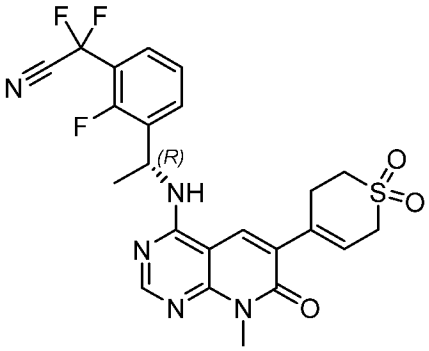




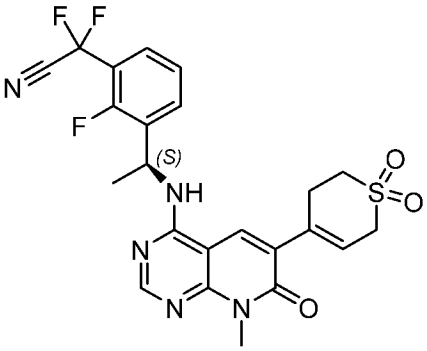
,



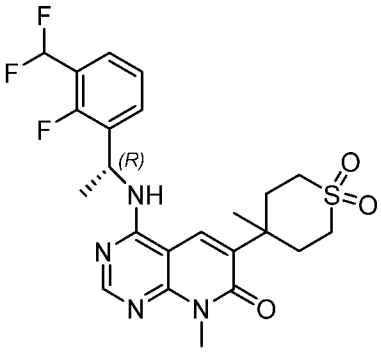
,



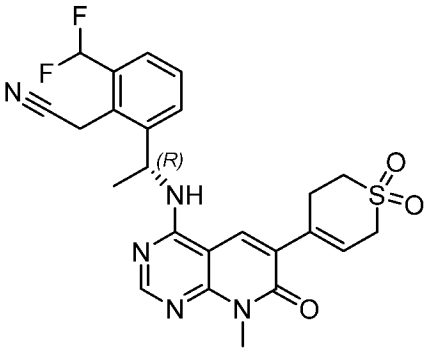
,



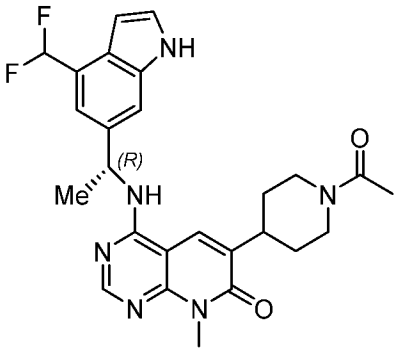
,



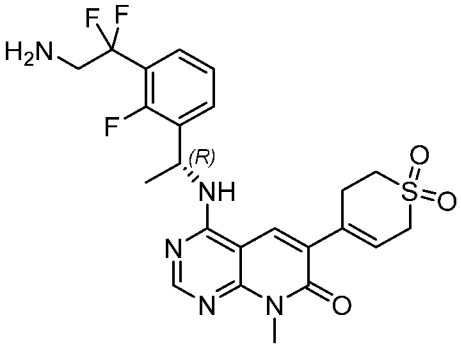
,



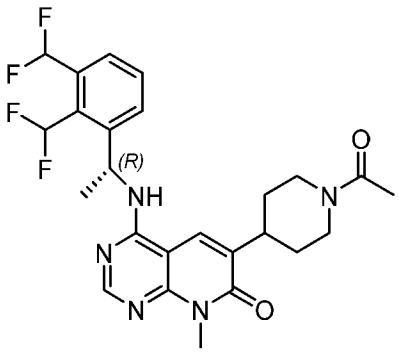
,



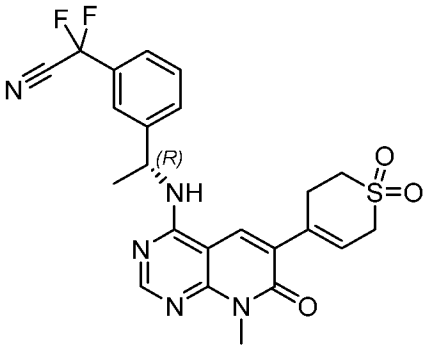
,



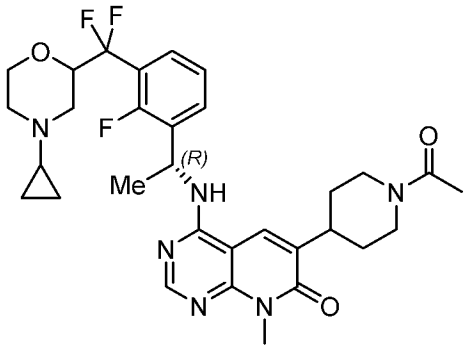
,



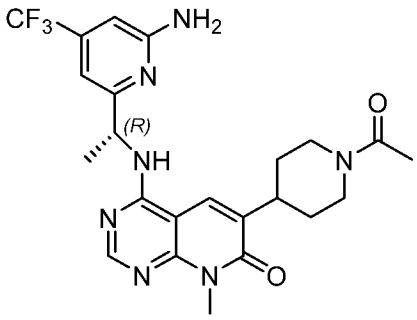
,



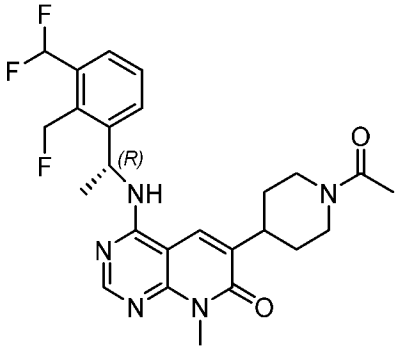
,



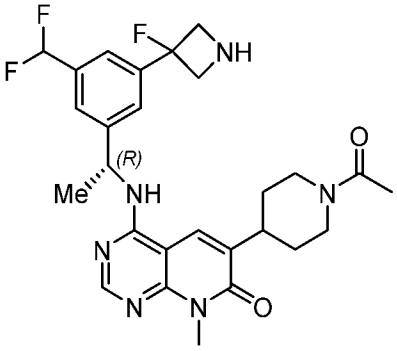
,



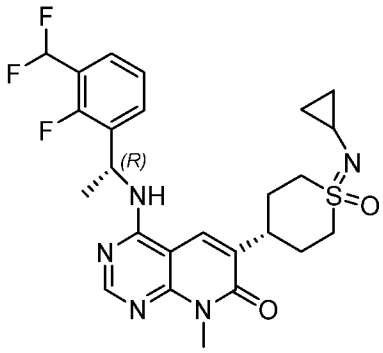
,



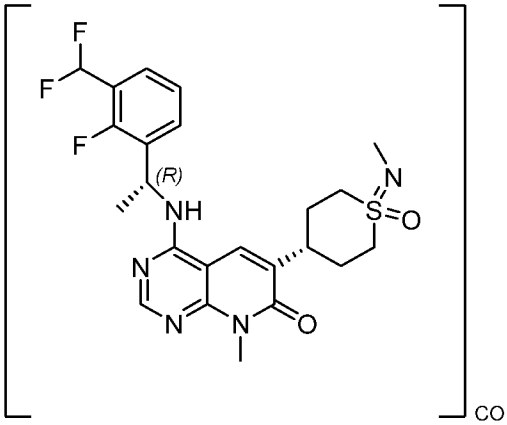
,



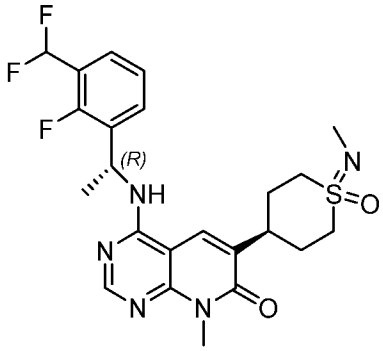
,



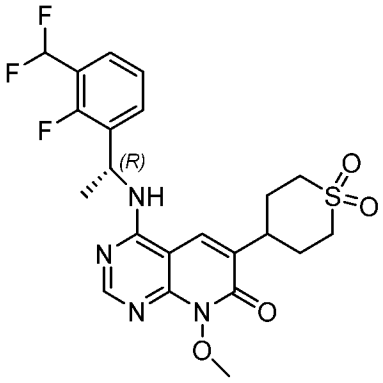
,



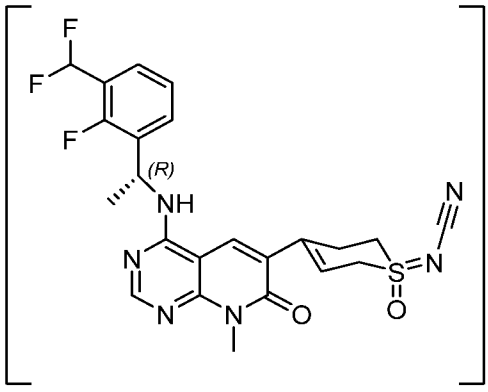
CO ,



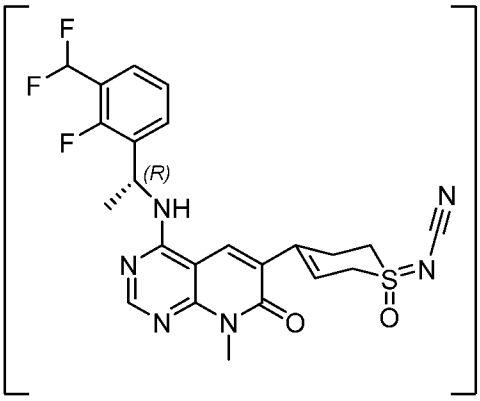
,



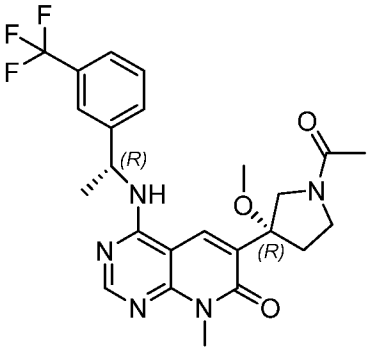
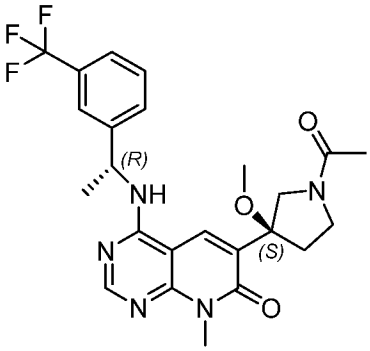
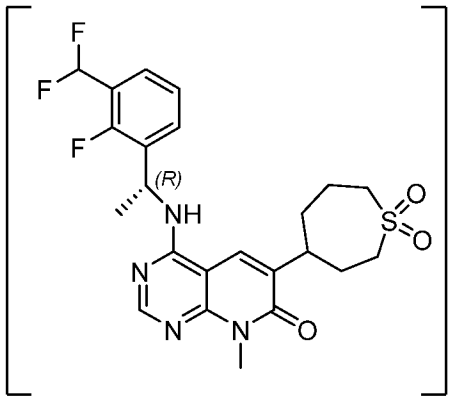
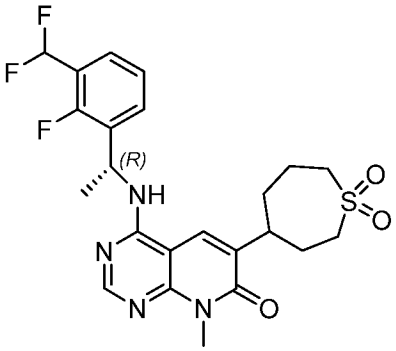
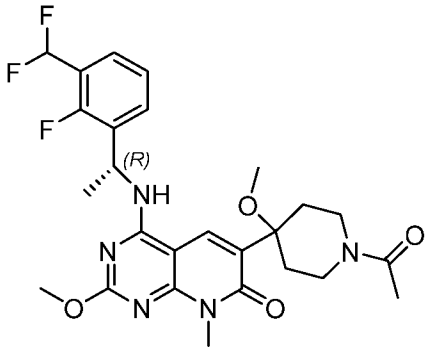
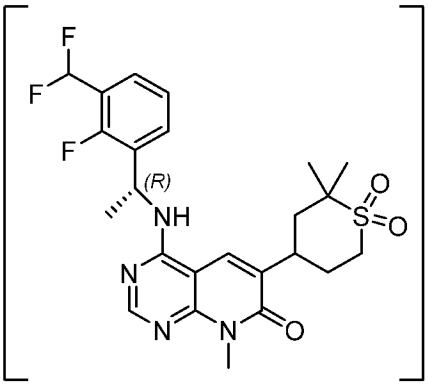
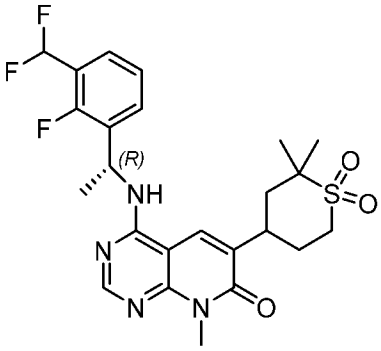
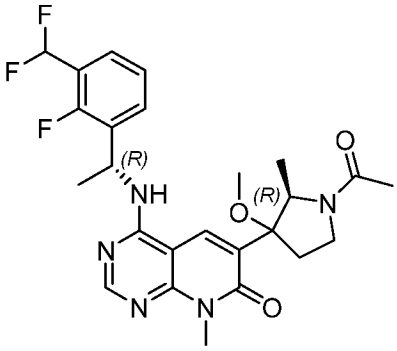
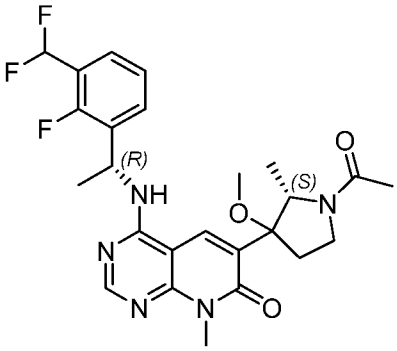
,

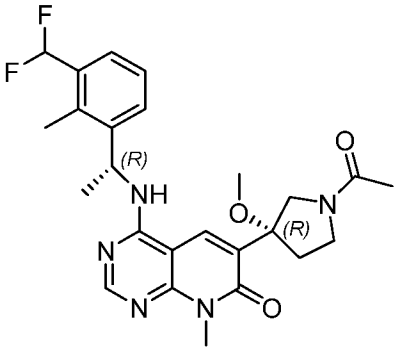
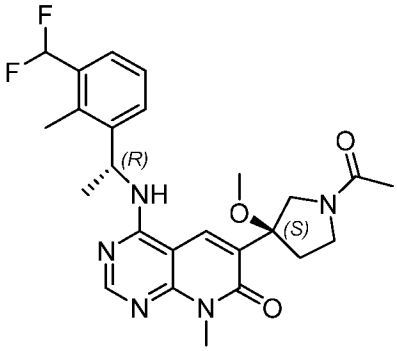
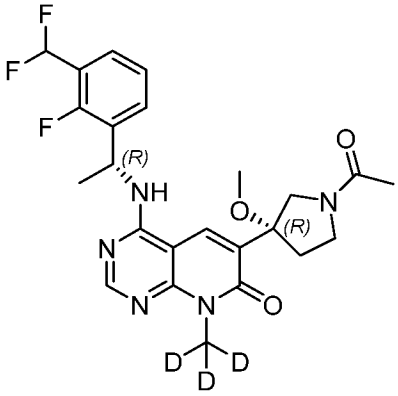
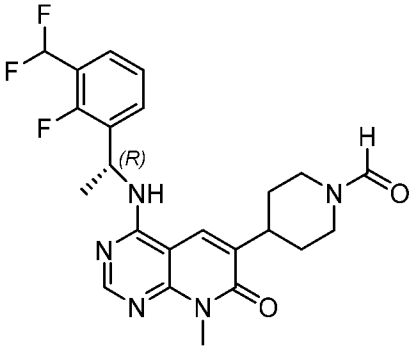
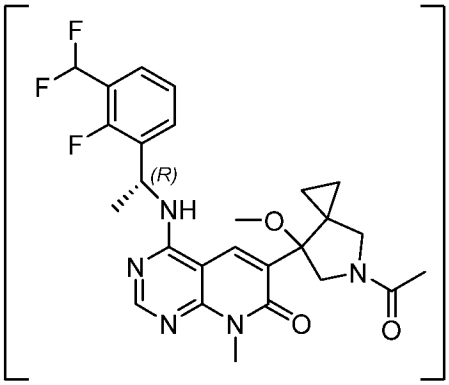
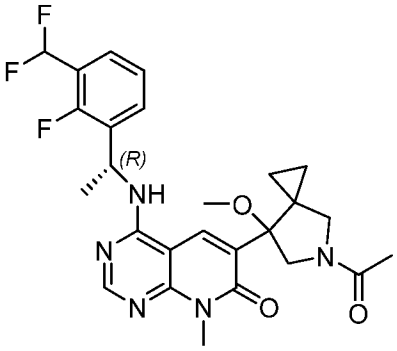
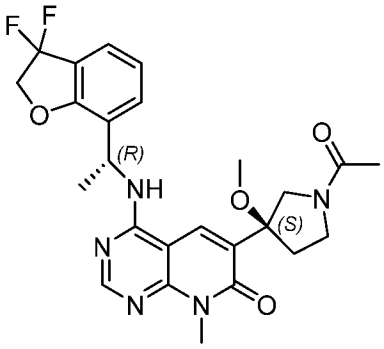
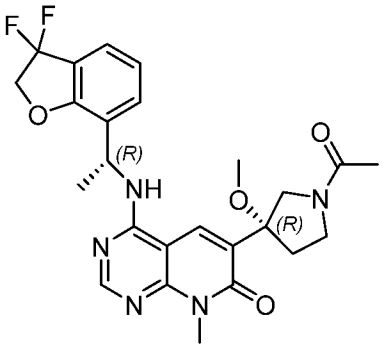
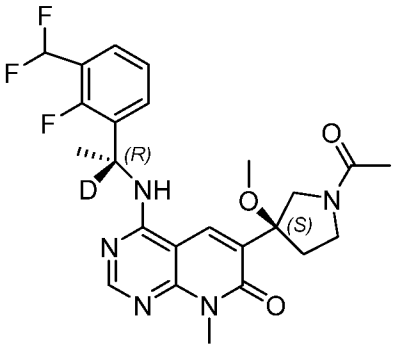
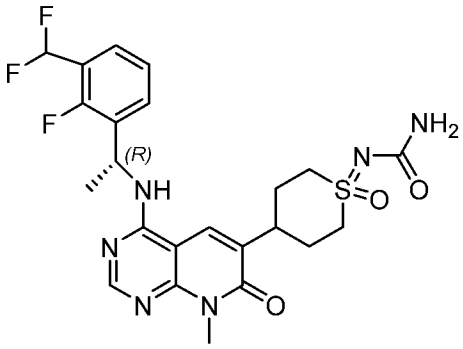
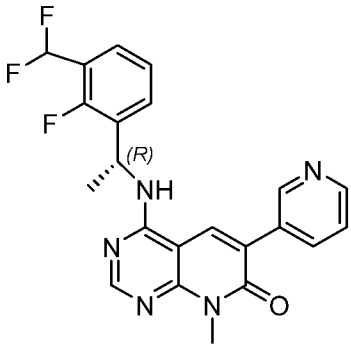
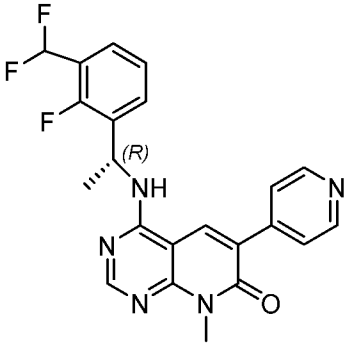
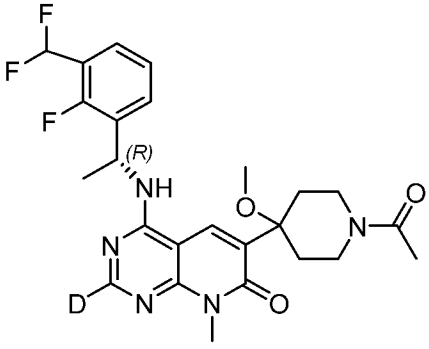


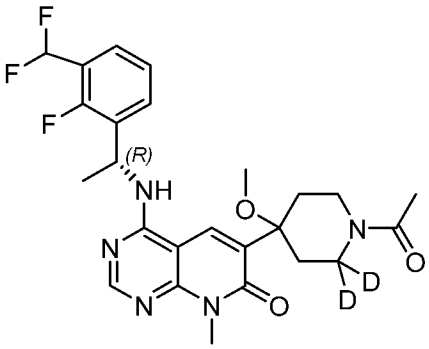
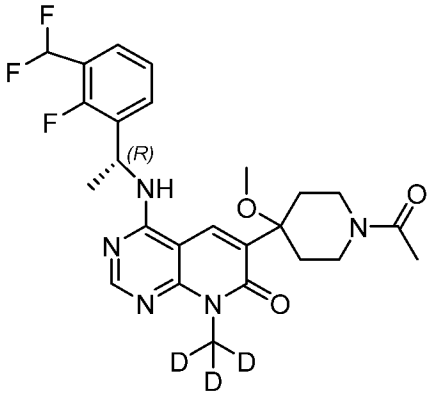
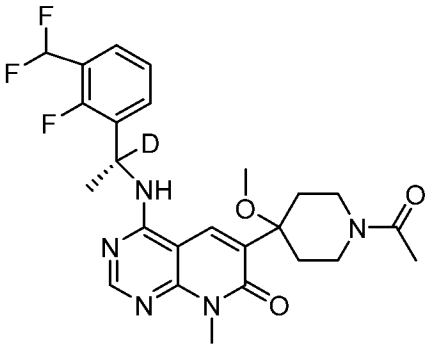
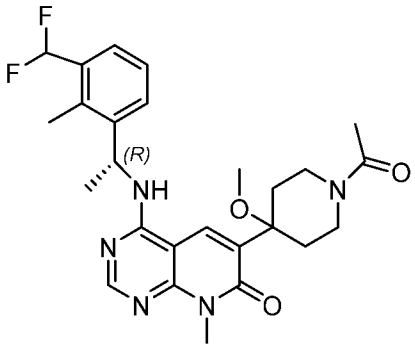
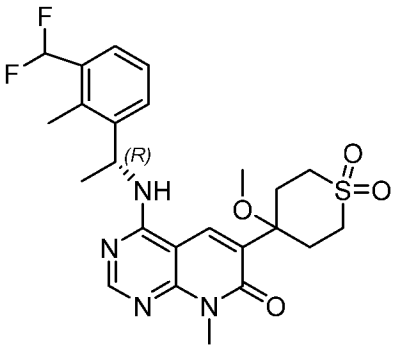
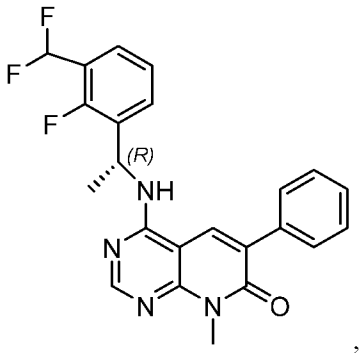
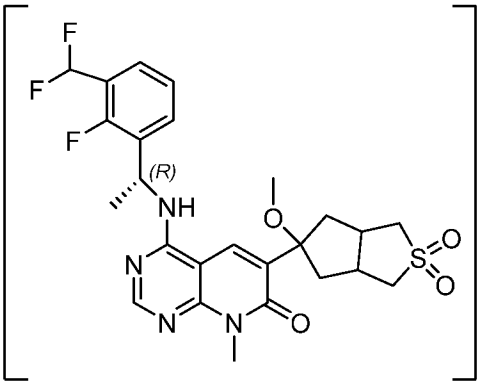
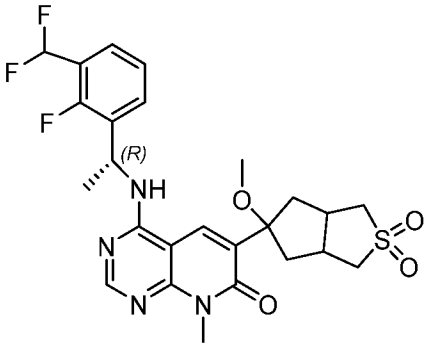
CO ,

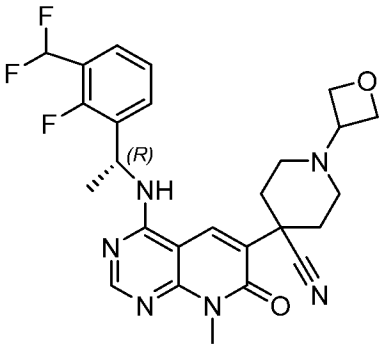


,

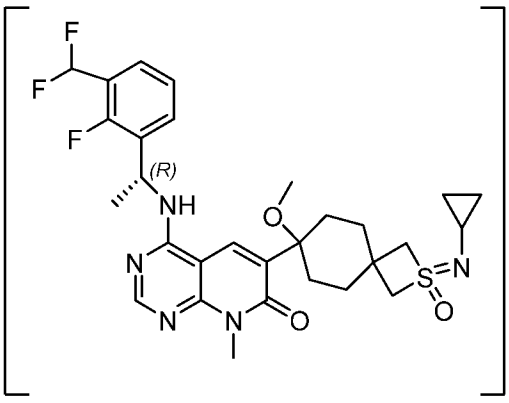

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

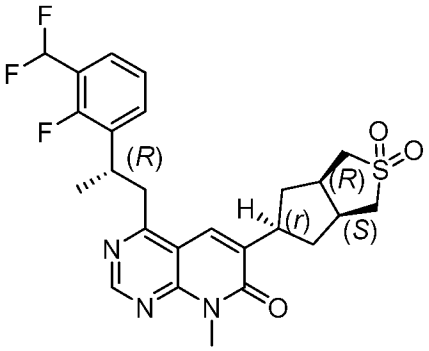


и

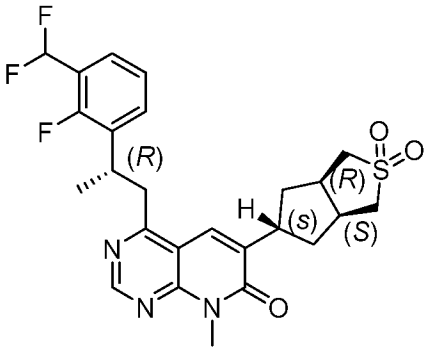


[00134] В настоящем изобретении предложены соединения и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, выбранные из группы, состоящей из соединений из набора 4:

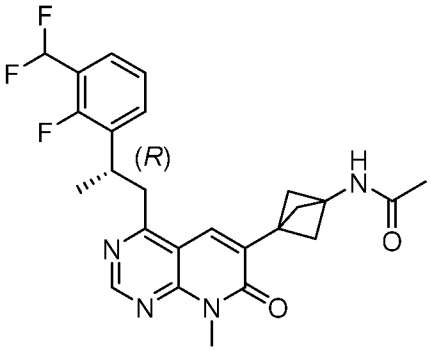
Набор 4: Некоторые соединения по настоящему изобретению



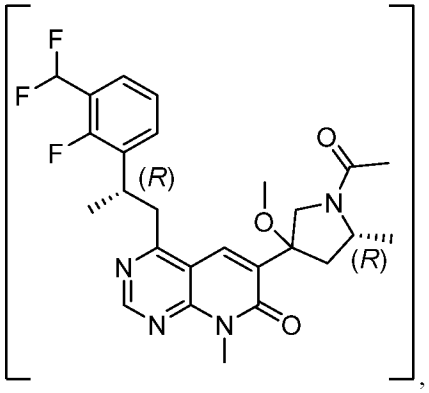
,



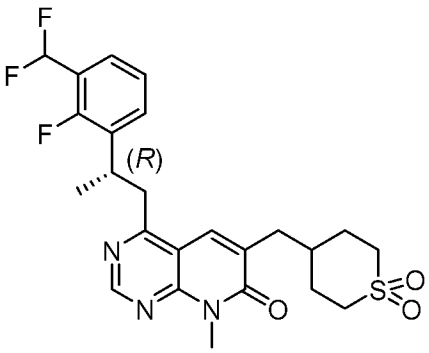
,



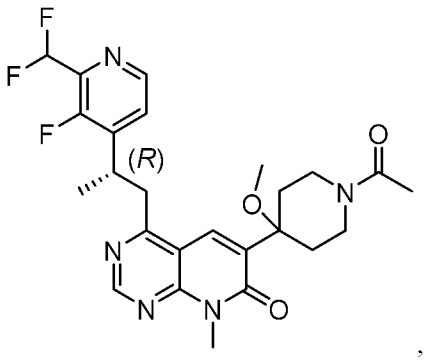
,



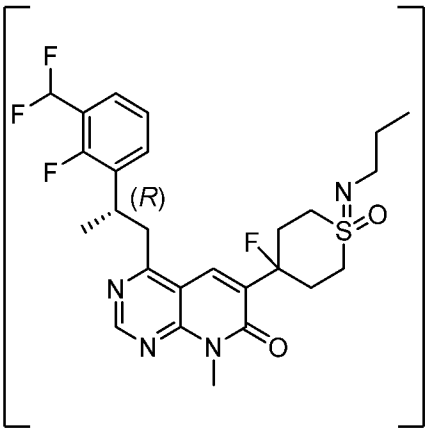
,



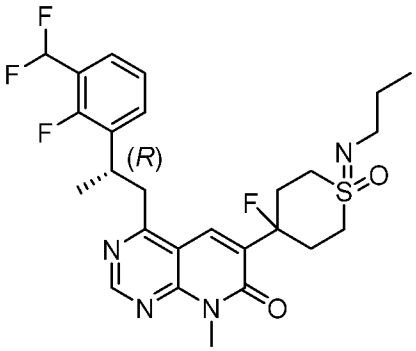
,



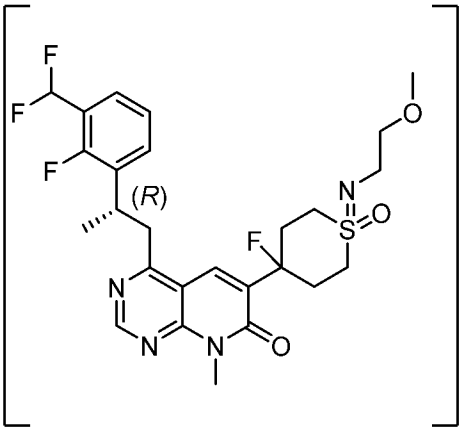
,



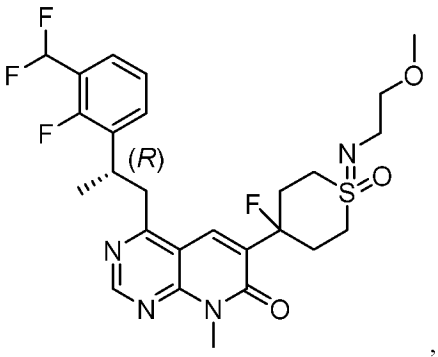
,



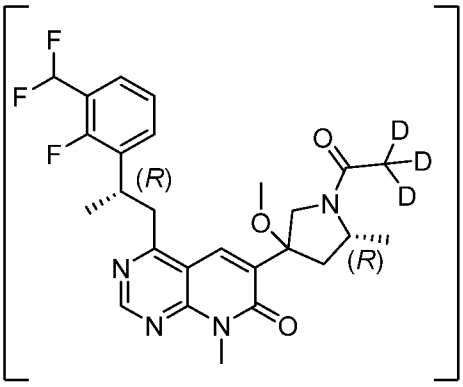
,



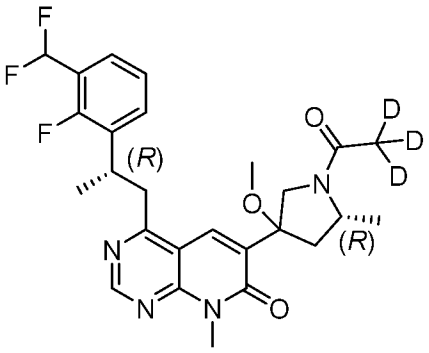
,



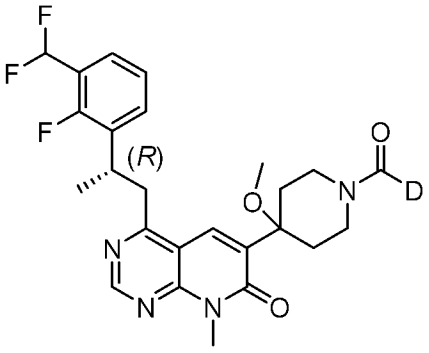
,



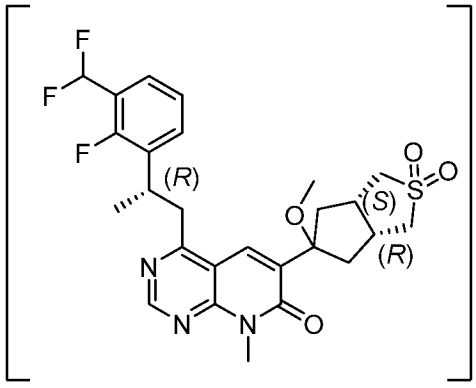
,



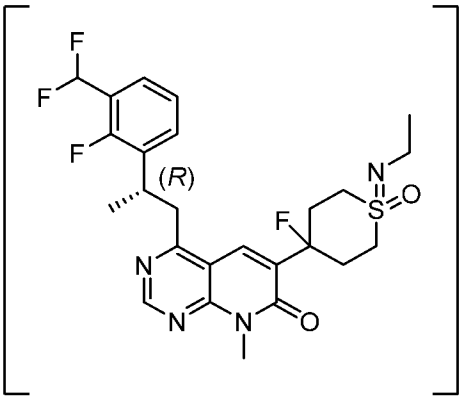
,

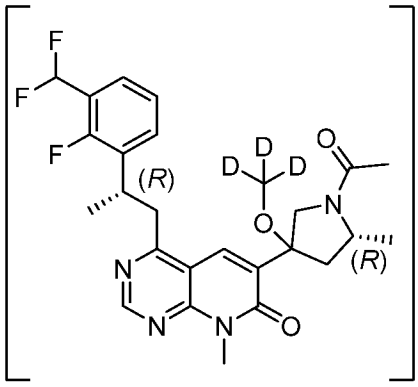


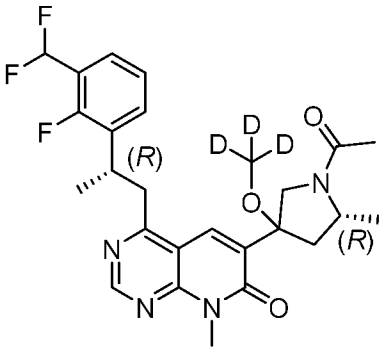
,

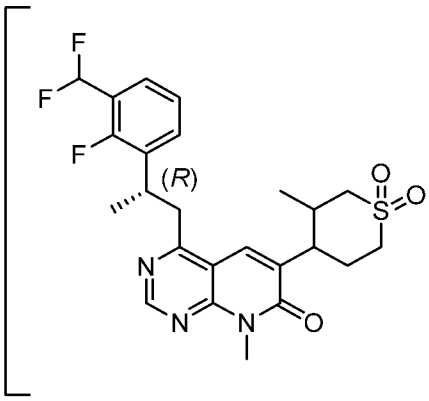


,

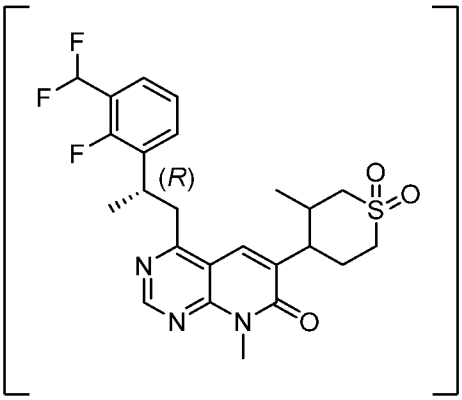




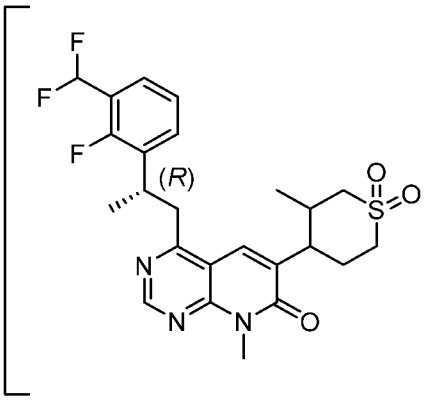


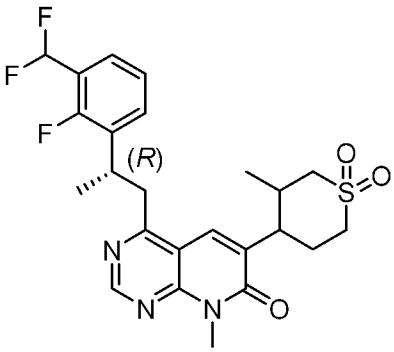


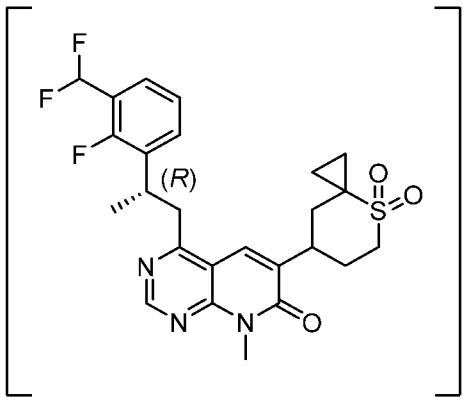
1

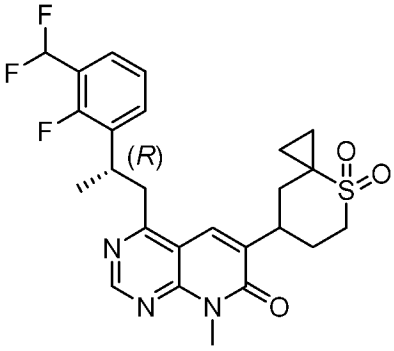
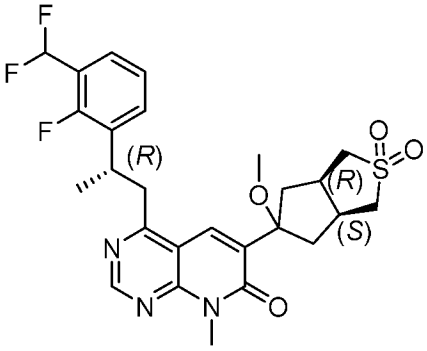
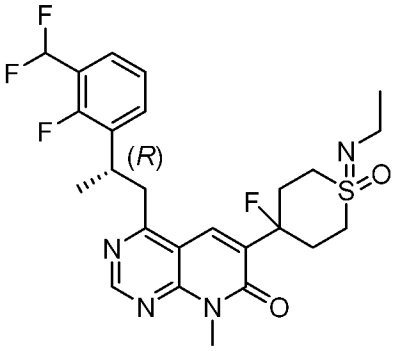
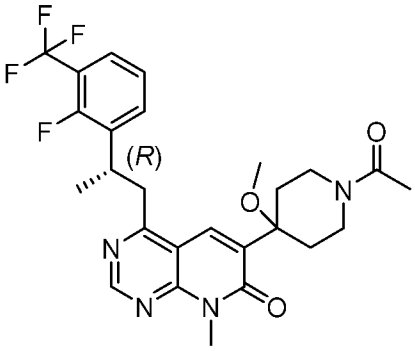
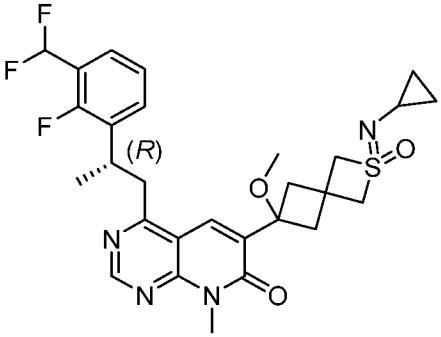
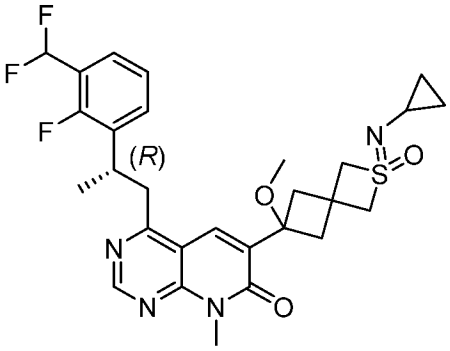
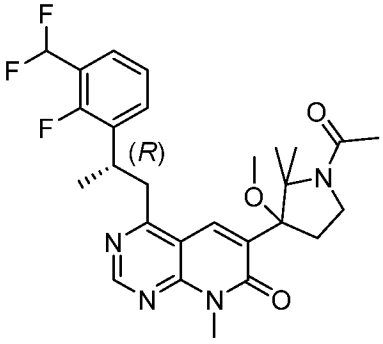
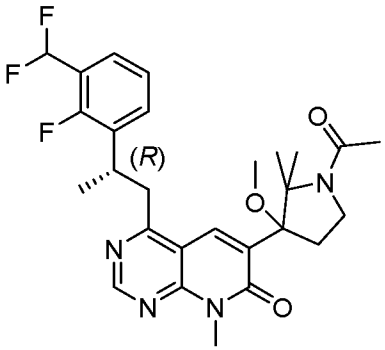


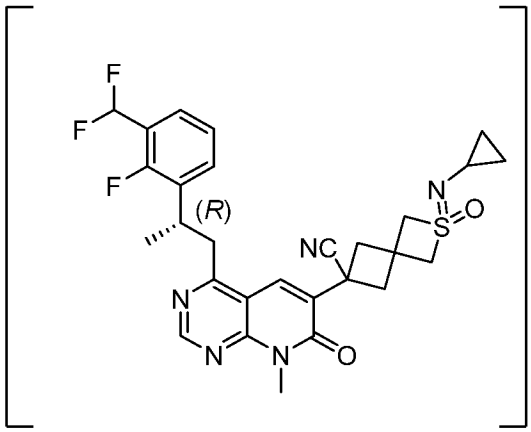
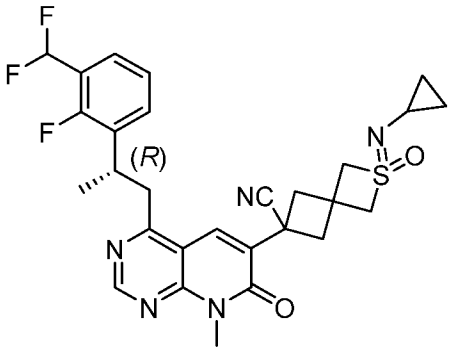
8





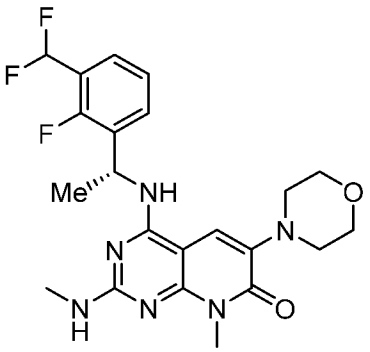
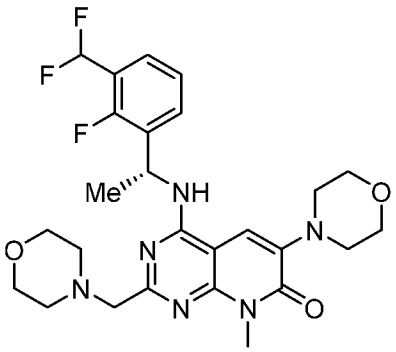
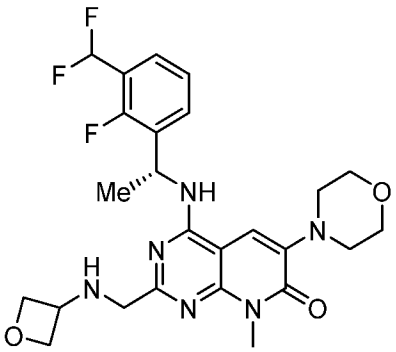
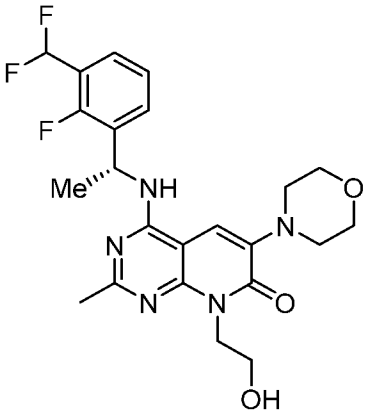
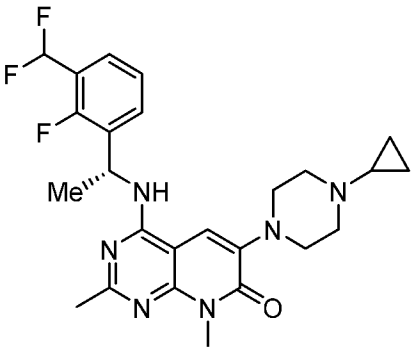
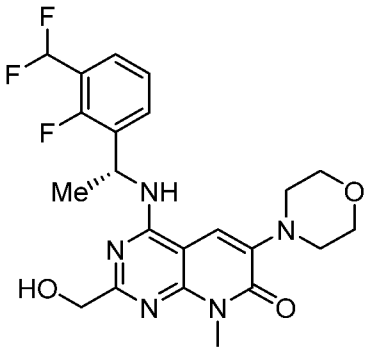


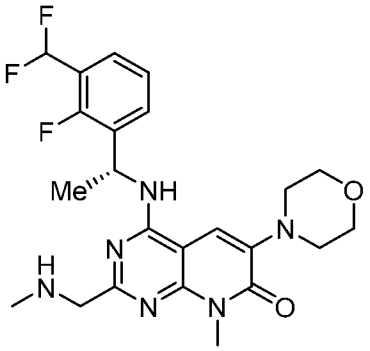
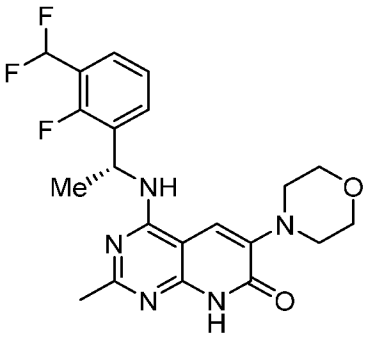
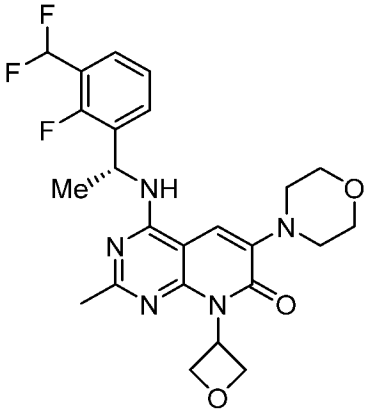

,

,

,

,
[

]
,

,
[

]
,

,

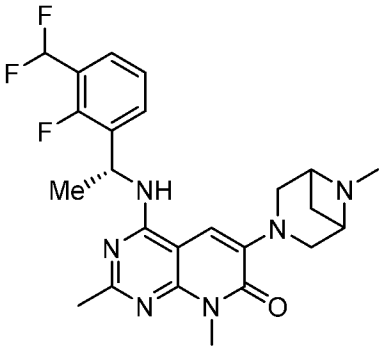
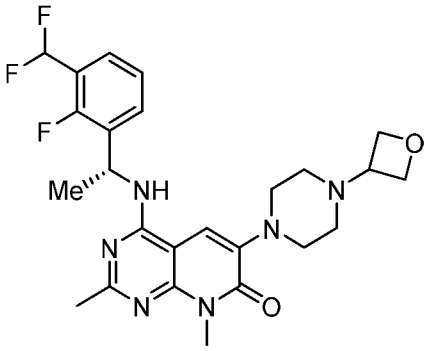
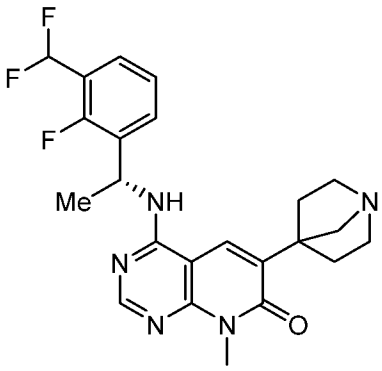

и

.

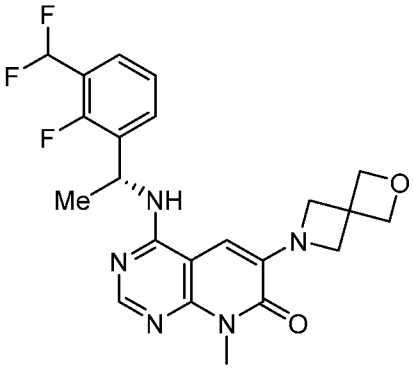
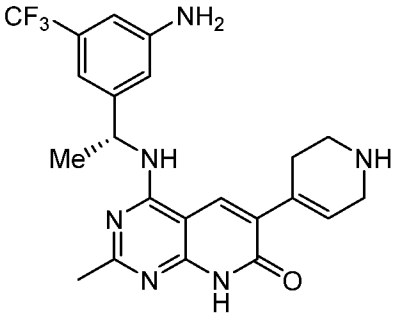
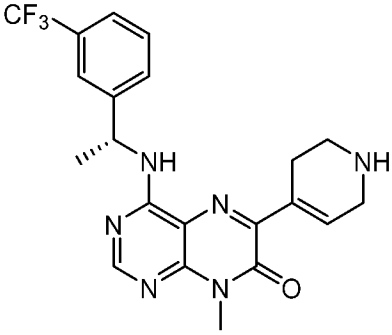
[00135] В настоящем изобретении предложены соединения и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, выбранные из группы, состоящей из соединений из набора 5. Специалист в данной области может получить их, используя обычные способы, включая адаптации описанных здесь способов синтеза.

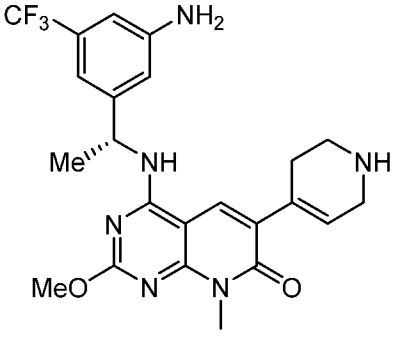
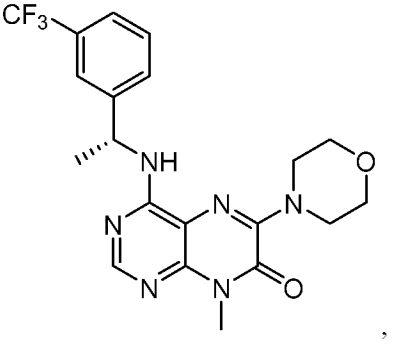
Набор 5: Некоторые соединения по настоящему изобретению


,

,

,

,

,

,


,

,

,


,

,

,

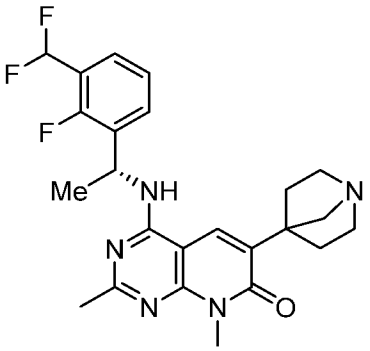
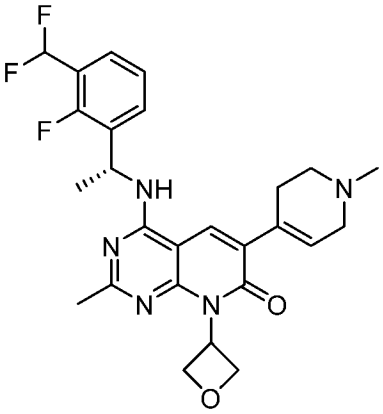
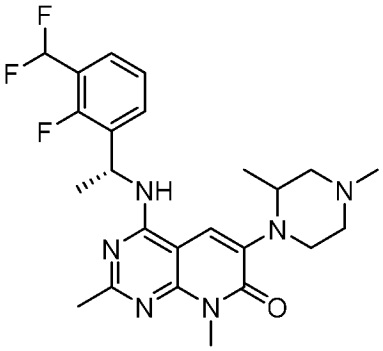

,

,

,

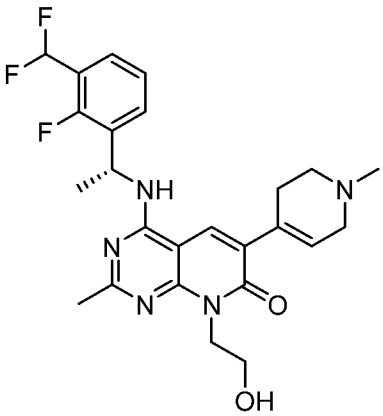

,

,

,

,

,


,

,

,

и 
.

Способы синтеза описанных соединений

[00136] Соединения по настоящему изобретению можно получать рядом способов, включая стандартную химию. Подходящие пути синтеза изображены на схемах, приведенных ниже.

[00137] Соединения любой из описанных в данном документе формул можно получать способами, известными в области органического синтеза, частично приведенными на следующих схемах синтеза и в примерах. Понятно, что на описанных ниже схемах при необходимости применяют защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами или химией. С защитными группами работают в соответствии со стандартными способами органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения, используя способы, которые легко доступны для специалиста в данной области техники. Процессы отбора, а также реакционные условия и порядок их проведения должны быть сопоставимыми с получением соединений любой формулы, описанных в данном документе.

[00138] Специалистам в данной области техники будет понятно, существует ли стереоцентр в любом из соединений по настоящему изобретению. Соответственно, настоящее изобретение включает оба возможных стереоизомера (если это не указано в синтезе) и включает не только рацемические соединения, но также и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Если соединение необходимо в виде одного энантиомера или диастереомера, его можно получить посредством стереоспецифического синтеза или посредством разделения конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно проводить любым подходящим способом,

известным в данной области техники. Смотрите, например, "Stereochemistry of Organic Compounds" авторства E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Получение соединений

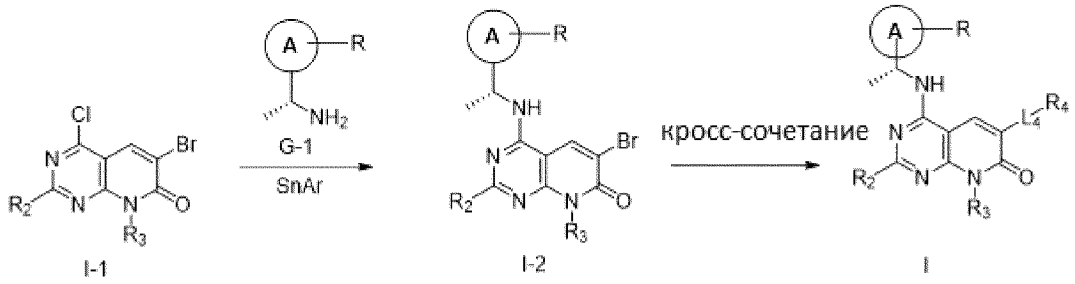
[00139] Описанные в данном документе соединения можно получать из коммерчески доступных исходных материалов или синтезировать, используя известные органические, неорганические и/или ферментативные процессы.

[00140] Соединения по настоящему изобретению можно получать рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера соединения по изобретению можно синтезировать, используя описанные ниже способы, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариации, что очевидно для специалистов в данной области техники. Эти способы включают, но не ограничиваются этим, способы, описанные ниже.

[00141] Общий синтез замещенного (4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она или аналогичных гетероциклов показан на Схеме 1.

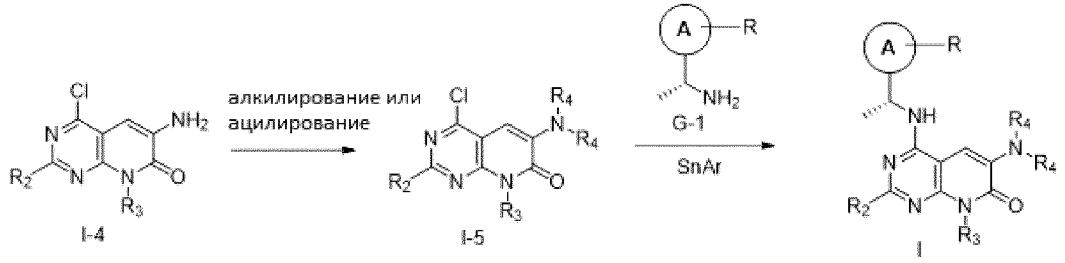
[00142] 6-бром-4-хлорпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (I-1) может подвергаться нуклеофильному ароматическому замещению соответствующим образом замещенным бензиламином (G-1). Бромидный заместитель в полученном промежуточном соединении I-2 можно использовать для реакций перекрестного сочетания с подходящим образом замещенными спиртами, аминами, амидами, алкилами, олефинами, ароматическими или гетероароматическими соединениями.

Схема 1:



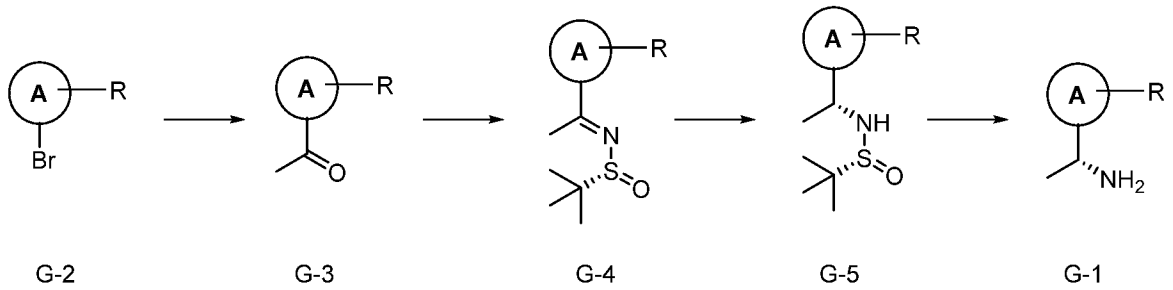
[00143] В качестве альтернативы конечные соединения с заместителем азота в положении 6 (бром) могут быть получены из 6-амино-4-хлорпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она путем алкилирования или ацилирования с получением промежуточных соединений, если тип I-5, которые могут подвергаться нуклеофильному ароматическому замещению соответствующим образом замещенным бензиламином (G-1) с получением конечных аналогов I в соответствии со Схемой 2.

Схема 2:



[00144] Строительный блок G-1 можно приготовить по Схеме 3. Соответствующим образом замещенные арил- или гетероарилбромиды G-2 могут быть преобразованы в соответствующие ацетилгетероарилы G-3 путем замены металла на галоген с последующим добавлением ацилирующего агента. Кетоновая функциональность может быть стереоселективно преобразована в хиральный амин с использованием метода Эллмана.

Схема 3:



Терапевтическое применение

[00145] Благодаря своим биологическим свойствам соединения по настоящему изобретению, их таутомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, их смеси и соли всех вышеупомянутых форм могут быть пригодны для лечения заболеваний, характеризуемых избыточной или аномальной клеточной пролиферацией, таких как рак.

[00146] Например, с помощью соединений по настоящему изобретению можно лечить, без ограничения ими, следующие виды рака, опухолей и других пролиферативных заболеваний:

[00147] раки/опухоли/карциномы головы и шеи: например, раки/опухоли/карциномы носовой полости, придаточных пазух носа, носоглотки, ротовой полости (включая губы, десна, альвеолярный гребень, ретромолярный треугольник, дно ротовой полости, язык, твердое небо, слизистую оболочку рта), ротоглотки (включая основание языка, гланды, миндаликовые волоски, мягкое небо, миндаликовая пазуху, стенку глотки), среднего уха, гортани (включая преддверие полости гортани, голосовую щель, подголосовую полость, голосовые связки), гортаноглотки, слюнных желез (включая малые слюнные железы); внутриглазные раки (например, увеальную меланому) и глазные и придаточные раки;

[00148] раки/опухоли/карциномы легкого: например, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) (плоскоклеточную карциному, веретеноклеточную карциному, аденокарциному, крупноклеточную карциному, светлоклеточную карциному, бронхоальвеолярную карциному), мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) (овсяноклеточный рак, рак из промежуточных клеток, комбинированный овсяноклеточный рак);

[00149] новообразования средостения: например, нейрогенные опухоли (включая нейрофиброму, неврилемому, злокачественную шванному, нейросаркому, ганглионейробластому, ганглионеврому, нейробластому, феохромоцитому, параганглиому), герминогенные опухоли (включая семиному, тератому, несеминому), опухоли вилочковой железы (включая тимому, тимолипому, карциному вилочковой железы, карциноид вилочковой железы), мезенхимальные опухоли (включая фиброму, фибросаркому, липому, липосаркому, миксому, мезотелиому, лейомиому, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, ксантогранулему, мезенхимому, гемангиому, гемангиоэндотелиому, гемангиоперицитому, лимфангиому, лимфангиоперицитому, лимфангиомиому), астроцитому (церебральную, церебеллярную, диффузную,

фибриллярную, анапластическую, пилоцитарную, протоплазматическую, гемистоцитарную), глиобластому, глиомы, олигодендроглиомы, олигоастроцитомы, эпендимомы, эпендимобластомы, опухоли хориоидного сплетения, медуллобластомы, менингиомы, шванномы, гемангиобластомы, гемангиомы, гемангиоперицитомы, невромы, ганглионевромы, нейробластомы, ретинобластомы, невриномы (например, слуховые), опухоли оси позвоночника;

[00150] раки/опухоли/карциномы желудочно-кишечного (ЖК) тракта: например, опухоли/карциномы/раки пищевода, желудка (рак желудка), поджелудочной железы, печени и желчных протоков (включая гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), например, детскую ГЦК, фиброламеллярную ГЦК, комбинированную ГЦК, веретеноклеточную ГЦК, светлоклеточную ГЦК, гигантоклеточную ГЦК, карциносаркому ГЦК, склерозирующую ГЦК; гепатобластому; холангиокарциному; холангиоцеллюлярную карциному; цистаденокарциному печени; ангиосаркому, гемангиоэндотелиому, лейомиосаркому, злокачественную шванному, фибросаркому, опухоль Клатскина), желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков, тонкого кишечника (включая двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, подвздошную кишку), толстого кишечника (включая слепую кишку, толстую кишку, прямую кишку, анус; колоректальный рак, опухоль желудочно-кишечной стромы (ОЖКС)), мочеполовой системы (в том числе почки, например, почечной лоханки, почечно-клеточную карциному (ПКК), нефробластому (опухоль Вильмса), гипернефрому, опухоль Гравитца; мочеточника; мочевого пузыря, например, рак мочевого протока, рак уротелия; уретры, например, дистальный, бульбомембранозный, простатический; предстательной железы (андрогензависимый, андроген-независимый, кастрационно-резистентный, гормонально-независимый, гормонально-рефрактерный), полового члена);

[00151] раки/опухоли/карциномы яичка: например, семиномы, несеминомы;

[00152] гинекологические раки/опухоли/карциномы: например, опухоли/карциномы/раки яичника, фаллопиевой трубы, брюшной полости, шейки матки, вагины, тела матки (в том числе эндометрия, дна матки);

[00153] раки/опухоли/карциномы молочной железы: например, карциному молочной железы (инфильтративно-протоковую, коллоидную, лобулярно-инвазивную, тубулярную, аденокистозную, папиллярную, медуллярную, муцинозную), гормон-рецептор-положительный рак молочной железы (эстроген-рецептор-положительный рак молочной железы, прогестерон-рецептор-положительный рак молочной железы), HER2-положительный рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, болезнь Педжета молочной железы;

[00154] раки/опухоли/карциномы эндокринной системы: например, опухоли/карциномы/раки эндокринных желез, щитовидной железы (карциномы/опухоли щитовидной железы; папиллярные, фолликулярные, анапластические, медуллярные), паращитовидной железы (карциномы/опухоли паращитовидной железы), коры надпочечников (карциномы/опухоли коры надпочечников), гипофиза (включая пролактиному, краниофарингиому), вилочковой железы, надпочечников, эпифиза, каротидной железы, опухоли из островков поджелудочной железы, параганглия, панкреатические эндокринные опухоли (ПЭО; нефункциональные ПЭО, опухоль из PP-клеток, гастриному, инсулиному, ВИПому, глюкагоному, соматостатиному, СРФому, АКТому), карциноидные опухоли;

[00155] саркомы мягких тканей: например, фибросаркому, фиброзную гистиоцитому, липосаркому, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, лимфангиосаркому, саркому Капоши, гломусную

опухоль, гемангиоперицитому, синовиальную саркому, гигантоклеточную опухоль сухожильных влагалищ, солитарную фиброзную опухоль плевры и брюшной полости, диффузную мезотелиому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН), зернистоклеточную опухоль, светлоклеточную саркому, меланоцитарную шванному, плексосаркому, нейробластому, ганглионейробластому, нейроэпителиому, внескелетную саркому Юинга, параганглиому, внескелетную хондросаркому, внескелетную остеосаркому, мезенхимому, альвеолярную саркому мягких тканей, эпителиоидную саркому, внепочечную рабдоидную опухоль, десмопластическую мелкоклеточную опухоль;

[00156] саркомы кости: например, миелому, ретикулоклеточную саркому, хондросаркому (включая центральную, периферическую, светлоклеточную, мезенхимальную хондросаркому), остеосаркому (включая паростальную, периостальную, низкодифференцированную поверхностную, мелкоклеточную, индуцированную облучением остеосаркому, саркому Педжета), опухоль Юинга, злокачественную гигантоклеточную опухоль, адамантиному, (фиброзную) гистиоцитому, фибросаркому, хордому, мелко- и круглоклеточную саркому, гемангиоэндотелиому, гемангиоперицитому, остеохондрому, остеоид-остеому, остеобластому, эозинофильную гранулему, хондробластому;

[00157] мезотелиому: например, плевральную мезотелиому, брюшинную мезотелиому;

[00158] раки кожи: например, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, карциному из клеток Меркеля, меланому (включая кожную, поверхностную распространяющуюся, злокачественное лентиго, акральную лентигинозную, нодулярную, интраокулярную меланому), актинический кератоз, рак века;

[00159] новообразования периферической и центральной нервной системы и головного мозга: например, астроцитому (церебральную, церебеллярную, диффузную, фибриллярную, анапластическую, пилоцитарную, протоплазматическую, гемистоцитарную), глиобластому, глиомы, олигодендроглиомы, олигоастроцитомы, эпендимомы, эпендимобластомы, опухоли хориоидного сплетения, медуллобластомы, менингиомы, шванномы, гемангиобластомы, гемангиомы, гемангиоперицитомы, невромы, ганглионевромы, нейробластомы, ретинобластомы, невриномы (например, слуховые), опухоли оси позвоночника, нейрогенные опухоли (включая нейрофиброму, неврилемому, злокачественную шванному, нейросаркому, ганглионейробластому, ганглионеврому, нейробластому, феохромоцитому, параганглиому), герминогенные опухоли (включая семиному, тератому, несеминому), опухоли вилочковой железы (включая тимому, тимолипому, карциному вилочковой железы, карциноид вилочковой железы), мезенхимальные опухоли (включая фиброму, фибросаркому, липому, липосаркому, миксому, мезотелиому, лейомиому, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, ксантогранулему, мезенхимому, гемангиому, гемангиоэндотелиому, гемангиоперицитому, лимфангиому, лимфангиоперицитому, лимфангиомиому);

[00160] лимфомы и лейкозы: например, В-клеточные неходжкинские лимфомы (НХЛ) (включая мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (МЛЛ), лимфоплазмацитоидную лимфому (ЛПЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), дифузную крупноклеточную лимфому (ДККЛ), лимфому Беркитта (ЛБ)), лейкоз Беркитта, Т-клеточные неходжкинские лимфомы (включая анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ТЛЛВ), кожную Т-клеточную лимфому (КТКЛ), периферическую Т-клеточную лимфому (ПТКЛ)), лимфобластную Т-клеточную лимфому (Т-ЛБЛ), Т-клеточную лимфому взрослых, лимфобластную В-клеточную лимфому (В-ЛБЛ), иммуноцитому, хронический В-клеточный лимфоцитарный лейкоз (В-ХЛЛ), хронический Т-

клеточный лимфоцитарный лейкоз (Т-ХЛЛ) В-мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (В-МКЛ), кожную Т-клеточную лимфому (CTLC), первичную лимфому центральной нервной системы (ПЛЦНС), иммунобластому, болезнь Ходжкина (БХ) (включая нодулярную БХ с лимфоидным преобладанием (НБХЛП), БХ с нодулярным склерозом (БХНС), БХ со смешанной целлюлярностью (БХСЦ), богатую лимфоцитами классическую БХ, БХ с лимфоидным истощением (БХЛИ)), лейкоз из больших гранулярных лейкоцитов (БГЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острый миелогенный/миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфатический/лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), хронический лимфоцитарный/лимфатический лейкоз (ХЛЛ), пролимфоцитарный лейкоз (ПЛЛ), волосатоклеточный лейкоз, хронический миелогенный/миелоидный лейкоз (ХМЛ), миелому, плазмацитому, множественную миелому (ММ), плазмацитому, миелодиспластический синдром (МДС), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), ЮММЛ (ювенильный миеломоноцитарный лейкоз), острый лейкоз неопределенного происхождения, миелопролиферативные новообразования, бластное плазмацитоидное дендритное клеточное новообразование, лейкоз из ранних предшественников Т-клеток, лейкоз/лимфому естественных клеток-киллеров, миелоидные/лимфоидные новообразования с эозинофилией, миелоидную саркому, транзиторный аномальный миелопоэз; и

[00161] раки без выявленного первичного очага (РБПО).

[00162] Подразумевается, что все раки/опухоли/карциномы, упомянутые выше, которые характеризуются определенным расположением/происхождением в организме, включают как первичные опухоли, таки и возникшие из них метастатические опухоли.

[00163] Все раки/опухоли/карциномы, упомянутые выше, можно дополнительно различать по их гистопатологической классификации:

[00164] эпителиальные раки, например, плоскоклеточная карцинома (ПКК) (карцинома in situ, поверхностно инвазивная, веррукозная карцинома, псевдосаркома, анапластическая, переходно-клеточная, лимфоэпителиальная), аденокарцинома (АК) (хорошо дифференцированная, муцинозная, папиллярная, плейоморфная гигантоклеточная, протоковая, мелкоклеточная, перстневидно-клеточная, веретеноклеточная, светлоклеточная, овсяноклеточная, коллоидная, железисто-плоскоклеточная, мукоэпидермоидная, аденокистозная), муцинозная цистаденокарцинома, ацинарно-клеточная карцинома, крупноклеточная карцинома, мелкоклеточная карцинома, нейроэндокринные опухоли (мелкоклеточная карцинома, параганглиома, карциноид); онкоцитарная карцинома; и

[00165] неэпителиальные и мезенхимальные раки, например, саркомы (фибросаркома, хондросаркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, гемангиосаркома, гигантоклеточная саркома, лимфосаркома, фиброзная гистиоцитома, липосаркома, ангиосаркома, лимфангиосаркома, нейрофибросаркома), лимфома, меланома, герминогенные опухоли, гематологические новообразования, смешанные и недифференцированные карциномы.

[00166] Соединения по настоящему изобретению можно применять в терапевтических схемах в контексте лечения первой линии, второй линии или любой другой последующей линии.

[00167] Соединения по изобретению можно применять для предотвращения, краткосрочного или долгосрочного лечения вышеупомянутых заболеваний, необязательно также в комбинации с лучевой терапией, и/или хирургическим вмешательством, и/или другими соединениями.

[00168] Конечно, вышесказанное также включает применение соединений по настоящему изобретению в различных способах лечения вышеуказанных заболеваний путем введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективной дозы, а также применение этих соединений для производства лекарственных средств для лечения таких заболеваний, а также фармацевтических композиций, содержащих такие соединения по изобретению, а также изготовления и/или производства лекарственных средств, содержащих такие соединения по изобретению, и т. п.

Дополнительные способы применения описанных соединений

[00169] Один аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования SOS1 у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту ингибитора SOS1 по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или изомера.

[00170] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, которое обусловлено или характеризуется модификацией взаимодействия SOS1 и белка семейства RAS и/или RAC1, у нуждающегося в этом субъекта. Этот способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с модуляцией SOS1, эффективного количества соединения любой описанной в данном документе формулы или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, изомера, пролекарства или таутомера.

[00171] В определенных вариантах осуществления предложен способ ингибирования взаимодействия SOS1 и белка семейства RAS в клетке или ингибирования взаимодействия SOS1 и RAC1 в клетке, включающий введение в клетку соединения любой описанной в данном документе формулы или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или изомера и фармацевтически приемлемого носителя.

[00172] В определенных вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения любой описанной в данном документе формулы или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или изомера.

[00173] В определенных вариантах осуществления заболевание может представлять собой, но не ограничивается этим, рак. В определенных вариантах осуществления заболевание или рак выбраны из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака легкого, колоректального рака, холангиокарциномы, множественной миеломы, меланомы, рака матки, рака эндометрия, рака щитовидной железы, острого миелоидного лейкоза, ЮММЛ (ювенильного миеломоноцитарного лейкоза), острого лимфобластного лейкоза/лимфомы, лимфом, опухолей центральной и периферической нервной системы, эпителиальной и неэпителиальной опухолей и мезенхимальной опухоли, рака мочевого пузыря, рака уротелия, рака желудка, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, рака пищевода, хронического лимфоцитарного лейкоза, гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, глиобластомы, рака почки и сарком. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой колоректальный рак или рак поджелудочной железы.

[00174] В определенных вариантах осуществления заболевание может представлять собой, но не ограничивается этим, рак. В определенных вариантах осуществления заболевание или рак выбраны из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака легкого, колоректального рака, холангиокарциномы,

множественной миеломы, меланомы, рака матки, рака эндометрия, рака щитовидной железы, острого миелоидного лейкоза, рака мочевого пузыря, рака уротелия, рака желудка, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, рака пищевода, хронического лимфоцитарного лейкоза, гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, глиобластомы, рака почки и сарком.

[00175] В определенных вариантах осуществления заболевание может представлять собой, но не ограничивается этим, RASопатию. В определенных вариантах осуществления RASопатия выбрана из группы, состоящей из нейрофиброматоза 1 типа (НФ1), синдрома Нунан (СН), синдрома Нунан с множественным лентигинозом (СНМЛ), синдрома капиллярной мальформации – артериовенозной мальформации (КП-АВМ), синдрома Костелло (СК), кардио-фацио-кожного синдрома (КФК), синдрома Легиуса и наследственного фиброматоза десен.

[00176] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования SOS1. Этот способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения любой описанной в данном документе формулы или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, изомера, пролекарства или таутомера.

[00177] Настоящее изобретение относится к композициям, способным модулировать активность (например, ингибировать) SOS1. Настоящее изобретение также относится к терапевтическому применению таких соединений.

[00178] Описанные соединения можно вводить в эффективных количествах для лечения или предотвращения расстройства и/или предотвращения его развития у субъектов.

[00179] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению любой описанной в данном документе формулы или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении или предотвращении заболевания, обусловленного модификацией взаимодействия SOS1 и белка семейства RAS и/или RAC1. Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению любой описанной в данном документе формулы или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении или предотвращении заболевания, которое характеризуется ингибированием взаимодействия SOS1 с белком семейства RAS или взаимодействия SOS1 с RAC1.

[00180] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению любой описанной в данном документе формулы или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении или предотвращении заболевания, причем лечение или предотвращение осуществляется или характеризуется ингибированием взаимодействия SOS1 и белка семейства RAS или ингибированием взаимодействия SOS1 и RA.

[00181] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению любой описанной в данном документе формулы или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в ингибировании связывания hSOS1 с H-, или N-, или K-RAS, включая их клинически известные мутации, которое ингибирует реакцию нуклеотидного обмена, катализируемую hSOS1, в присутствии концентрации 20 мкМ или меньше, но которое практически неактивно против EGFR-киназы в концентрациях 20 мкМ или меньше, для получения лекарственного средства для

лечения или профилактики гиперпролиферативного расстройства.

[00182] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению любой описанной в данном документе формулы или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для производства лекарственного средства для ингибирования связывания hSOS1, в частности с белком K-RAS G12C или другим мутантом Ras, описанным в данном документе, которое ингибирует реакцию нуклеотидного обмена, катализируемую hSOS1, в присутствии концентрации 20 мкМ или меньше, но которое практически неактивно против EGFR-киназы в концентрациях 20 мкМ или меньше, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики гиперпролиферативного расстройства.

[00183] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения любой описанной в данном документе формулы или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания.

[00184] Введение описанных соединений можно осуществлять любым способом введения для терапевтических агентов. Эти способы включают системное и локальное введение, такие как пероральное, назальное, парентеральное, внутривенное, трансдермальное, подкожное, вагинальное, буккальное, ректальное или местное введение. Аналогично, их также можно вводить внутривенным (как болюсным, так и инфузионным), внутрибрюшинным, подкожным или внутримышечным путем, а все применяемые пути хорошо известны специалистам в области фармацевтики.

[00185] В зависимости от предполагаемого способа введения описанные соединения или фармацевтические композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой дозированной форме, такой как, например, инъекционные препараты, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы для замедленного высвобождения, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или т. п., иногда в единичных дозировках и в соответствии с традиционной фармацевтической практикой.

[00186] Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как a) разбавитель, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированные или частично гидрогенизированные растительные масла или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбьи жиры, такие как ЭПК или ДГК или их сложные эфиры или триглицериды, или смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; b) лубрикант, например, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также для таблеток; c) связующее вещество, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, в случае необходимости; d) разрыхлитель, например, крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль или шипучие смеси; e) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; f) эмульсификатор или диспергирующий агент, такой как Твин 80, лабрасол, ГПМЦ, ДОСС, капроил 909, лабрафак, лабрафил,

пецеол, транскутол, капмул MCM, капмул PG-12, каптекс 355, гелуцир, витамин E TGPS или другой приемлемый эмульсификатор; и/или g) агент, который повышает всасывание соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропил-циклодекстрин, ПЭГ400 и ПЭГ200.

[00187] Жидкие, в частности, инъекционные, композиции можно, например, готовить путем растворения, диспергирования и т. д. Например, описанное соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т. п., чтобы, таким образом, получить инъекционный изотонический раствор или суспензию. Белки, такие как альбумин, хиломикронные частицы или сывороточные белки, можно использовать для солюбилизации описанных соединений.

[00188] Описанные соединения также можно составлять в виде суппозитория, который можно готовить из жирных эмульсий или суспензий; используя полиалкиленгликоль, такой как пропиленгликоль, в качестве носителя.

[00189] Описанные соединения также можно вводить в форме систем доставки на основе липосом, таких как мелкие моноламеллярные везикулы, крупные моноламеллярные везикулы и мультиламеллярные везикулы. Липосомы можно получать из ряда фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах осуществления пленку из липидных компонентов гидратируют водным раствором лекарственного препарата для образования липидного слоя, инкапсулирующего лекарственный препарат, как описано, например, в патенте США № 5262564, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[00190] Описанные соединения также можно доставлять, используя моноклональные антитела в качестве индивидуальных носителей, с которыми сопряжены описанные соединения. Описанные соединения также могут быть сопряжены с растворимыми полимерами в качестве нацеливаемых лекарственных носителей. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпарамид-фенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, описанные соединения также могут быть сопряжены с классом биоразлагаемых полимеров, применяемых для обеспечения контролируемого высвобождения лекарственного препарата, например, полимолочной кислотой, поли-эпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, сложными полиортоэфирами, полиацеталями, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и перекрестно-сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте осуществления описанные соединения не связаны ковалентно с полимером, например, полимером поликарбоновой кислоты или полиакрилатом.

[00191] Парентеральное инъекционное введение в общем случае используют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные препараты можно готовить в традиционных формах, в виде жидких растворов или суспензий или твердых форм, подходящих для растворение в жидкости перед инъекцией.

[00192] Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[00193] Композиции можно готовить в соответствии с традиционными способами смешивания, грануляции или покрытия, соответственно, а представленные фармацевтические композиции могут содержать от около 0,1 % до около 99 %, от около 5 % до около 90 % или от около 1 % до около 20 % описанного соединения по массе или объему.

[00194] Схему дозирования, в которой используется описанное соединение, выбирают в соответствии с различными факторами, включая тип, вид, возраст, массу, пол и патологическое состояние пациента; тяжесть патологического состояния, подлежащего лечению; путь введения; почечную или печеночную функцию пациента; и конкретное применяемое описанное соединение. Врач или ветеринар, являющийся специалистом в данной области техники, может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного препарата, необходимое для предотвращения, противодействия или сдерживания прогрессирования патологического состояния.

[00195] Эффективное дозированное количество описанных соединений, используемое для достижения указанных эффектов, находится в диапазоне от около 0,5 мг до около 5000 мг описанного соединения, необходимого для лечения патологического состояния. Композиции для *in vivo* или *in vitro* применения могут содержать около 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг описанного соединения или количество, находящееся в диапазоне от одного количества до другого количества в перечне доз. В одном варианте осуществления композиции представлены в форме таблеток, которые можно подсчитать.

Комбинированная терапия

[00196] Способы по изобретению могут включать применение соединения по изобретению отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными видами терапии (например, нелекарственными видами лечения или терапевтическими агентами). Комбинированная терапия может, например, объединять два вида терапии или может объединять три вида терапии (например, тройная терапия или три терапевтических агента) или более. Дозировки одного или более дополнительных видов терапии (например, нелекарственных видов лечения или терапевтических агентов) могут быть снижены по сравнению со стандартными дозировками при отдельном применении. Например, дозы можно определять эмпирически из лекарственных комбинаций и пермутаций или можно выводить с помощью изобологграфического анализа (например, Black et al., *Neurology* 65:S3-S6 (2005)).

[00197] Соединение по настоящему изобретению можно вводить до, после или одновременно с одним или более такими дополнительными видами терапии. В комбинации дозировки соединения по изобретению и дозировки одного или более дополнительных видов терапии (например, нелекарственного лечения или терапевтического агента) могут обеспечивать терапевтический эффект (например, синергетический или аддитивный терапевтический эффект). Соединение по настоящему изобретению и дополнительный вид терапии, такой как противораковый агент, можно вводить вместе, например в одной фармацевтической композиции, или отдельно, и при раздельном введении оно может происходить одновременно или последовательно. Такое последовательное введение может происходить с небольшим или большим разнесением во времени.

[00198] В некоторых вариантах осуществления дополнительный вид терапии представляет собой введение агентов, ограничивающих побочные эффекты (например, агентов, предназначенных для снижения

частоты или тяжести побочных эффектов лечения). Например, в некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению также можно использовать в комбинации с терапевтическим агентом для лечения тошноты. Примеры агентов, которые можно использовать для лечения тошноты, включают: дронабинол, гранисетрон, метоклопрамид, ондансетрон и прохлорпемазин или их фармацевтически приемлемые соли.

[00199] В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных видов терапии включают нелекарственное лечение (например, хирургическое вмешательство или лучевую терапию). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных видов терапии включают терапевтический агент (например, соединение или биологический препарат, которые представляют собой антиангиогенный агент, ингибитор передачи сигналов, антипролиферативный агент, ингибитор гликолиза или ингибитор аутофагии). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных видов терапии включают нелекарственное лечение (например, хирургическое вмешательство или лучевую терапию) и терапевтический агент (например, соединение или биологический препарат, которые представляют собой антиангиогенный агент, ингибитор передачи сигналов, антипролиферативный агент, ингибитор гликолиза или ингибитор аутофагии). В других вариантах осуществления один или более дополнительных видов терапии включают два терапевтических агента. В других вариантах осуществления один или более дополнительных видов терапии включают три терапевтических агента. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных видов терапии включают четыре или более терапевтических агентов.

Нелекарственные виды терапии

[00200] Примеры нелекарственного лечения включают, но не ограничиваются этим, лучевую терапию, криотерапию, гипертермию, хирургическое вмешательство (например, хирургическое удаление опухолевой ткани) и адоптивный перенос Т-клеток (АСТ).

[00201] В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно использовать в качестве адъювантной терапии после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно использовать в качестве неоадъювантной терапии перед хирургическим вмешательством.

[00202] Лучевую терапию можно использовать для ингибирования аномального клеточного роста или лечения гиперпролиферативного расстройства, такого как рак, у субъекта (например, млекопитающего (например, человека)). Технологии применения лучевой терапии известны в данной области техники. Лучевую терапию можно применять с помощью одного из нескольких способов или комбинации способов, включая, без ограничения, наружную дистанционную терапию, внутреннюю лучевую терапию, излучение из имплантата, стереотаксическую радиохирургию, системную лучевую терапию, радиотерапию и перманентную или временную интерстициальную брахитерапию. В контексте данного документа термин «брахитерапия» относится к лучевой терапии, обеспечиваемой пространственно ограниченным радиоактивным материалом, введенным в организм в месте или вблизи опухоли или другого участка пролиферативной патологической ткани. Подразумевается, что этот термин включает, без ограничения, радиоактивные изотопы (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивные изотопы Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве изменяющего клетки вещества по настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве

неограничивающего примера, источник излучения может представлять собой радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве твердого источника, или другие радионуклиды, которые испускают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другое терапевтическое излучение. Радиоактивный материал, также может представлять собой жидкость, состоящую из любого раствора радионуклида(ов), например, раствора I-125 или I-131, или же радиоактивная жидкость может быть получена с помощью суспензии подходящей жидкости, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198 или Y-90. Кроме того, радионуклиды могут быть представлены в виде геля или радиоактивных микросфер.

[00203] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут делать аномальные клетки более восприимчивыми к лечению с помощью излучения в целях уничтожения или ингибирования роста таких клеток. Соответственно, изобретение дополнительно относится к способу сенсибилизации аномальных клеток млекопитающего в отношении лечения с помощью излучения, который включает введение млекопитающему количества соединения по настоящему изобретению, эффективного для сенсибилизации аномальных клеток в отношении лечения с помощью излучения. Количество соединения в этом способе можно определить в соответствии со способами определения эффективных количеств таких соединений, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно использовать в качестве адъювантной терапии после лучевой терапии или неоадъювантной терапии перед лучевой терапией.

[00204] В некоторых вариантах осуществления нелекарственное лечение представляет собой адоптивный перенос Т-клеток (АСТ). В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой активированную Т-клетку. Т-клетка может быть модифицирована для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR). CAR-модифицированные Т-клетки (CAR-T) можно получать любым способом, известным в данной области техники. Например, CAR-Т-клетки можно создавать путем внесения подходящего экспрессионного вектора, кодирующего CAR, в Т-клетку. Перед размножением и генетической модификацией Т-клеток источник Т-клеток получают от субъекта. Т-клетки можно получать из ряда источников, включая мононуклеарные клетки периферической крови, костный мозг, ткань лимфатических узлов, пуповинную кровь, ткань вилочковой железы, ткань из места инфекции, асциты, плевральный выпот, ткань селезенки и опухоли. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения можно использовать любое количество линий Т-клеток, доступных в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой аутологичную Т-клетку. Как до, так и после генетической модификации Т-клеток для экспрессии необходимого белка (например, CAR), Т-клетки можно активировать и размножать, в общем случае используя методы описанные, например, в патентах США 6352694; 6534055; 6905680; 6692964; 5858358; 6887466; 6905681; 7144575; 7067318; 7172869; 7232566; 7175843; 7572631; 5883223; 6905874; 6797514; и 6867041.

Терапевтические агенты

[00205] Терапевтический агент может представлять собой соединение, используемое в лечении рака и симптомов, связанных с ним.

[00206] Например, терапевтический агент может представлять собой стероид. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных видов терапии включают стероид. Подходящие стероиды могут включать, но не ограничиваются эти: 21-ацетоксипрегненолон, алклометазон,

альгестон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, эноксолон, флуазакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолид, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флуокортин бутил, флуокортолон, фторметолон, флуперолона ацетат, флупреднидена ацетат, флупреднизолон, флурандренолид, флутиказона пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазола пропионат, галометазон, гидрокортизон, лотепреднола этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазона фуроат, параметазон, предникарбат, преднизолон, преднизолона 25-диэтиламиноацетат, преднизолона натрия фосфат, преднизон, преднивал, преднилиден, римексолон, тиксокортол, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, триамцинолона бенетонид и триамцинолона гексацетонид и их соли или производные.

[00207] Дополнительные примеры терапевтических агентов, которые можно использовать в комбинации с соединением по настоящему изобретению, включают соединения, описанные в следующих патентах: патенты США №№ 6258812, 6630500, 6515004, 6713485, 5521184, 5770599, 5747498, 5990141, 6235764 и 8623885, и заявки на международный патент WO01/37820, WO01/32651, WO02/68406, WO02/66470, WO02/55501, WO04/05279, WO04/07481, WO04/07458, WO04/09784, WO02/59110, WO99/45009, WO00/59509, WO99/61422, WO00/12089 и WO00/02871.

[00208] Терапевтический агент может представлять собой биологический препарат (например, цитокин (например, интерферон или интерлейкин, такой как IL-2)), используемый при лечении рака или связанных с ним симптомов. В некоторых вариантах осуществления биологический препарат представляет собой биологический препарат на основе иммуноглобулина, например, моноклональное антитело (например, гуманизированное антитело, полностью человеческое антитело, Fc-слитый белок или его функциональный фрагмент), которое агонизирует мишень для стимуляции противоракового ответа или антагонизирует антиген, важный для рака. Также включены конъюгаты антитело – лекарственный препарат.

[00209] Терапевтический агент может представлять собой ингибитор контрольных точек. В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибирующее антитело (например, моноспецифическое антитело, такое как моноклональное антитело). Антитело может быть, например, гуманизированным или полностью человеческим. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой слитый белок, например слитый с Fc-рецептором белок. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агент, такой как антитело, который взаимодействует с белком контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агент, такой как антитело, который взаимодействует с лигандом белка контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек является ингибитором (например, ингибирующим антителом или низкомолекулярным ингибитором) CTLA-4 (например, анти-CTLA-4 антитело или слитый белок). В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек является ингибитором или антагонистом (например, ингибирующим антителом или низкомолекулярным ингибитором) PD-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек является ингибитором или антагонистом (например, ингибирующим антителом или низкомолекулярным ингибитором) PDL-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек является ингибитором или антагонистом (например, ингибирующим антителом, или Fc-слитым белком, или низкомолекулярным ингибитором) PDL-2 (например, слитым белком PDL-2/Ig). В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек является ингибитором или антагонистом (например,

ингибирующим антителом или низкомолекулярным ингибитором) B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лигандов семейства B-7 или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой пембролизумаб, ниволумаб, PDR001 (NVS), REGN2810 (Sanofi/Regeneron), антитело к PD-L1, такое как, например, авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб, пидилизумаб, JNJ-63723283 (JNJ), BGB-A317 (BeiGene & Celgene), или ингибитор контрольных точек, описанный в Preusser, M. et al. (2015) Nat. Rev. Neurol., включая, без ограничения, ипилимумаб, тремелимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, AMP224, AMP514/ MEDI0680, BMS936559, MEDI4736, MPDL3280A, MSB0010718C, BMS986016, IMP321, лирилумаб, IPH2101, 1-7F9 и KW-6002.

[00210] Терапевтический агент может представлять собой агент, который лечит рак или связанные с ним симптомы (например, цитотоксический агент, непептидные малые молекулы или другое соединение, применимое для лечения рака или связанных с ним симптомов, что в целом называется «противораковым агентом»). Противораковые агенты могут представлять собой, например, химиотерапевтические вещества или агенты для таргетной терапии.

[00211] Противораковые агенты включают ингибиторы митоза, интеркалирующие антибиотики, ингибиторы факторов роста, ингибиторы клеточного цикла, ферменты, ингибиторы топоизомеразы, модификаторы биологического ответа, алкилирующие агенты, антиметаболиты, аналоги фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и родственные ингибиторы, алкалоиды барвинка, эпиподофиллотоксины, антибиотики, L-аспарагиназу, ингибиторы топоизомеразы, интерфероны, координационные комплексы платины, антрацендион-замещенную мочевину, производные метилгидразина, адренокортикальный супрессант, адренокортикостероиды, прогестины, эстрогены, антиэстрогены, андрогены, антиандрогены и аналог гонадотропин-высвобождающего гормона. Дополнительные противораковые агенты включают лейковорин (LV), иринотекан, оксалиплатин, капецитабин, паклитаксел и доксетаксел. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных видов терапии включают два или более противораковых агентов. Два или более противораковых агентов можно использовать в коктейле для введения в комбинации или вводить отдельно. Подходящие схемы дозирования комбинированных противораковых агентов известны в данной области техники и описаны, например, в Saltz et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18:233a (1999) и Douillard et al., *Lancet* 355(9209):1041-1047 (2000).

[00212] Другие неограничивающие примеры противораковых агентов включают Гливек® (иматиниба мезилат); Кипролис® (карфилзомиб); Велкейд® (бортезомиб); Касодекс (бикалутамид); Ирессу® (гефитиниб); алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилоломеламин; ацетогенины (в частности буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкратистатин; саркодиктиин A; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид мехлоретаминоксида, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как

ендииновые антибиотики (например, калихеамицин, в частности калихеамицина гаммалл и калихеамицина омегалл (смотрите, например, *Agnew, Chem. Intl. Ed Engl.* 33:183-186 (1994)); динемицин, такой как динемицин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; хромофор на основе неокарциностатина и родственные хромофоры на основе хромопротеина и ендииновых антибиотиков, аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, адриамицин (доксорубицин), морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин, дезоксидоксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, келамицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, птероптерин, триметрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолона пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоглютетимид, митотан, трилостан; восполнители фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминолевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эльфорнитин; эллиптиния ацетат; эпотилон, такой как эпотилон В; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидамин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2"- трихлортриэтиламин; трихотецены, такие как токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангуидин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ara-C»); циклофосфамид; тиотепу; таксоиды, например таксол® (паклитаксел), абраксан® (не содержащий кремофоры, состав альбумин-сконструированных наночастиц паклитаксела) и таксотер® (доксетаксел); хлорамбуцил; тамоксифен (Нолвадекс™); ралоксифен; ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы; 4-гидрокситамоксифен; триоксифен; кеоксифен; LY 117018; онапристон; торемифен (Фарестон®); флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид, гозерелин; хлорамбуцил; гемцитабин Гемзар®; 6-тиогуанин; меркаптопурин; координационные комплексы платины, такие как цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин; винбластин; платину; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; Навелбин® (винорелбин); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; ибандронат; иринотекан (например, CPT-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (ДМФО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; эсперамицины; капецитабин (например, Кселода®); и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленного.

[00213] Дополнительные неограничивающие примеры противораковых агентов включают трастузумаб (Герцептин®), бевацизумаб (Авастин®), цетуксимаб (Эрбитукс®), ритуксимаб (Ритуксан®), Таксол®, Аримидекс®, ABVD, авицин, абаговомаб, акридина карбоксамид, адекатумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, альфарадин, алвоцидиб, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, амонафид, антрацендион, анти-CD22 иммунотоксины, антинеопластические агенты (например, антинеопластические агенты, не специфические в отношении клеточного цикла, и другие описанные в данном

документе антинеопластические агенты), противоопухолевые травы, апазиквон, атипримод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостатин, бутионина сульфоксимин, CBV (химиотерапия), каликулин, дихлоруксусную кислоту, дискодермолид, эльзамитруцин, эноцитабин, эрибулин, экзатекан, экзисулинд, ферругинол, фородезин, фосфестрол, схему химиотерапии ICE, IT-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, ирофулвен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, папайю, пиксантрон, ингибиторы протеасом, ребеккамицин, резиквимод, рубитекан, SN-38, салиноспорамид A, сапацитабин, Стэнфорд V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тезетаксел, триплатины тетранитрат, трис(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлунин, ZD6126 и зосуквидар.

[00214] Дополнительные неограничивающие примеры противораковых агентов включают натуральные продукты, такие как алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин и винорелбин), эпидиподофиллотоксины (например, этопозид и тенипозид), антибиотики (например, дактиномицин (актиномицин D), даунорубицин доксорубицин и идарубицин), антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин), митомицин, ферменты (например, L-аспарагиназу, которая системно метаболизирует L-аспаргин и удаляет клетки, которые не обладают способностью синтезировать собственный аспарагин), антитромбоцитарные агенты, антипролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, такие как азотные иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид и аналоги, мелфалан, хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (например, гексаметилмеламин и тиотепу), ингибиторы CDK (например, ингибитор CDK 4/6, такой как рибоциклиб, абемациклиб или палбоциклиб), селициклиб, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, динациклиб, P27-00, AT-7519, RGB286638 и SCH727965), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин (BCNU) и аналоги, и стрептозоцин), тразены-дакарбазин (DTIC), антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты, аналоги пиримидина (например, фторурацил, флоксуридин и цитарабин), аналоги пурина и родственные ингибиторы (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордезоксиаденозин), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, эксеместан и летрозол) и координационные комплексы платины (например, цисплатин, карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевину, митотан, аминоглютетимид, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) (например, трихостатин, бутират натрия, апицидин, субероиланилид гидроксамовую кислоту, вориностат, LBH 589, ромидепсин, ACY-1215 и панобиностат), ингибиторы mTOR (например, вистусертиб, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус и сиролимус), ингибиторы KSP(Eg5) (например, Array 520), ДНК-связывающие агенты (например, Залипсис®), ингибиторы PI3K, такие как ингибитор PI3K дельта (например, GS-1101 и TGR-1202), ингибитор PI3K дельта и гамма (например, CAL-130), копанлисиб, алпелисиб и иделалисиб; мультикиназный ингибитор (например, TG02 и сорафениб), гормоны (например, эстроген) и агонисты гормонов, такие как агонисты гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (LHRH) (например, гозерелин, лейпролид и трипторелин), BAFF-нейтрализующее антитело (например, LY2127399), ингибиторы IKK, ингибиторы p38MAPK, анти-IL-6 (например, CNT0328), ингибиторы теломераз (например, GRN 163L), ингибиторы аврора-киназы (например, MLN8237), моноклональные антитела клеточной поверхности (например, анти-CD38 (HUMAX-CD38), анти-CSl (например, элотузумаб), ингибиторы HSP90 (например, 17 AAG и KOS 953), ингибиторы P13K/Akt (например, перифосин), ингибиторы Akt (например, GSK-2141795), ингибиторы PKC (например, энзастаурин), FTI (например, Зарнестра™), анти-CD138 (например, BT062), Torcl/2-специфические

ингибиторы киназ (например, INK128), агенты, нацеленные на ER/UPR (например, MKC-3946), ингибиторы cFMS (например, ARRY-382), ингибиторы JAK1/2 (например, CYT387), ингибиторы PARP (например, олапариб и велипариб (ABT-888)) и антагонисты BCL-2.

[00215] В некоторых вариантах осуществления противораковый агент выбран из мехлорэтамина, камптотецина, ифосфамида, тамоксифена, ралоксифена, гемцитабина, Навелбина®, сорафениба или любого аналога или производного варианта вышеперечисленного.

[00216] В некоторых вариантах осуществления противораковый агент представляет собой ингибитор ALK. Неограничивающие примеры ингибиторов ALK включают церитиниб, TAE-684 (NVP-TAE694), PF02341066 (кризотиниб или 1066), алектиниб; бригатиниб; энтректиниб; энсартиниб (X-396); лорлатиниб; ASP3026; CEP-37440; 4SC-203; TL-398; PLB1003; TSR-011; CT-707; TPX-0005 и AP26113. Дополнительные примеры ингибиторов ALK-киназы описаны в примерах 3–39 WO05016894.

[00217] В некоторых вариантах осуществления противораковый агент представляет собой ингибитор элемента после рецепторной тирозинкиназы (RTK)/рецептора фактора роста (например, ингибитор SHP2 (например, SHP099, TNO155, RMC-4550, RMC-4630, JAB-3068, RLY-1971), ингибитор другого SOS1 (например, BI-1701963), ингибитор Raf, ингибитор MEK, ингибитор ERK, ингибитор PI3K, ингибитор PTEN, ингибитор AKT или ингибитор mTOR (например, ингибитор mTORC1 или ингибитор mTORC2). В некоторых вариантах осуществления противораковый агент представляет собой JAB-3312. В некоторых вариантах осуществления противораковый агент представляет собой ингибитор Ras (например, AMG 510, MRTX1257, LY349946, MRTX849, ARS-3248 (JNJ-74699157), MRTX1133 или ARS-1620) или вакцину Ras, или другую терапевтическую модальность, разработанную, чтобы прямым или косвенным образом снижать онкогенную активность Ras.

[00218] В некоторых вариантах осуществления белок Ras представляет собой белок дикого типа. Соответственно, в некоторых вариантах реализация соединение по настоящему изобретению применяют в способе лечения пациента, имеющего рак, включающем Ras^{WT} (например, K-Ras^{WT}, H-Ras^{WT} или N-Ras^{WT}). В некоторых вариантах реализации белок Ras представляет собой амплификацию Ras (например, K-Ras^{amp}). Соответственно, в некоторых вариантах реализации соединение по настоящему изобретению применяют в способе лечения пациента, страдающего раком, включающем Ras^{amp} (K-Ras^{amp}, H-Ras^{amp} или N-Ras^{amp}). В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию Ras (Ras^{MUT}). В некоторых вариантах осуществления мутация выбрана из:

(a) следующих мутантов K-Ras: G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L или G13V и их комбинаций;

(b) следующих мутантов H-Ras: Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N или G12R и их комбинаций; и

(c) следующих мутантов N-Ras: Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V или A59T и их комбинаций;

или комбинации любого из вышеперечисленного (например, K-Ras G12C и K-Ras G13C). В некоторых вариантах осуществления рак содержит мутацию Ras, выбранную из группы, состоящей из G12C, G13C,

G12A, G12D, G13D, G12S, G13S, G12V и G13V. В некоторых вариантах реализации рак включает по меньшей мере две мутации Ras, выбранные из группы, состоящей из G12C, G13C, G12A, G12D, G13D, G12S, G13S, G12V и G13V.

[00219] В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию $NF1^{LOF}$. В некоторых вариантах реализации описанных в данном документе способов рак включает Ras^{MUT}, и соединение по настоящему изобретению вводят, например, пациенту, нуждающемуся в этом, в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, например, ингибитором MEK, таким как ингибитор MEK, описанный в данном документе. В некоторых вариантах реализации описанных в данном документе способов рак представляет собой колоректальный рак, и соединение по настоящему изобретению вводят, например, пациенту, нуждающемуся в этом, в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, таким как ингибитор топоизомеразы I (например, иринотекан). В некоторых вариантах реализации описанных в данном документе способов рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, и соединение по настоящему изобретению вводят, например, пациенту, нуждающемуся в этом, в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, например, ингибитором MEK, таким как ингибитор MEK, описанный в настоящем документе (например, траметиниб). В некоторых вариантах реализации описанных в данном документе способов рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого или колоректальный рак, и соединение по настоящему изобретению вводят, например, пациенту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором Ras, таким как Ras ингибитор, описанный в настоящем документе (например, MRTX849, MRTX1133 или AMG-510).

[00220] В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент, который можно комбинировать с соединением по настоящему изобретению, представляет собой ингибитор пути MAP-киназы (MAPK) (или «ингибитор MAPK»). Ингибиторы MAPK включают, но не ограничиваются этим, один или более ингибиторов MAPK, описанных в Cancers (Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758–1784. Например, ингибитор MAPK может быть выбран из одного или более из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LErafAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766 (Roche, описанного в PLoS One. 2014 Nov 25;9(11)); и GSK1120212 (или JTP-74057, описанного в Clin Cancer Res. 2011 Mar 1;17(5):989-1000).

[00221] В некоторых вариантах осуществления противораковый агент является разрушителем или ингибитором сигнальных путей RAS-RAF-ERK, PI3K-AKT-TOR или PI3K-AKT. Ингибитор PI3K/AKT может включать, но не ограничивается этим, один или более ингибиторов PI3K/AKT, описанных в Cancers (Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758–1784. Например, ингибитор PI3K/AKT может быть выбран из одного или более из NVP-BEZ235; BGT226; XL765/SAR245409; SF1126; GDC-0980; PI-103; PF-04691502; PKI-587; GSK2126458.

[00222] В некоторых вариантах осуществления противораковый агент является антагонистом PD-1 или PD-L1.

[00223] В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические агенты включают ингибиторы EGFR, ингибиторы IGF-1R, ингибиторы MEK, ингибиторы PI3K, ингибиторы AKT, ингибиторы TOR, ингибиторы MCL-1, ингибиторы BCL-2, ингибиторы SHP2, ингибиторы протеасом и иммунную терапию.

[00224] Ингибиторы IGF-1R включают линситиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

[00225] Ингибиторы EGFR включают, но не ограничиваются этим, низкомолекулярные антагонисты, ингибиторы-антитела или специфические антисмысловые нуклеотиды или миРНК. Применимые ингибиторы-антитела EGFR включают цетуксимаб (Эрбитукс®), панитумумаб (Вектибикс®), залутумумаб, нимотузумаб и матузумаб. Дополнительные ингибиторы EGFR на основе антител включают анти-EGFR антитело или фрагмент антитела, которые могут частично или полностью блокировать активацию EGFR его природным лигандом. Неограничивающие ингибиторов EGFR на основе антител включают описанные в Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 1993, 67:247-253; Teramoto et al., Cancer 1996, 77:639-645; Goldstein et al., Clin. Cancer Res. 1995, 1:1311-1318; Huang et al., 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40; и Yang et al., Cancer Res.1999, 59:1236-1243. Ингибитор EGFR может представлять собой моноклональное антитело Mab E7.6.3 (Yang, 1999 выше) или Mab C225 (доступ ATCC № HB-8508), или антитело или фрагмент антитела, имеющие их специфичность связывания.

[00226] Низкомолекулярные антагонисты EGFR включают гефитиниб (Ирессa®), эрлотиниб (Тарцева®) и лапатиниб (Тайкерб®). Смотрите, например, Yan et al., Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005, 39(4):565-8; и Paez et al., EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004, 304(5676):1497-500. Дополнительные неограничивающие примеры низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любые из ингибиторов EGFR, описанных в следующих патентных публикациях, и все фармацевтически приемлемые соли таких ингибиторов EGFR: EP 0520722; EP 0566226; WO96/33980; патент США № 5747498,; WO96/30347; EP 0787772; WO97/30034; WO97/30044; WO97/38994; WO97/49688; EP 837063; WO98/02434; WO97/38983; WO95/19774; WO95/19970; WO97/13771; WO98/02437; WO98/02438; WO97/32881; DE 19629652; WO98/33798; WO97/32880; WO97/32880; EP 682027; WO97/02266; WO97/27199; WO98/07726; WO97/34895; WO96/31510; WO98/14449; WO98/14450; WO98/14451; WO95/09847; WO97/19065; WO98/17662; патент США № 5789427; патент США № 5650415; патент США № 5656643; WO99/35146; WO99/35132; WO99/07701; и WO92/20642. Дополнительные неограничивающие примеры низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любые из ингибиторов EGFR, описанных в Traxler et al., Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8(12):1599-1625. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб.

[00227] Ингибиторы MEK включают, но не ограничиваются этим, пимасертиб, селуметиниб, кобиметиниб (Котеллик®), траметиниб (Мекинист®) и биниметиниб (Мектови®). В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK нацелен на мутацию MEK, которая представляет собой мутацию MEK1 класса I, выбранную из D67N; P124L; P124S; и L177V. В некоторых вариантах осуществления мутация MEK представляет собой мутацию MEK1 класса II, выбранную из ΔE51-Q58; ΔF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P; и K57N.

[00228] Ингибиторы PI3K включают, но не ограничиваются этим, вортманнин; аналоги 17-гидроксивортманнина, описанные в WO06/044453; 4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как пиктилисиб или GDC-0941 и описанный в WO09/036082 и WO09/055730); 2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[4,5-c]хинолин-1-ил]фенил]пропионитрил (также известный как BEZ 235 или NVP-BEZ 235 и описанный в WO06/122806); (S)-l-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (описанный в WO08/070740); LY294002 (2-(4-морфолинил)-8-фенил-4H-l-бензопиран-4-он (доступный от Axon Medchem); PI 103 гидрохлорид (3-[4-(4-морфолинилпиридо-[3',2':4,5]фуро[3,2-d]пиримидин-2-ил]фенола гидрохлорид

(доступный от Axon Medchem); PIK 75 (2-метил-5-нитро-2-[(6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метилен]-1-метилгидразин-бензолсульфоновую кислоту, моногидрохлорид) (доступный от Axon Medchem); PIK 90 (N-(7,8-диметокси-2,3-дигидро-имидазо[l,2-c]хиназолин-5-ил)-никотинамид (доступный от Axon Medchem); AS-252424 (5-[l-[5-(4-фтор-2-гидроксифенил)-фуран-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-тиазолидин-2,4-дион (доступный от Axon Medchem); TGX-221 (7-метил-2-(4-морфолинил)-9-[1-(фениламино)этил]-4H-пиридо-[1,2-a]пиримидин-4-он (доступный от Axon Medchem); XL-765; и XL-147. Другие ингибиторы PI3K включают деметоксивиридин, перифозин, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, паломид 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TGI 00-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 и AEZS-136.

[00229] Ингибиторы AKT включают, но не ограничиваются этим, Akt-1-1 (ингибирует Aktl) (Barnett et al., Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408); Akt-1-1,2 (ингибирует Akl и 2) (Barnett et al., Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408); API-59CJ-Ome (например, Jin et al., Br. J. Cancer 2004, 91:1808-12); соединения 1-H-имидазо[4,5-c]пиридинила (например, WO 05/011700); индол-3-карбинол и его производные (например, патент США № 6656963; Sarkar and Li J Nutr. 2004, 134(12 Suppl):3493S-3498S); перифозин (например, препятствует мембранной локализации Akt; Dasmahapatra et al. Clin. Cancer Res. 2004, 10(15):5242-52); аналоги фосфатидилинозитол эфирлипида (например, Gills and Dennis Expert. Opin. Investig. Drugs 2004, 13:787-97); и трицирибин (TCN или API-2, или идентификатор NCI: NSC 154020; Yang et al., Cancer Res. 2004, 64:4394-9).

[00230] Ингибиторы mTOR включают, но не ограничиваются этим, АТФ-конкурентные ингибиторы mTORC1/mTORC2, например, PI-103, PP242, PP30; торин 1; усилители FKBP12; производные 4H-1-бензопиран-4-она; и рапамицин (также известный как сиролимус) и его производные, включая: темсиролимус (Торизел®); эверолимус (Афинитор®; WO94/09010); ридафоролимус (также известный как дефоролимус или AP23573); рапалоги, например, описанные в WO98/02441 и WO01/14387, например, AP23464 и AP23841; 40-(2-гидроксиэтил)рапамицин; 40-[3-гидрокси(гидроксиметил)метилпропаноат]-рапамицин (также известный как CC1779); 40-эпи-(тетразолит)-рапамицин (также называемый ABT578); 32-деоксорапамицин; 16-пентинилокси-32(S)-дигидрорапамицин; производные, описанные в WO05/005434; производные, описанные в патентах США №№ 5258389, 5118677, 5118678, 5100883, 5151413, 5120842 и 5256790, и в WO94/090101, WO92/05179, WO93/111130, WO94/02136, WO94/02485, WO95/14023, WO94/02136, WO95/16691, WO96/41807, WO96/41807 и WO2018204416; и фосфор-содержащие производные рапамицина (например, WO05/016252). В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой бистерический ингибитор (смотрите, например, WO2018204416, WO2019212990 и WO2019212991), такой как RMC-5552.

[00231] Ингибиторы BRAF, которые можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению, включают, например, вемурафениб, дабрафениб и энкорафениб. BRAF может содержать мутацию BRAF класса 3. В некоторых вариантах осуществления мутация BRAF класса 3 выбрана из одной или более следующих аминокислотных замен в человеческом BRAF: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R и A762E.

[00232] Ингибиторы MCL-1 включают, но не ограничиваются этим, AMG-176, MIK665 и S63845. Белок лейкоза из миелоидных клеток 1 (MCL-1) является одним из ключевых антиапоптотических членов семейства белков B-клеточной лимфомы-2 (BCL-2). Сверхэкспрессия MCL-1 была связана с прогрессированием опухоли, а также с резистентностью, не только к традиционной химиотерапии, но также к таргетным терапевтическим препаратам, включая ингибиторы BCL-2, такие как ABT-263.

[00233] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор SHP2. SHP2 представляет собой нерецепторную протеин-тирозинфосфатазу, кодируемую геном PTPN11, которая участвует во многих клеточных функциях, включая пролиферацию, дифференцировку, поддержание клеточного цикла и миграцию. SHP2 имеет два N-концевых домена Src-гомологии 2 (N-SH2 и C-SH2), каталитический домен (PTP) и C-концевой хвост. Два домена SH2 регулируют субклеточную локализацию и функциональную регуляцию SHP2. Эта молекула существует в неактивной, самоингибируемой конформации, стабилизируемой сетью связывания, включающей остатки из обоих доменов N-SH2 и PTP. Стимуляция, например, цитокинами или факторами роста, действующими через рецепторные тирозинкиназы (RTK), приводит к обнажению каталитического сайта, результатом чего является ферментативная активация SHP2.

[00234] SHP2 участвует в сигнализации через пути RAS-митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), JAK-STAT или фосфоинозитол-3-киназы-AKT. Мутации в гене PTPN11 и впоследствии в SHP2 были идентифицированы при нескольких нарушениях развития человека, таких как синдром Нунан и синдром «леопард», а также при раках человека, таких как ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, нейробластома, меланома, острый миелоидный лейкоз и раки молочной железы, легкого и толстой кишки. Некоторые из этих мутаций дестабилизируют самоингибируемую конформацию SHP2 и стимулируют самоактивацию или повышенную обусловленную факторами роста активацию SHP2. Следовательно, SHP2 представляет собой очень привлекательную мишень для разработки новых вариантов терапии для лечения различных заболеваний, включая рак. Было показано, что ингибитор SHP2 (например, RMC-4550 или SHP099) в комбинации с ингибитором пути RAS (например, ингибитором MEK) ингибируют пролиферацию нескольких раковых клеточных линий in vitro (например, рака поджелудочной железы, легкого, яичника и молочной железы). Таким образом, комбинированная терапия, включающая ингибитор SHP2 с ингибитором пути RAS, могла бы стать общей стратегией для предотвращения резистентности опухолей для широкого диапазона злокачественных заболеваний, и может стать основой тройной комбинации ингибиторов с ингибитором SOS1.

[00235] Неограничивающие примеры таких ингибиторов SHP2, известных в данной области техники, включают: Chen *et al. Mol Pharmacol.* 2006, *70*, 562; Sarver *et al.*, *J. Med. Chem.* 2017, 62, 1793; Xie *et al.*, *J. Med. Chem.* 2017, 60, 113734; и Igbe *et al.*, *Oncotarget*, 2017, 8, 113734; и заявки PCT: WO2005094314; WO2007117699; WO2008124815; WO2009049098; WO2009135000; WO2010011666; WO2010121212; WO2011022440; WO2012041524; WO2014113584; WO2014176488; WO2015003094 WO2015107493; WO2015107494; WO2015107495; WO2016191328; WO2016196591; WO2016203404; WO2016203405; WO2016203406; WO2017078499; WO2017079723; WO2017100279; WO2017156397; WO2017210134; WO2017211303; WO2018013597; WO2018057884; WO2018081091; WO2018129402; WO2018130928; WO2018136264; WO2018136265; WO2018160731; WO2018172984; WO2018218133; WO2019051469; WO2019051084; WO2019067843; WO2019152454; WO2019158019; WO2019165073; WO2019167000; WO2019182960; WO2019183364; WO2019183367; WO2019213318; WO2019233810; WO2020022323; WO2020033286; WO2020033828; WO2020061101; WO2020061103; WO2020063760; WO2020072656; WO2020073945; WO2020073949; WO2020081848; US20110281942; US20160030594 и US8637684, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки.

[00236] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 связывается в активном сайте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 представляет собой необратимый ингибитор

смешанного типа. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 связывается в аллостерическом сайте, например, нековалентный аллостерический ингибитор. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 представляет собой ковалентный ингибитор SHP2, такой как ингибитор, нацеленный на остаток цистеина (C333), который находится за пределами активного сайта фосфатазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 представляет собой обратимый ингибитор. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 представляет собой необратимый ингибитор. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 представляет собой SHP099. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 представляет собой TNO155. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 представляет собой RMC-4550. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 представляет собой RCM-4630. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 представляет собой JAB-3068.

[00237] Ингибиторы протеасом включают, но не ограничиваются этим, карфилзомиб (Кипролис®), бортезомиб (Велкейд®)и опрозомиб.

[00238] Иммунная терапия включает, но не ограничивается этим, моноклональные антитела, иммуномодулирующие имиды (IMiD), агонисты GITR, генетически сконструированные Т-клетки (например, CAR-T-клетки), биспецифические антитела (например, BiTE) и анти-PD-1, анти-PDL-1, анти-CTLA4, анти-LAGl и анти-OX40 агенты).

[00239] Иммуномодулирующие агенты (IMiD) представляют собой класс иммуномодулирующих лекарственных препаратов (лекарственных препаратов, которые корректируют иммунные ответы), содержащих имидную группу. Класс IMiD включает талидомид и его аналоги (леналидомид, помалидомид и апремиласт).

[00240] Типовые анти-PD-1 антитела и способы их применения описаны в Goldberg et al., Blood 2007, 110(1):186-192; Thompson et al., Clin. Cancer Res. 2007, 13(6):1757-1761; и WO06/121168 A1), а также описаны в другом месте данного документа.

[00241] Агонисты GITR включают, но не ограничиваются этим, GITR-слитые белки и анти-GITR антитела (например, двухвалентные анти-GITR антитела), такие как GITR-слитый белок, описанный в патенте США № 6111090, патенте США № 8586023, WO2010/003118 и WO2011/090754; или анти-GITR антитело, описанное, например, в патенте США № 7025962, EP 1947183, патенте США № 7812135, патенте США № 8388967, патенте США № 8591886, патенте США № 7618632, EP 1866339 и WO2011/028683, WO2013/039954, WO05/007190, WO07/133822, WO05/055808, WO99/40196, WO01/03720, WO99/20758, WO06/083289, WO05/115451 и WO2011/051726.

[00242] Другим примером терапевтического агента, который можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению, является антиангиогенный агент. Антиангиогенные агенты включают, но не ограничиваются этим, in vitro синтетически полученные химические композиции, антитела, антигенсвязывающие области, радионуклиды и их комбинации и конъюгаты. Антиангиогенный агент может являться агонистом, антагонистом, аллостерическим модулятором, токсином или, в более общем смысле, его действие может заключаться в ингибировании или стимуляции его мишени (например, активации или ингибировании рецептора или фермента) и, следовательно, он может способствовать гибели клетки или останавливать рост клетки. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных видов терапии включают антиангиогенный агент.

[00243] Антиангиогенные агенты могут представлять собой ингибиторы MMP-2 (матричной металлопротеиназы 2), ингибиторы MMP-9 (матричной металлопротеиназы 9) и ингибиторы COX-II (циклооксигеназы 11). Неограничивающие примеры антиангиогенных агентов включают рапамицин, темсиролимус (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры применимых ингибиторов COX-II включают алекоксиб, вальдекоксиб и рофекоксиб. Примеры применимых ингибиторов матричной металлопротеиназы описаны в WO96/33172, WO96/27583, WO98/07697, WO98/03516, WO98/34918, WO98/34915, WO98/33768, WO98/30566, WO90/05719, WO99/52910, WO99/52889, WO99/29667, WO99007675, EP0606046, EP0780386, EP1786785, EP1181017, EP0818442, EP1004578 и US20090012085, и патентах США №№ 5863949 и 5861510. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются те, которые характеризуются слабой активностью ингибирования MMP-1 или ее отсутствием. Более предпочтительными являются те, которые избирательно ингибируют MMP-2 или AMP-9 в сравнении с другими матричными металлопротеиназами (т. е. MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP- 8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторыми конкретными примерами ингибиторов MMP являются AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

[00244] Дополнительные типовые антиангиогенные агенты включают агенты, ингибирующие KDR (рецептор киназного домена) (например, антитела и антигенсвязывающие области, которые специфически связываются с рецептором киназного домена), анти-VEGF агенты (например, антитела или антигенсвязывающие области, которые специфически связывают VEGF, или растворимые рецепторы VEGF, или его лиганд-связывающую область), такие как VEGF-TRAP™, и агенты против рецептора VEGF (например, антитела или антигенсвязывающие области, которые специфически связываются с ним), агенты, ингибирующие EGFR (например, антитела или антигенсвязывающие области, которые специфически связываются с ним), такие как Вектибикс® (панитумумаб), эрлотиниб (Тарцева®), анти-Angl и анти-Ang2 агенты (например, антитела или антигенсвязывающие области, связывающиеся с ними или с их рецепторами, например, Tie2/Tek) и ингибирующие агенты против Tie2-киназы (например, антитела или антигенсвязывающие области, которые специфически связываются с ней). Другие антиангиогенные агенты включают Кампат, IL-8, B-FGF, антагонисты Tek (US2003/0162712; US 6413932), анти-TWEAK агенты (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие области, или антагонисты растворимого рецептора TWEAK; смотрите US 6727225), дизинтегриновый домен ADAM для антагонизации связывания интегрина с его лигандами (US 2002/0042368), специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие области против рецептора eph или против эфрина (патенты США №№ 5981245; 5728813; 5969110; 6596852; 6232447; 6057124 и представители этого патентного семейства) и анти-PDGF-BB антагонисты (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие области), а также антитела или антигенсвязывающие области, специфически связывающиеся с лигандами PDGF-BB, и агенты, ингибирующие PDGFR-киназу (например, антитела или антигенсвязывающие области, которые специфически связываются с ней). Дополнительные антиангиогенные агенты включают: SD-7784 (Pfizer, США); циленгитид (Merck KGaA, Германия, EPO 0770622); пегаптаниб октанатрий (Gilead Sciences, США); Альфастатин (BioActa, Великобритания); M-PGA (Celgene, США, US 5712291); иломастат (Arriva, США, US5892112); эмаксаниб (Pfizer, США, US 5792783); ваталаниб (Новартис, Швейцария); 2-метоксиэстрадиол (EntreMed, США); TLC ELL-12 (Элан, Ирландия); анекортава ацетат (Alcon, США); альфа-D148 Mab (Amgen, США); CEP-7055 (Cefalon, США); анти-Vn Mab (Crucell, Нидерланды), DACantiangiogenic (ConjuChem, Канада); Ангиоцидин (InKine Pharmaceutical, США); KM-2550 (Kyowa Hakko, Япония); SU-0879 (Pfizer,

США); CGP-79787 (Novartis, Швейцария, EP 0970070); технология ARGENT (Ariad, США); ЯИГСР-Стелс (Johnson & Johnson, США); фрагмент фибриногена-Е (BioActa, Великобритания); ингибитор ангиогенеза (Trigen, Великобритания); TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, США); SC-236 (Pfizer, США); ABT-567 (Abbott, США); Метастатин (EntreMed, США); маспин (Sosei, Япония); 2-метоксиэстрадиол (Oncology Sciences Corporation, США); ER-68203-00 (IV AX, США); BeneFin (Lane Labs, США); Tz-93 (Цумура, Япония); TAH-1120 (Такеда, Япония); FR-111142 (Фудзисава, Япония, JP 02233610); тромбоцитарный фактор 4 (RepliGen, США, EP 407122); антагонист фактора роста эндотелия сосудов (Borean, Дания); бевацизумаб (pINN) (Genentech, США); ингибиторы ангиогенеза (SUGEN, США); XL 784 (Exelixis, США); XL 647 (Exelixis, США); MAb, интегрин альфа5бета3, второе поколение (Applied Molecular Evolution, США и MedImmune, США); энзастаурина гидрохлорид (Lilly, США); CEP 7055 (Cephalon, США и Sanofi-Synthelabo, Франция); BC 1 (Генуэзский институт исследований рака, Италия); rBPI 21 и антиангиогенный препарат, производный от BPI (XOMA, США); PI 88 (Progen, Австралия); циленгитид (Merck KGaA, Германия; Мюнхенский технический университет, Германия, клиника Скриппса и исследовательский фонд, США); AVE 8062 (Аджиномото, Япония); AS 1404 (Лаборатория исследования рака, Новая Зеландия); SG 292, (Телиос, США); Эндостатин (Бостонская детская больница, США); ATN 161 (Аттенуон, США); 2-метоксиэстрадиол (Детская больница Бостона, США); ZD 6474 (АстраЗенека, Великобритания); ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, Великобритания); PPI 2458 (Praecis, США); AZD 9935 (АстраЗенека, Великобритания); AZD 2171 (АстраЗенека, Великобритания); ваталаниб (pINN) (Novartis, Швейцария и Schering AG, Германия); ингибиторы пути тканевого фактора (EntreMed, США); пегаптаниб (Pinn), (Gilead Sciences, США); ксанторризол (Университет Йонсей, Южная Корея); вакцина на основе гена VEGF-2 (клиника Скриппса и исследовательский фонд, США); SPV5.2 (Супратек, Канада); SDX 103 (Калифорнийский университет в Сан-Диего, США); PX 478 (ProlX, США); МЕТАСТАТИН (EntreMed, США); тропонин I (Гарвардский университет, США); SU 6668, (SUGEN, США); OXI 4503 (OXiGENE, США); о-гуанидины (Dimensional Pharmaceuticals, США); мотупорамин С (Университет Британской Колумбии, Канада); CDP 791 (Celltech Group, Великобритания); атипримод (pINN) (GlaxoSmithKline, Великобритания); E 7820 (Эйсай, Япония); CYC 381, (Гарвардский университет, США); AE 941 (Этерна, Канада); вакцина ангиогенная (EntreMed, США); ингибитор активатора плазминогена урокиназы (Dendreon, США); оглуфанид (pINN) (Melmotte, США); ингибиторы HIF-lalfa (Xenova, Великобритания); CEP 5214, (Цефалон, США); BAY RES 2622 (Bayer, Германия); Ангиоцидин (InKine, США); A6, (Ангстрем, США); KR 31372, (Корейский научно-исследовательский институт химической технологии, Южная Корея); GW 2286 (ГлаксоСмитКляйн, Великобритания); EHT 0101 (ExonHit, Франция); CP 868596 (Pfizer, США); CP 564959 (OSI, США); CP 547632 (Pfizer, США); 786034 (ГлаксоСмитКляйн, Великобритания); KRN 633, (Kirin Brewery, Япония); система доставки лекарств, внутриглазная, 2-метоксиэстрадиол; anginex (Маастрихтский университет, Нидерланды, и Университет Миннесоты, США); ABT 510 (Abbott, США); AAL 993 (Новартис, Швейцария); VEGI (ProteomTech, США); ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа; SU 11248 (Pfizer, США и SUGEN, США); ABT 518 (Abbott, США); YH16 (Яньтай Жунчан, Китай); S-3APG (Boston Childrens Hospital, США и EntreMed, США); MAb, KDR (ImClone Systems, США); MAb, альфа5 бета (Protein Design, США); ингибитор киназы KDR (Celltech Group, Великобритания и Johnson & Johnson, США); GFB 116 (Университет Южной Флориды, США и Йельский университет, США); CS 706 (Санкё, Япония); пролекарство комбретастатина A4 (Университет штата Аризона, США); хондроитиназа AC (IBEX, Канада); BAY RES 2690 (Bayer, Германия); AGM 1470 (Гарвардский университет, США, Такеда, Япония, и TAP, США); AG 13925 (Агурон, США); тетратиомолибдат (Мичиганский университет, США); GCS 100 (Wayne State University, США) CV 247 (Ivy

Medical, Великобритания); CKD 732 (Чонг Кун Данг, Южная Корея); ирсогладин (Nippon Shinyaku, Япония); RG 13577 (Авентис, Франция); WX 360 (Wilex, Германия); скваламин (Genaera, США); RPI 4610 (Сирна, США); ингибиторы гепараназы (InSight, Израиль); KL 3106 (Колон, Южная Корея); Honokiol (Университет Эмори, США); ZK CDK (Schering AG, Германия); ZK Angio (Schering AG, Германия); ZK 229561 (Novartis, Швейцария и Schering AG, Германия); XMP 300 (XOMA, США); VGA 1102 (Тайсё, Япония); антагонисты VE-кадгерина-2 (ImClone Systems, США); вазостатин (Национальные институты здоровья, США); Flk-1 (ImClone Systems, США); TZ 93 (Цумура, Япония); Тумстатин (больница Бет Исраэль, США); укороченный растворимый FLT 1 (рецептор 1 фактора роста эндотелия сосудов) (Merck & Co, США); лиганды Tie-2 (Regeneron, США); и ингибитор тромбоспондина 1 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, США).

[00245] Дополнительные примеры терапевтических агентов, которые можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению, включают агенты (например, антитела, антигенсвязывающие области или растворимые рецепторы), которые специфически связывают и ингибируют активность факторов роста, такие как антагонисты фактора роста гепатоцитов (HGF, также известного как рассеивающий фактор), и антитела или антигенсвязывающие области, которые специфически связывают его рецептор c-Met.

[00246] Другим примером терапевтического агента, который можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению, является ингибитор аутофагии. Ингибиторы аутофагии включают, но не ограничиваются этим, хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Плаквенил™), бафиломицин A1, 5-амино-4-имидазол карбоксамид-рибозид (AICAR), окадаиковую кислоту, подавляющие аутофагию токсины водорослей, которые ингибируют протеинфосфатазы типа 2A или типа 1, аналоги cAMP и лекарственные препараты, которые повышают уровни cAMP, такие как аденозин, LY204002, N6-меркаптопурин-рибозид и винбластин. Кроме того, также можно использовать миРНК, которая ингибирует экспрессию белков, включая, но не ограничиваясь этим, ATG5 (которые вовлечены в аутофагию). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных видов терапии включают ингибитор аутофагии.

[00247] Другим примером терапевтического агента, который можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению, является антинеопластический агент. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных видов терапии включают антинеопластический агент. Неограничивающие примеры антинеопластических агентов включают ацеманнан, акларубицин, алдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминолевулиновую кислоту, амрубицин, амсакрин, анагрелид, анастрозол, анцер, анцестим, арглабин, триоксид мышьяка, BAM-002 (Novelos), бексаротен, бикалутамид, броксуридин, капецитабин, целмолейкин, цетрореликс, кладрибин, клотримазол, цитарабин окфосфат, DA 3030 (Dong-A), даклизумаб, денилейкин-дифтитокс, деслорелин, дексразоксан, дилазеп, доцетаксел, докозанол, доксеркальциферол, доксифлуридин, доксорубицин, бромокриптин, кармустин, цитарабин, фторурацил, диклофенак HIT, интерферон-альфа, даунорубицин, доксорубицин, третиноин, эдельфозин, эдреколомаб, эфлорнитин, эмитефур, эпирубицин, эпоэтин бета, этопозид фосфат, эксеместан, эксисулинд, фадрозол, филграстим, финастерид, флударабина фосфат, форместан, фотемустин, нитрат галлия, гемцитабин, гемтузумаб озогамицин, комбинацию гимерацил/отерацил/тегафур, гликопин, гозерелин, гептаплатин, хорионический гонадотропин человека, фетальный альфа-фетопротеин человека, ибандроновую кислоту, идарубицин (имиквимод, интерферон-альфа, природный интерферон-альфа, интерферон-альфа-2, интерферон-альфа-2a, интерферон-альфа-2b, интерферон-альфа-Nl, интерферон-альфа-n3, интерферон-альфа-con-1, природный интерферон-альфа, интерферон-бета, интерферон-бета-la, интерферон-бета-lb,

интерферон-гамма, природный интерферон-гамма-la, интерферон-гамма-lb, интерлейкин-1 бета, йобенгуан, иринотекан, ирсогладин, ланреотид, LC 9018 (Yakult), лефлуномид, ленограстим, лентинана сульфат, летрозол, лейкоцитарный интерферон-альфа, лейпрорелин, левамизол + фторурацил, лиарозол, лобаплатин, лонидамин, ловастатин, мазопрокол, меларсопрол, метоклопрамид, мифепристон, милтефозин, миримостим, несовпадающую двухцепочечную РНК, митогуазон, митолактол, митоксантрон, молграмостим, нафарелин, налоксон + пентазоцин, нартограстим, недаплатин, нилутамид, носкапин, новый стимулирующий эритропоэз белок, октреотид NSC 631570, опрелвекин, осатерон, оксалиплатин, паклитаксел, памидроновую кислоту, пэгаспаргазу, пэг-интерферон-альфа-2b, пентозанполисульфат натрия, пентостатин, пицибанил, пирарубицин, кроличье антитимоцитарное поликлональное антитело, полиэтиленгликоль-интерферон-альфа-2a, порфимер натрия, ралоксифен, ралтитрексед, расбуриказу, этидронат рения Re 186, ретинамид RII, ритуксимаб, ромуртид, лексидронам самария (153 Sm), сарграмостим, сизофиран, собузоксан, сонермин, хлорид стронция-89, сурамин, тазонермин, тазаротен, тегафур, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, талидомид, тималфазин, тиреотропин-альфа, топотекан, торемифен, тозитумомаб-йод 131, трастузумаб, треосульфан, третиноин, трилостан, триметрексат, трипторелин, природный фактор некроза опухоли альфа, убенимекс, вакцину от рака мочевого пузыря, вакцину Маруяма, вакцину на основе лизата меланомы, валрубицин, вертепорфин, винорелбин, вирулизин, циностатин стималамер или золендроновую кислоту; абареликс; AE 941 (Aeterna), амбамустин, антисмысловой олигонуклеотид, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), децитабин, дексаминоглутетимид, диазиквон, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), энилурацил, этанидазол, фенретинид, филграстим SD01 (Amgen), фулвестрант, галоцитабин, иммуноген гастрин 17, генную терапию HLA-B7 (Vical), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, гистамина дигидрохлорид, ибритутомаб тиуксетан, иломастат, IM 862 (Cytran), интерлейкин-2, ипроксифен, LDI 200 (Milkhaus), леридистим, линтузумаб, CA 125 MAb (Biomira), противораковое MAb (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 и Fc MAb (Medarex), идиотипическое 105AD7 MAb (CRC Technology), идиотипическое CEA MAb (Trilex), LYM-1-йод 131 MAb (Techni clone), MAb с полиморфным эпителиальным муцином-иттрием 90 (Antisoma), маримастат, меногарил, митумомаб, мотексафин гадолиния, MX 6 (Galderma), неларабин, нолатрексед, белок P 30, пегвисомант, пеметрексед, порфиромицин, приномастат, RL 0903 (Shire), рубитекан, сатраплатин, фенилацетат натрия, спарфозиевую кислоту, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), тетратиомолибдат, талибластин, тромбопоэтин, олова этилэтиопурпурин, тирапазамин, противораковую вакцину (Biomira), вакцину от меланомы (New York University), вакцину от меланомы (Sloan Kettering Institute), вакцину от меланомы на основе онколизата (New York Medical College), вирусную вакцину на основе лизата клеток меланомы (Royal Newcastle Hospital) или валсподар.

[00248] Дополнительные примеры терапевтических агентов, которые можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению, включают ипилимумаб (Ервой®); тремелимумаб; галиксимаб; ниволумаб, также известный как BMS-936558 (Опдиво®); пембролизумаб (Кейтруда®); авелумаб (Бавенцио®); AMP224; BMS-936559; MPDL3280A, также известный как RG7446; MEDI-570; AMG557; MGA271; IMP321; BMS-663513; PF-05082566; CDX-1127; анти-OX40 (Providence Health Services); huMAbOX40L; атацицепт; CP-870893; лукатумумаб; дацетузумаб; муромонаб-CD3; ипилимумаб; MEDI4736 (Imfinzi®); MSB0010718C; AMP 224; адалимумаб (Хумира®); адо-трастузумаб эмтанзин (Кадсила®); афлиберцепт (Эйлеа®); алемтузумаб (Кампат®); базиликсимаб (Симулект®); белимумаб (Бенлиста®); брентуксимаб ведотин (Адцетрис®); канакинумаб (Иларис®); цертолизумаб пэгол (Химзиа®); даклизумаб (Зенапакс®); даратумумаб (Дарзалекс®); деносумаб (Пролиа®); экулизумаб (Солирис®); эфализумаб (Раптива®);

гемтузумаб озогамицин (Милотарг®); голимумаб (Симпони®); ибритутомаб тиуксетан (Зевалин®); инфликсимаб (Ремикейд®); мотавизумаб (Нумакс®); натализумаб (Тизабри®); обинутузумаб (Газива®); офатумумаб (Арцерра®); омализумаб (Ксолар®); паливизумаб (Синагис®); пертузумаб (Перьета®); ранибизумаб (Луцентис®); раксибакумаб (Абтракс®); тоцилизумаб (Актемра®); тозитумомаб; тозитумомаб-i-131; тозитумомаб и тозитумомаб-i-131 (Бексар®); устекинумаб (Стелара®); AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 706; AMG 745; и AMG 951.

[00249] В некоторых вариантах осуществления дополнительное соединение, используемое в комбинированной терапии с соединением по настоящему изобретению, выбрано из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6 (например, абемациклиба, палбоциклиба или рибоциклиба), ингибитора KRAS:GDP G12C (например, AMG 510, MRTX 1257) или ингибитора другого мутантного Ras:GTP, ингибитора KRAS:GTP G12C или ингибитора другого мутантного Ras:GDP, ингибитора MEK (например, рефаметиниба, селуметиниба, траметиниба или кобиметиниба), ингибитора SHP2 (например, TNO155, RMC-4630), ингибитора ERK и ингибитора RTK (например, ингибитора EGFR). В некоторых вариантах реализации ингибитор SOS1 можно использовать в комбинации с ингибитором Ras, ингибитором SHP2 или ингибитором MEK. В некоторых вариантах реализации комбинированная терапия включает ингибитор SOS1, ингибитор RAS и ингибитор MEK.

[00250] В некоторых вариантах осуществления дополнительное соединение, используемое в комбинированной терапии с соединением по настоящему изобретению, выбрано из группы, состоящей из ABT-737, AT-7519, карфилзомиба, кобиметиниба, данусертиба, дазатиниба, доксорубицина, GSK-343, JQ1, MLN-7243, NVP-ADW742, паклитаксела, палбоциклиба и воласертиба. В некоторых вариантах осуществления дополнительное соединение, используемое в комбинированной терапии с соединением по настоящему изобретению, выбрано из группы, состоящей из нератиниба, ацетиниба и реверсина.

[00251] Описанные в данном документе соединения можно использовать в комбинации с описанными в данном документе агентами или другими подходящими агентами, в зависимости от подлежащего лечению патологического состояния. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления одно или более соединений по изобретению можно вводить совместно с другими видами терапии, описанными в данном документе. При применении в комбинированной терапии описанные в данном документе соединения можно вводить со вторым агентом одновременно или раздельно. Введение в комбинации включает одновременное введение двух агентов в одной дозированной форме, одновременное введение отдельных дозированных форм и раздельное введение. Это означает, что описанное в данном документе соединение и любой из описанных в данном документе агентов можно смешивать вместе в одной дозированной форме и вводить одновременно. В альтернативном варианте соединение по изобретению и любой из описанных в данном документе видов терапии можно вводить одновременно, причем оба агента находятся в отдельных составах. В другом альтернативном варианте можно вводить соединение по настоящему изобретению, а за ним — любой из описанных в данном документе видов терапии, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола раздельного введения соединение по изобретению и любой из описанных в данном документе видов терапии вводят с интервалом в несколько минут, или несколько часов, или несколько суток.

[00252] В некоторых вариантах осуществления в комбинированной терапевтической схеме применяют два терапевтических агента, один — соединение по настоящему изобретению, а второй выбран из описанных в данном документе терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления в комбинированной

терапевтической схеме применяют три терапевтических агента, один — соединение по настоящему изобретению, а два выбраны из описанных в данном документе терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления в комбинированной терапевтической схеме применяют четыре или более терапевтических агентов, один — соединение по настоящему изобретению, а три выбраны из описанных в данном документе терапевтических агентов.

[00253] В некоторых вариантах осуществления любых описанных в данном документе способов первый вид терапии (например, соединение по изобретению) и один или более дополнительных видов терапии применяют одновременно или последовательно в любом порядке. Первый терапевтический агент можно вводить немедленно, за 1 час, за 2 часа, за 3 часа, за 4 часа, за 5 часов, за 6 часов, за 7 часов, за 8 часов, за 9 часов, за 10 часов, за 11 часов, за 12 часов, за 13 часов, 14 часов, за часов 16, за 17 часов, за 18 часов, за 19 часов за 20 часов, за 21 час, за 22 часа, за 23 часа, за 24 часа или за 1–7, 1–14, 1–21 или 1–30 суток до или после одного или более дополнительных видов терапии.

[00254] В изобретении также представлены наборы, содержащие (a) фармацевтическую композицию, содержащую агент (например, соединение по изобретению), описанный в данном документе, и (b) вкладыш в упаковку с инструкциями по выполнению любого из описанных в данном документе способов. В некоторых вариантах осуществления набор содержит (a) фармацевтическую композицию, содержащую агент (например, соединение по изобретению), описанный в данном документе, (b) один или более дополнительных видов терапии (например, нелекарственное лечение или терапевтический агент) и (c) вкладыш в упаковку с инструкциями по выполнению любого из описанных в данном документе способов.

[00255] Поскольку один аспект настоящего изобретения предусматривает лечение заболевания или связанных с ним симптомов с помощью комбинации фармацевтически активных соединений, которые можно вводить раздельно, изобретение дополнительно относится к комбинированию отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор может содержать две отдельные фармацевтические композиции: соединение по настоящему изобретению и один или более дополнительных видов терапии. Набор может содержать контейнер для размещения отдельных композиций, такой как разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Дополнительные примеры контейнеров включают шприцы, коробки и пакеты. В некоторых вариантах осуществления набор может содержать инструкции по применению отдельных компонентов. Форма набора является в особенности преимущественной, когда отдельные компоненты предпочтительно вводить в разных дозированных формах (например, пероральной и парентеральной), вводить с разными интервалами между дозированиями, или когда рекомендовано титрование отдельных компонентов комбинации назначившим ее специалистом в области здравоохранения.

[00256] В этом разделе по комбинированной терапии все ссылки на описанные агенты включены посредством ссылки независимо от того, указано это в явном виде или нет.

ПРИМЕРЫ

[00257] Данное изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и примерами синтеза, которые не следует воспринимать как ограничение данного изобретения по объему или сущности конкретными описанными в данном документе процедурами. Следует понимать, что примеры приведены в целях иллюстрации некоторых вариантов осуществления и не подразумевают ограничения объема изобретения. Кроме того, следует понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам

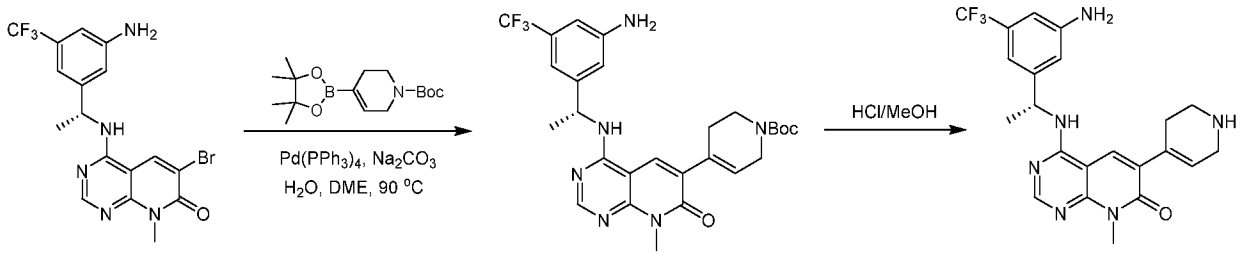
осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистами в данной области техники без отступления от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

[00258] Определения, используемые в следующих примерах и в других местах данного документа:

BOP	(бензотриазол-1-ил)трис(диметиламино)фосфоний
CH_2Cl_2, ДХМ	Метиленхлорид, дихлорметан
ACN, CH_3CN, MeCN	Ацетонитрил
ДАСТ	Диэтиламиносеры трифторид
ДБУ	Диазабициклоундецен
ДХЭ	1,2-дихлорэтан
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
ДИПЭА	N,N-диизопропилэтиламин
ДИПЭА	Диизопропилэтиламин
DMA	Диметилацетамид
ДМАП	4-диметиламинопиридин
ДМЭ	Диметиловый эфир
ДМФА	N,N-димелформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
EDCI	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
EtOAc	Этилацетат
ч	Час
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
H_2O	Вода
HOBt	Гидроксибензотриазол
HCl	Хлористоводородная кислота
K_3PO_4	Фосфат калия (трехосновный)
LHMDS	Бис(триметилсилил)амид лития
mCPBA	мета-Хлорпероксибензойная кислота
MeOH	Метанол
MsCl	Метансульфонилхлорид
МТБЭ	Метил-трет-бутиловый эфир
Na_2SO_4	Сульфат натрия
НБС	N-бромсукцинимид
NIS	N-иодсукцинимид
НМП	N-метилпирролидон
КТ	Комнатная температура
SmI_2	Иодид самария (II)
ТЭА	Триэтиламин
TES	Триэтилсилан
ТФУ	Трифторуксусная кислота

ТГФ	Тетрагидрофуран
TMSCl	Хлортриметилсилан
XPhos	2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

[00259] Пример 1: Синтез (*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-8-метил-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил) пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



[00260] Этап 1.

[00261] К смеси 4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-6-бром-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7 -она (50 мг, 113 мкмоль) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,2 мл), добавляли K_2CO_3 (47 мг, 339 мкмоль), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (38 мг, 124 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), 13 мг, 11 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 ч в атмосфере N_2. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]- 8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (50 мг, выход 81%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{27}H_{32}F_3N_6O_3$: 545,2; полученное 545,2.

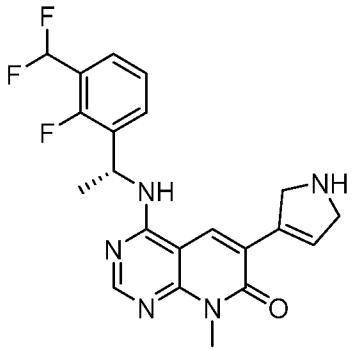
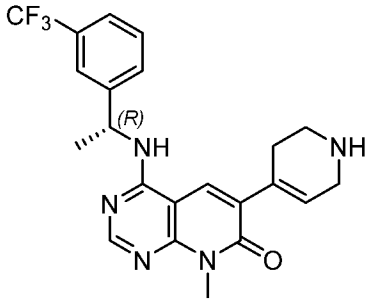
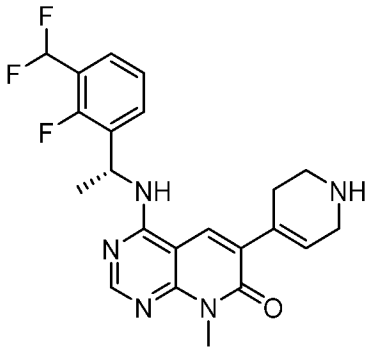
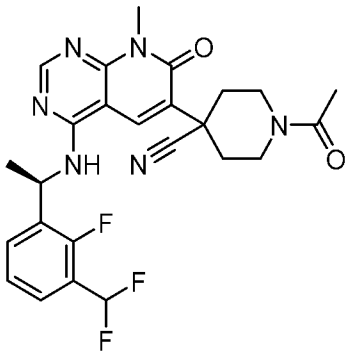
[00262] Этап 2.

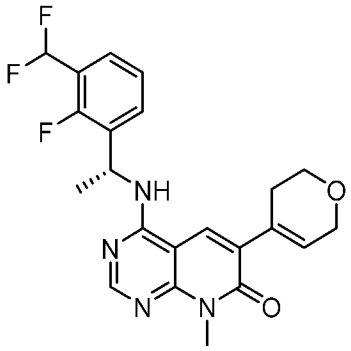
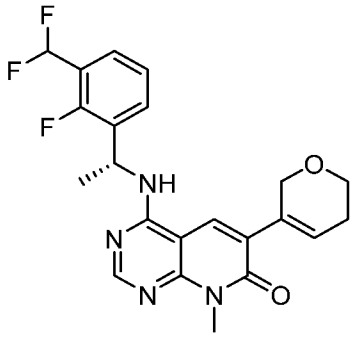
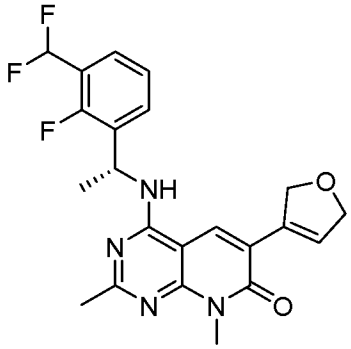
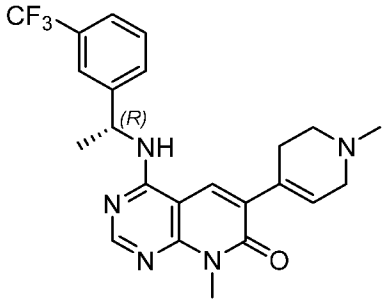
[00263] К смеси *трет*-бутил 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-8-метил-7-оксопиридо[2,3 -d]пиримидин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (50 мг, 92 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли HCl/MeOH (4 M, 23 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-8-метил-6- (1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (38 мг, выход 91%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{24}F_3N_6O$: 445,2; полученное 445,2; ^{1}H ЯМР (400МГц, метанол-d_4) δ = 8,53 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 6,92 (с, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,50 (к, *J*=6,8 Гц, 1H), 3,82 (д, *J*=2,6 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,40 (т, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,81 (с, 2H), 1,60 (д, *J*=7,1 Гц, 3H).

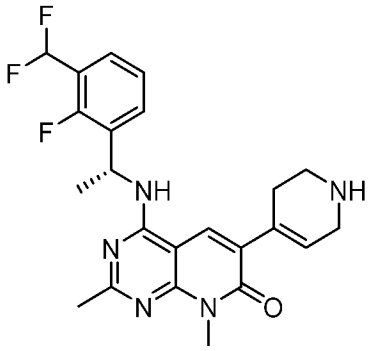
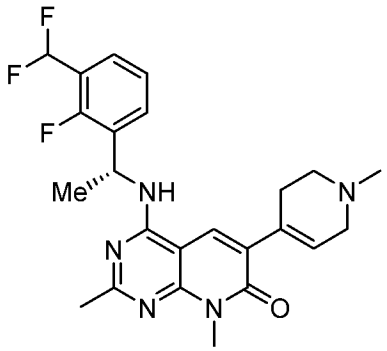
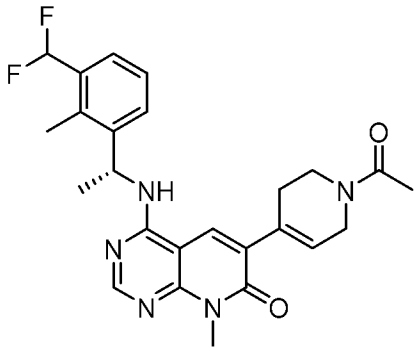
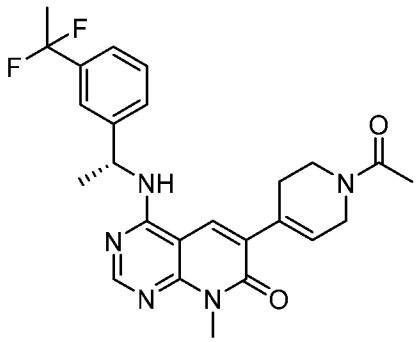
[00264] Следующие примеры 1-1 - 1–33, приведенные в Таблице 1, синтезировали способом, аналогичным Примеру 1.

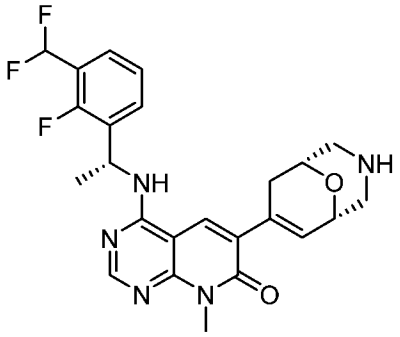
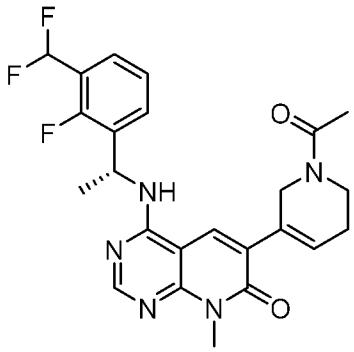
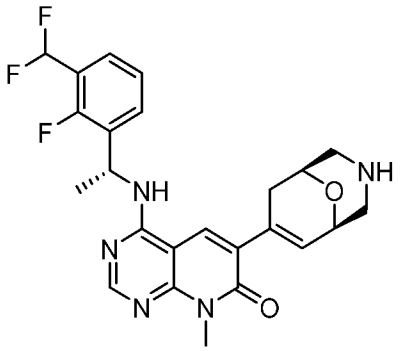
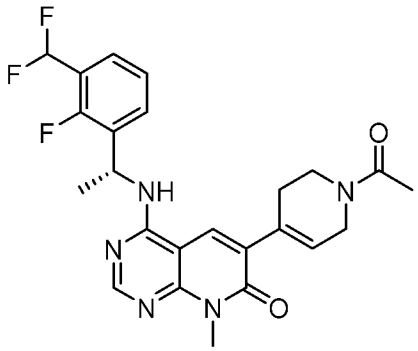
Таблица 1. Примеры 1-1 – 1-33

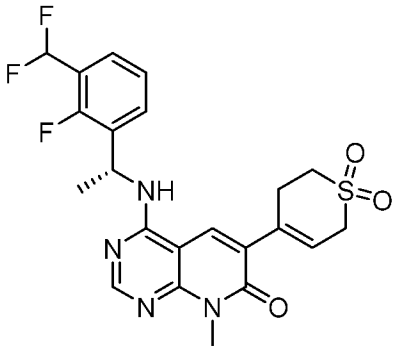
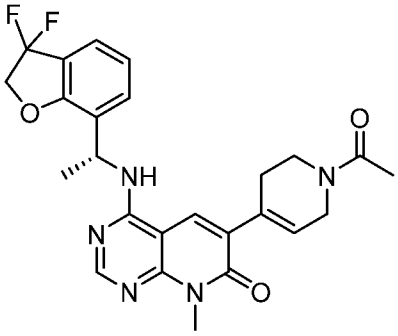
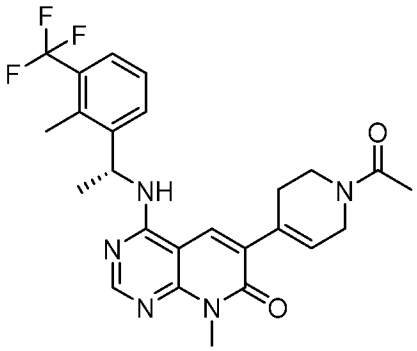
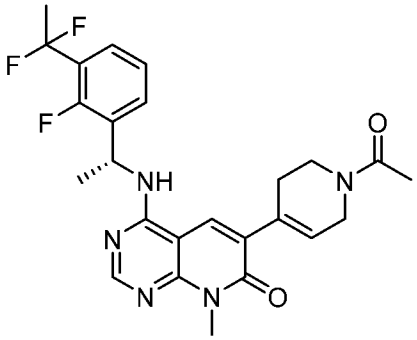
Пример №	Структура	Определенная масса

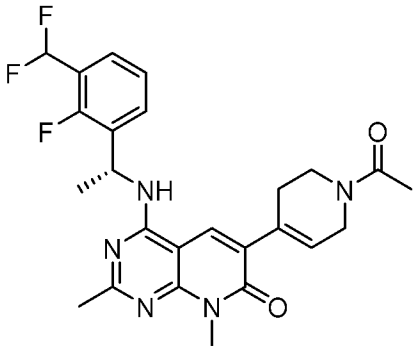
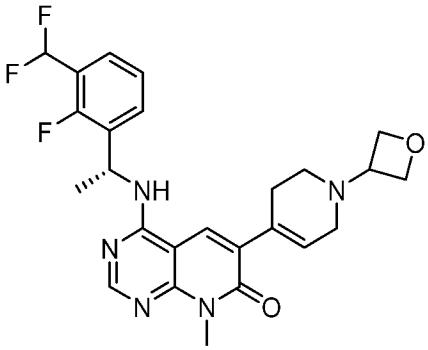
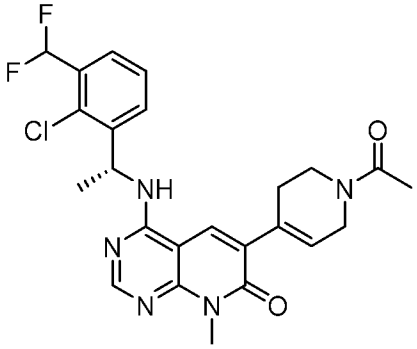
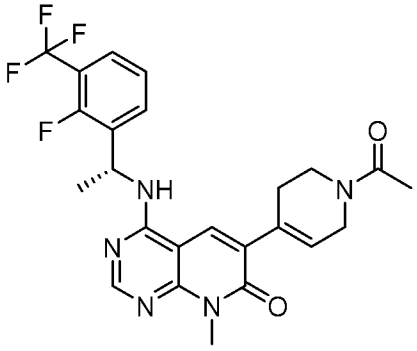
1-1		416,5
1-2		430,2
1-3		430,5
1-4		430,7

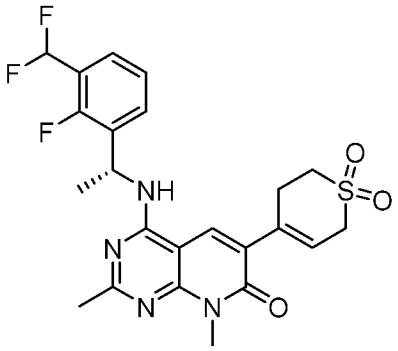
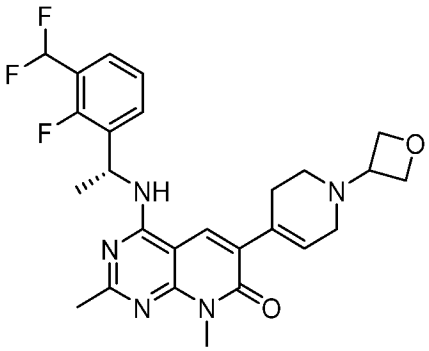
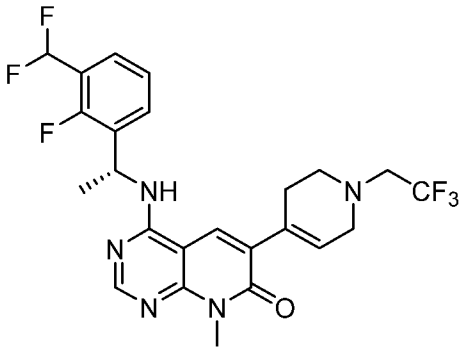
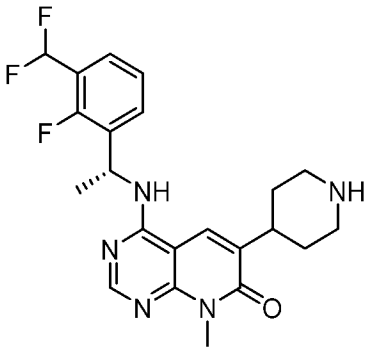
1-5		431,4
1-6		431,5
1-7		431,6
1-8		444,2

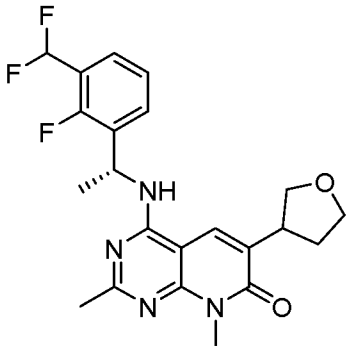
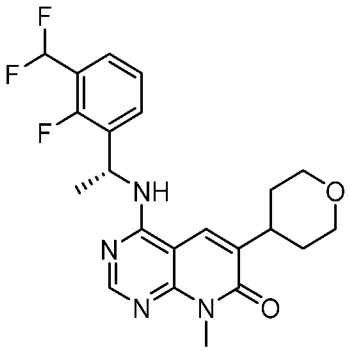
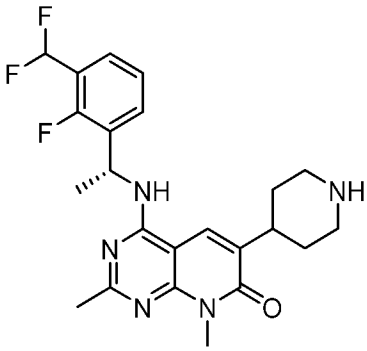
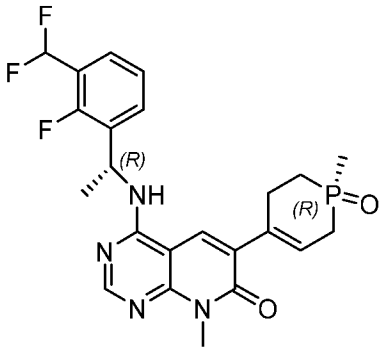
1-9		444,4
1-10		458,2
1-11		468,2
1-12		468,2

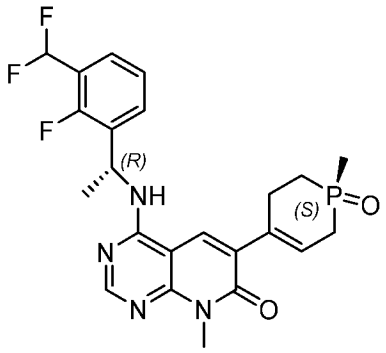
1-13		472,4
1-14		472,5
1-15		472,5
1-16		472,5

1-17		479,0
1-18		482,2
1-19		486,2
1-20		486,3

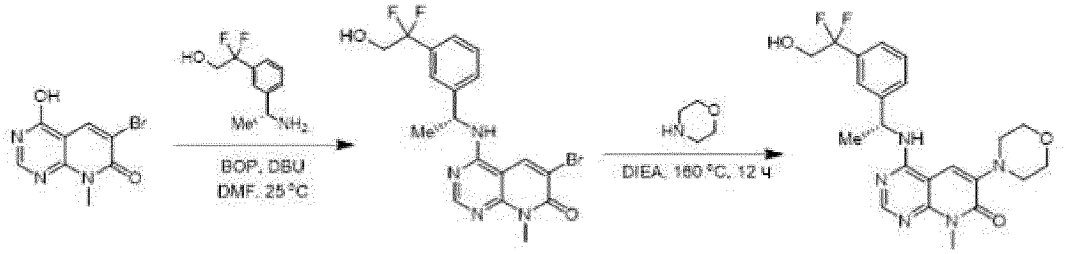
1-21		486,5
1-22		486,5
1-23		488,2
1-24		490,2

1-25		493,5
1-26		500,3
1-27		512,6
1-28		432,4

1-29		433,5
1-30		433,5
1-31		446,7
1-32		477,3

1-33		477,1

[00265] Пример 2: Синтез (*R*)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)этил)амино)-8-метил-6-морфолинопиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



[00266] Этап 1.

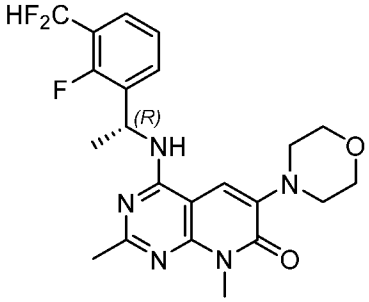
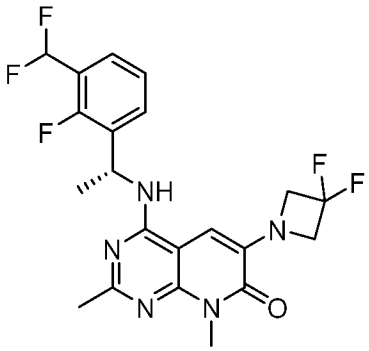
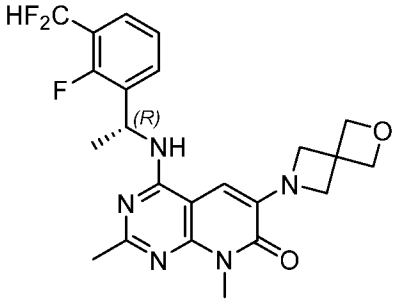
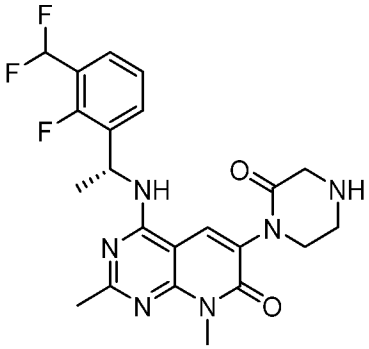
[00267] К раствору 6-бром-4-гидрокси-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (430 мг, 1,68 ммоль) и 2-[3-[(1*R*)-1-аминоэтил]фенил]-2,2-дифторэтанол (507 мг, 2,52 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли BOP (1,11 г, 2,52 ммоль) и DBU (760 мкл, 5,04 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением 6-бром-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-онf (190 мг, выход 26%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{18}H_{17}BrF_2N_4O_2$: 439.1; полученное 439.2.

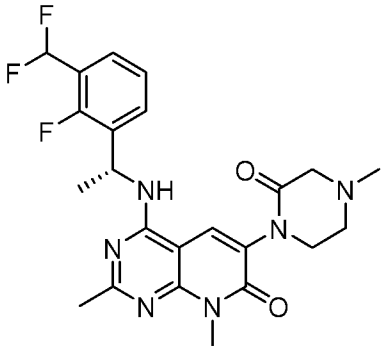
[00268] Этап 2.

[00269] Смесь 6-бром-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-этил)фенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3- d]пиримидин-7-она (200 мг, 455 мкмоль), морфолина (2,89 мл, 33 ммоль) и DIEA (2,86 мл, 16,4 ммоль) перемешивали в атмосфере азота при 160°C в течение 12 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил]этил]амино]-8-метил-6-морфолино-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (16 мг, выход 8%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{22}H_{26}F_2N_5O_3$: 446,2; полученное 446,3; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м. д. 8,25 (с, 1H) 7,59 (с, 1H) 7,54 (д, *J* = 8 Гц, 2H) 7,4 (м, 2H) 5,59 (м, 1H) 3,88 (м, 6H) 3,73 (с, 3H) 3,2 (д, *J* = 2,08Гц, 4H) 1,66 (д, J = 7,09 Гц, 3H).

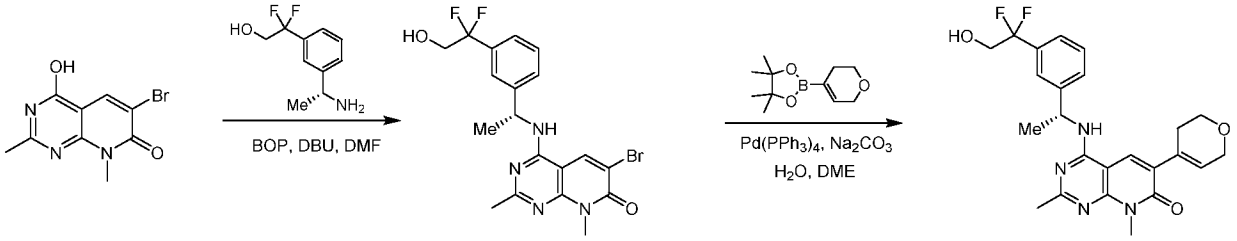
[00270] Следующие примеры 2-1 - 2-5, приведенные в Таблице 2, синтезировали способом, аналогичным Примеру 2.

Таблица 2. Пример 2-1 – 2-5

Пример №	Структура	Определенная масса
2-1		448,0
2-2		454,2
2-3		460,2
2-4		461,0

2-5		475,0

[00271] Пример 3: Синтез (*R*)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)этил)амино)-6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)- она



[00272] Этап 1.

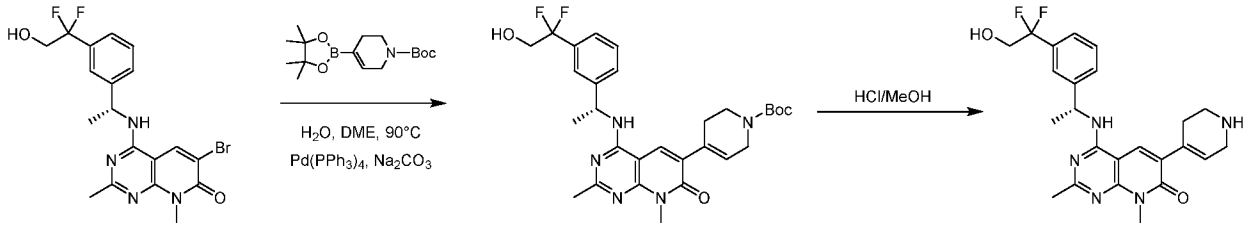
[00273] К раствору 6-бром-4-гидрокси-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,1 г, 4,07 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли BOP (2,81 г, 6,35 ммоль), 2-[3-[(1*R*)-1-аминоэтил]фенил]-2,2-дифторэтанол (1,64 г, 8,15 ммоль) и DBU (1,84 мл, 12,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 6-бром-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил]этил]амино]-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,4 г, выход 76%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,71 (с, 1 H) 7,61 (с, 1 H) 7,53 (д, J = 8 Гц, 1 H) 7,43 - 7,36 (м, 2 H) 5,60 – 5,55 (м, 1 H) 3,91 - 3,84 (м, 2 H) 3,68 (с, 3 H) 2,41 (с, 3 H) 1,62 (д, J = 8 Гц, 3 H).

[00274] Этап 2.

[00275] К раствору 6-бром-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил]этил]амино]-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,2 г, 441 мкмоль) в ДМЭ (2 мл) добавляли 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5 -тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (139 мг, 662 мкмоль), H_2O (0,4 мл), Na_2CO_3 (94 мг, 882 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), 51 мг, 44 мкмоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. **Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил]этил]амино]-6-(3,6 -дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,03 г, выход 15%).** ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{27}F_2N_4O_3$: 457,2; полученное 457,3;^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,16 (с, 1 H) 7,62 (с, 1 H) 7,54 (д, J = 8 Гц, 1 H) 7,43 - 7,37 (м, 2 H) 6,46 (с, 1 H) 5,68 - 5,62 (м, 1 H) 4,33 - 4,29 (м, 2 H) 3,94 - 3,83 (м, 4 H) 3,69 (с,

3 H) 2,59 - 2,53 (м, 2 H) 2,44 (с, 3 H) 1,63 (д, *J* = 4 Гц, 3 H).

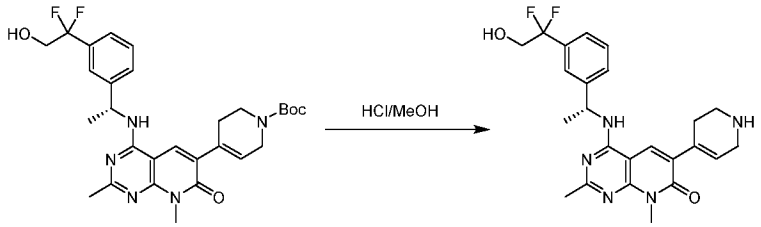
[00276] Пример 4: Синтез (*R*)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)этил)амино)-2,8-диметил-6-(1,2,3,6- тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



[00277] Этап 1.

[00278] К раствору 6-бром-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил]этил]амино]-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,2 г, 441 мкмоль) в ДМЭ (2 мл) добавляли *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (205 мг, 662 мкмоль), H_2O (0,4 мл), Na_2CO_3 (94 мг, 882 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), 51 мг, 44 мкмоль) при 25 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением *трет*-бутил 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил]этил]амино]-2,8-диметил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,2 г, выход 82%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,14 (с, 1 H) 7,62 (с, 1 H) 7,54 (д, *J* = 8 Гц, 2 H) 7,43 – 7,37 (м, 2 H) 6,27 (с, 1 H) 5,67 - 5,57 (м, 1 H) 4,08 (д, *J* = 8 Гц, 2 H) 3,93 - 3,80 (м, 2 H) 3,66 (с, 3 H) 3,64 - 3,58 (м, 2 H) 2,57 - 2,51 (м, 2 H) 2,43 (с, 3 H) 1,63 (д, *J* = 8 Гц, 3 H) 1,49 (с, 9 H).

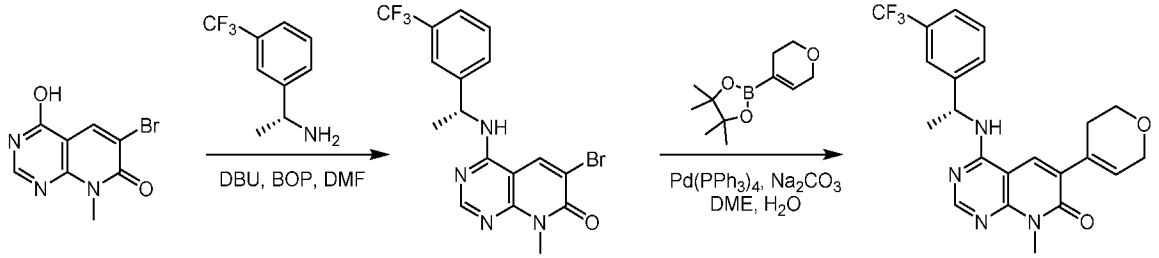
[00279] Этап 2.



[00280] *трет*-Бутил 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил]этил]амино]-2,8-диметил-7-оксопиридо [2,3-d]пиримидин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (0,1 г, 180 мкмоль) растворяли в HCl/MeOH (5 мл) при 20°C и реакцию перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил]этил]амино] -2,8-диметил-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (30 мг, выход 35%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{28}F_2N_5O_2$: 456,2; полученное 456,2; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,54 (с, 1 H) 8,21 (с, 1 H) 7,63 (с, 1 H) 7,55 (д, *J* = 8 Гц, 1 H) 7,47 - 7,36 (м, 2 H) 6,41 (с, 1 H) 5,72 - 5,60 (м, 1 H) 3,92 - 3,80 (м, 4 H) 3,70 (с, 3 H) 3,38 - 3,46 (м, 2 H) 2,77 - 2,87 (м, 2 H) 2,45 (с, 3 H) 1,64 (д, *J* = 4 Гц, 3 H).

[00281] Пример 5: Синтез (*R*)-6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-8-метил-4-((1-(3-

(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[2, 3-d]пиримидин-7(8H)-она



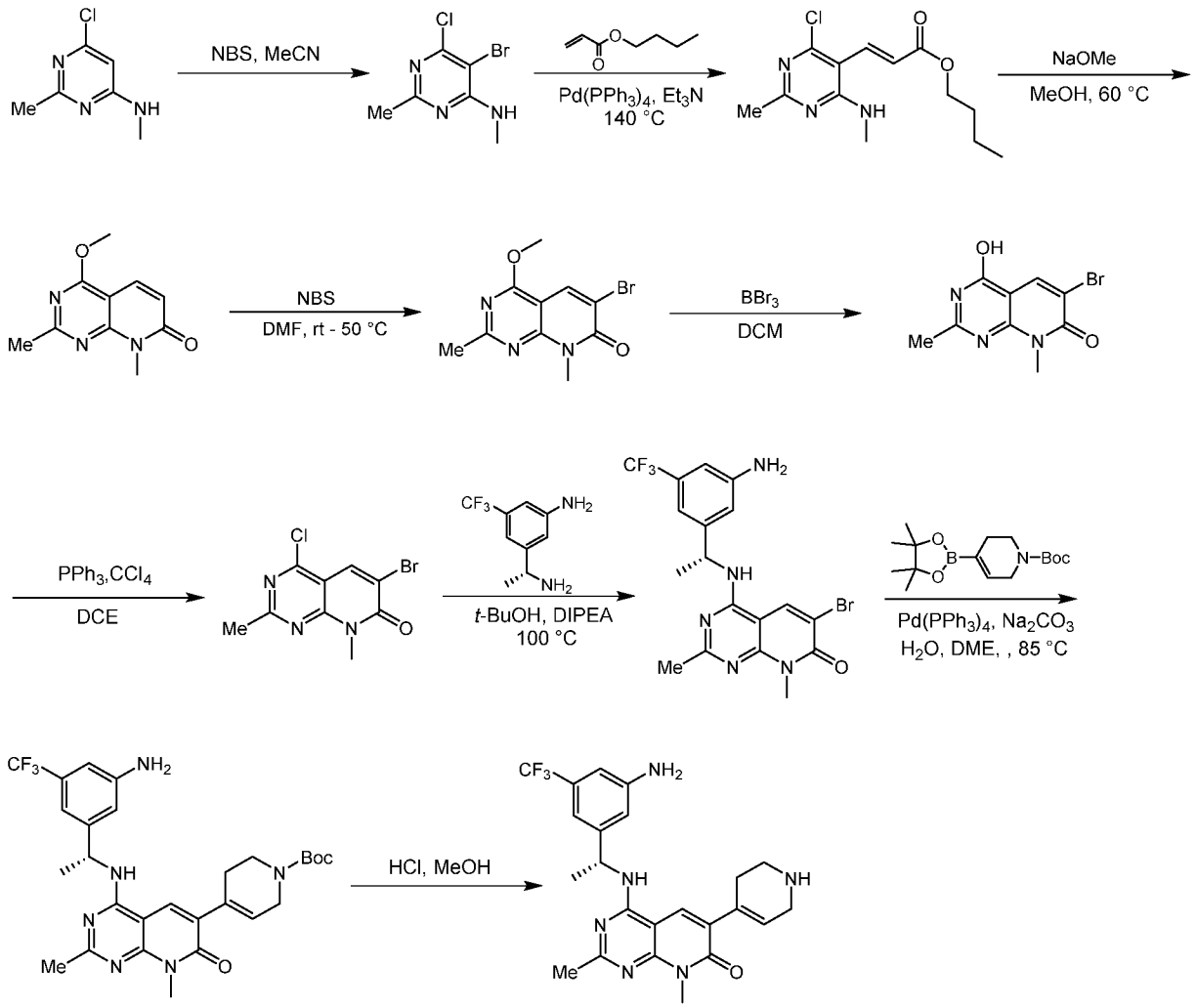
[00282] Этап 1.

[00283] К раствору 6-бром-4-гидрокси-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (987 мг, 3,86 ммоль) добавляют (1*R*)-1-[3-(трифторметил)фенил]этанамин (663 мг, 3,50 ммоль) в ДМФА (9,6 мл), добавляли ДБУ (2,11 мл, 14,02 ммоль) и BOP (2,33 г, 5,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением 6-бром-8-метил-4-[[(1*R*)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (107 мг, выход 7%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,82 (с, 1 H) 8,37 (с, 1 H) 7,63 - 7,73 (м, 2 H) 7,48 - 7,54 (м, 2 H) 5,58 (к, 1 H) 3,75 (с, 3 H) 1,64 (д, *J* = 4,00 Гц, 3 H).

[00284] Этап 2.

[00285] К смеси 6-бром-8-метил-4-[[(1*R*)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (38 мг, 89 мкмоль) и 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (28 мг, 133 мкмоль) в ДМЭ (0,7 мл) и воды (0,13 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), 21 мг, 17,79 мкмоль), Na_2CO_3 (28 мг, 266 мкмоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-8-метил-4-[[(1*R*)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (25,4 мг, выход 23%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{22}H_{22}F_3N_4O_2$: 431,2; полученное; 431,2; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,32 (с, 1 H) 8,21 (с, 1 H) 7,65 - 7,72 (м, 2 H) 7,47 - 7,56 (м, 2 H) 6,52 (с, 1 H) 5,58 - 5,64 (м, 1 H) 4,32-4,34 (к, 2 H) 3,92-3,94 (т, *J*=8,00 Гц, 2 H) 3,71 (с, 3 H) 2,52-2,62 (дд, 2 H)1,65 (д, *J*=8,00 Гц, 3 H).

[00286] Пример 6: Синтез 4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-2,8-диметил-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4- ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



[00287] **Этап 1.**

[00288] К смеси 6-хлор-*N*2-диметилпиримидин-4-амина (6,0 г, 38 ммоль) в ДМФА (60 мл) при комнатной температуре добавляли NBS (8,13 г, 45,7 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч, потом разводили H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией с получением 5-бром-6-хлор-*N*2-диметилпиримидин-4-амина (7 г, выход 78%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 7,44 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 2,87 (д, *J* = 4,0 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H).

[00289] **Этап 2.**

[00290] Смесь 5-бром-6-хлор-*N*2-диметилпиримидин-4-амина (4,0 г, 16,9 ммоль), ТЭА (5,9 мл, 42,3 ммоль), бутилпроп-2-еноата (24,1 мл, 169,1 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (тетракис(трифенилфосфин)палладия(0), 1,95 г, 1,69 ммоль) объединяли и нагревали до 140°C в течение 36 часов. Добавляли H_2O и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (*E*)-3-[4-хлор-2-метил-6-(метиламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еноата (0,35 г, выход 7%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{13}H_{19}ClN_3O_2$: 284,1; полученное 284,1; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,58 (д, *J* = 16,0 Гц, 1H), 6,46 (д, *J* = 16,0 Гц, 1H), 4,21 (т, *J* = 12,0 Гц, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,75 - 1,63 (м, 2H), 1,53 - 1,35 (м, 2H), 0,97 (т, *J* = 16,0 Гц, 3H).

[00291] **Этап 3.**

[00292] К смеси бутил (*E*)-3-[4-хлор-2-метил-6-(метиламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еноата (0,35 г, 1,23 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли добавили NaOMe (200 мг, 3,7 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли водный NH_4Cl, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ с получением 4-метокси-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,15 г, выход 59%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 7,92 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,58 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 2,59 (с, 3H).

[00293] **Этап 4.**

[00294] К смеси 4-метокси-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,15 г, 0,73 ммоль) в ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляли NBS (130 мг, 0,73 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 часов. Смесь выливали в холодную воду и перемешивали в течение 5 мин, выпавший осадок отфильтровывали, осадок на фильтре сушили в вакууме и получали 6-бром-4-метокси-2,8-диметилпиридо[2,3-d] пиримидин-7-он (0,12 г, выход 58%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H] рассчитанное для $C_{10}H_{11}BrN_3O_2$: 284,0; полученное 284,0; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,43 (с, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 2,59 (с, 3H).

[00295] **Этап 5.**

[00296] К смеси 6-бром-4-метокси-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (120 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C добавляли BBr_3 (204 мкл, 2,11 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч, затем выливали в охлажденный (0 °C) водный раствор Na_2CO_3 и выпавший осадок фильтровали, получая 6-бром-4-гидрокси-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,14 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,41 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

[00297] **Этап 6.**

[00298] Смесь 6-бром-4-гидрокси-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,2 г, 0,74 ммоль) и Ph_3P (583 мг, 2,22 ммоль) в ДХЭ (5 мл) перемешивали до тех пор, пока смесь не становилась прозрачной, затем добавляли CCl_4 (285 мкл, 2,96 ммоль). Смесь нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 2,5 ч, затем растворитель упаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 6-бром-4-хлор-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (50 мг, выход 23%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,55 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,71 (с, 3H).

[00299] **Этап 7.**

[00300] К смеси 6-бром-4-хлор-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,05 г, 0,17 ммоль) в *t*-BuOH (0,5 мл) добавляли DIPEA (302 мкл, 1,73 ммоль) и 3-[(1*R*)-1-аминоэтил]-5-(трифторметил)анилин (43 мг, 0,21 ммоль). Смесь нагревали до 100 °C в обжатом флаконе и перемешивали в течение 2 ч, затем растворитель упаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3 -Амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-6-бром-2-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,03 г, выход 39%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,77 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,54 - 5,48 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,58 (д, *J* = 8,0 Гц, 3H).

[00301] **Этап 8.**

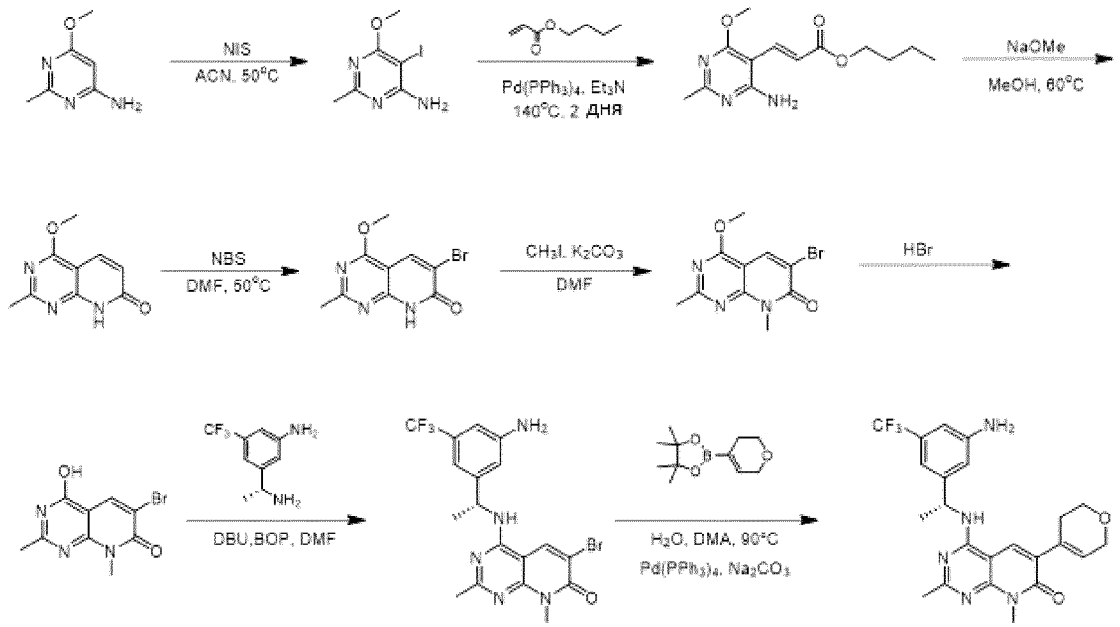
[00302] К смеси *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-

1-карбоксилата (31 мг, 1,0 ммоль) в ДМЭ (0,5 мл) в атмосфере N_2 добавляли 4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-6-бром-2,8 -диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,03 г, 66 мкмоль), Na_2CO_3 (14 мг, 0,13 ммоль), H_2O (0,1 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), 7,6 мг, 6,6 мкмоль). Смесь нагревали до 85 °C и перемешивали в течение 2 ч, затем растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ТСХ, получая *трет*-бутил 4-[4-[[(1R)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-2,8-диметил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин -1-карбоксилат (40 мг). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,16 (с, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 6,94 (с, 1Н), 6,79 (с, 1Н), 6,26 (с, 1Н), 5,58 - 5,49 (м, 1Н), 4,11 - 4,03 (м, 2Н), 3,69 (с, 3Н), 3,62 (с, 2Н), 2,55 (с, 2Н), 2,44 (с, 3Н), 1,58 (д, J = 4,0 Гц, 3Н), 1,49 (с, 9Н).

[00303] Этап 9.

[00304] Смесь *трет*-бутил 4-[4-[[(1R)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-2,8-диметил-7-оксопиридо[2, 3-d]пиримидин-6-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (30 мг, 54 мкмоль) в 4М HCl в MeOH (3 мл) дегазировали, затем при комнатной температуре в течение 15 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-2,8-диметил-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде соли муравьиной кислоты (8 мг, выход 30%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{26}F_3N_6O$: 459,2; полученное 459,2; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,52 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 6,95 (с, 2Н), 6,80 (с, 1Н), 6,40 (с, 1Н), 5,59 - 5,53 (м, 1Н), 3,85 (с, 2Н), 3,70 (с, 3Н), 3,45- 3,42 (м, 2Н) 2,83 (с, 2Н), 2,45 (с, 3Н), 1,60 (д, J = 8,0 Гц, 3Н).

[00305] Пример 7: Синтез (*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)- она



[00306] Этап 1.

[00307] К смеси 6-метокси-2-метилпиримидин-4-амина (15 г, 108 ммоль) в ACN (150 мл) добавляли NIS (24 г, 108 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли избыток водного раствора Na_2SO_3 и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные

органические фазы промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 5-йод-6-метокси-2-метилпиримидин-4-амина (22 г, выход 77%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_6H_8IN_3O$: 265,0; полученное 266,2.

[00308] **Этап 2.**

[00309] К смеси 5-иод-6-метокси-2-метилпиримидин-4-амина (20 г, 75 ммоль) и бутилпроп-2-еноата (21,5 мл, 151 ммоль) в ДМА (80 мл) добавляли *трис-о*-толилфосфан (4,6 г, 15 ммоль), ТЭА (42 мл, 302 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (3,4 г, 15 ммоль). Смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 10 ч в атмосфере N_2. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой кремнезема. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOA и промывали 10%-ным водным раствором LiCl, затем водой и солевым раствором. Водную фазу экстрагировали EtOAc, а объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением бутил (*E*)-3-(4-амино-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)проп-2-еноата (15 г, выход 75%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{13}H_{19}N_3O_3$: 265,1; полученное 266,3.

[00310] **Этап 3.**

[00311] К смеси бутил (*E*)-3-(4-амино-6-метокси-2-метил-пиримидин-5-ил)проп-2-еноата (15 г, 57 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NaOMe (30,5 г, 170 ммоль). Смесь нагревали до 90°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляли водный раствор NH_4Cl и смесь упаривали при пониженном давлении для удаления большей части растворителя. Осадок собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили в вакууме с получением 4-метокси-2-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (9 г, выход 83%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 7,84 (д, J = 8 Гц, 1 H) 6,41 (д, J = 8 Гц, 1 H) 4,01 (с, 3 H) 2,50 (с, 3 H).

[00312] **Этап 4.**

[00313] К смеси 4-метокси-2-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (9 г, 47 ммоль) в ДМФА (80 мл) добавляли NBS (8,4 г, 47 ммоль) . Смесь нагревали до 50°C в течение 2 часов. После охлаждения до кт добавляли H_2O и экстрагировали смесь EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 6-бром-4-метокси-2-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (9 г, выход 71%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 12,83 (с, 1 H) 8,28 (с, 1 H) 4,03 (с, 3 H) 2,52 (с, 3 H).

[00314] **Этап 5.**

[00315] К смеси 6-бром-4-метокси-2-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1 г, 3,7 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1 г, 7,4 ммоль) и CH_3I (0,46 мл, 7,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли H_2O и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 6-бром-4-метокси-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,6 г, выход 57%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,32 (с, 1 H) 4,06 (с, 3 H) 3,65 (с, 3 H) 2,59 (с, 3 H).

[00316] **Этап 6.**

[00317] Смесь 6-бром-4-метокси-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,6 г, 2,1 ммоль) в HBr (6 мл, 33% в AcOH) нагревали. до 100 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали при пониженном давлении и осадок собирали фильтрованием. После перекристаллизации из EtOAc получали 6-бром-4-гидрокси-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,5 г, сырой). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 12,80 (с, 1 H) 8,23 (с, 1 H) 3,62 (с, 3 H) 2,39 (с, 3 H).

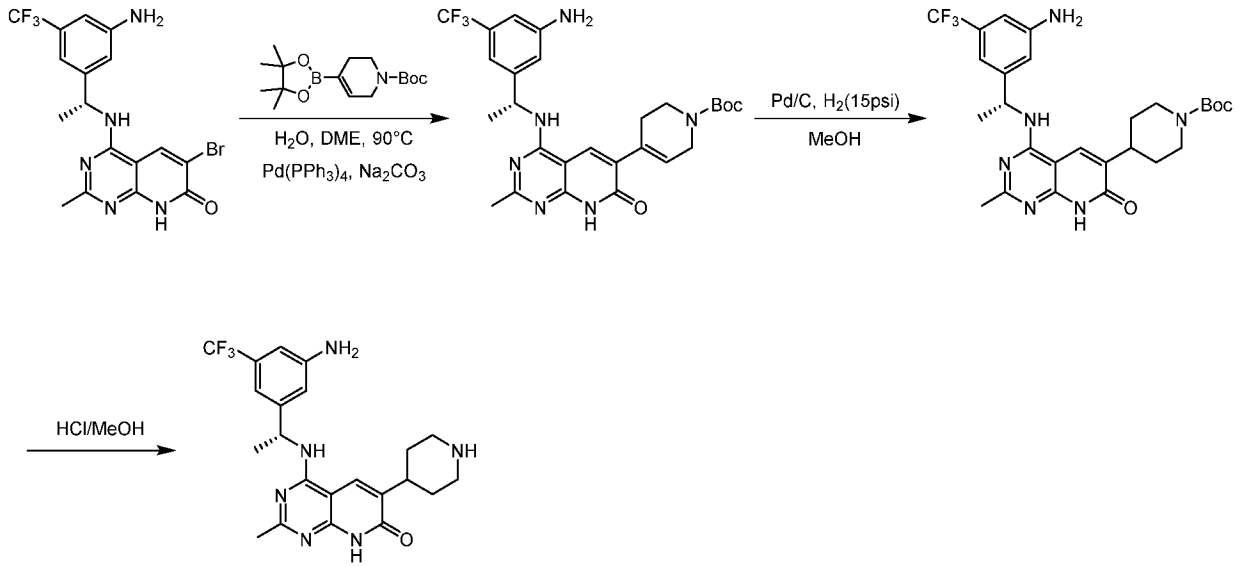
[00318] **Этап 7.**

[00319] К смеси 6-бром-4-гидрокси-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,1 г, 0,37 ммоль) и 3-[(1*R*)-1-аминоэтил]-5-(трифторметил)анилина (151 мг, 0,74 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфоний; гексафторфосфат (255 мг, 0,58 ммоль) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин (167 мкл, 1,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали препаративной ТСХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-6-бром-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,15 г, выход 89%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,91 (с, 1 H) 8,26 (д, *J* = 8 Гц, 1 H) 6,85 (с, 1 H) 6,81 (с, 1 H) 6,70 (с, 1 H) 5,54 (с, 2 H) 5,50 - 5,39 (м, 1 H) 3,60 (с, 3 H) 2,38 (с, 3 H) 1,50 (д, *J* = 8 Гц, 3 H).

[00320] **Этап 8.**

[00321] К смеси 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (104 мг, 0,49 ммоль) в ДМА (1,5 мл) добавляли 4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-6-бром-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,15 г, 0,33 ммоль), Na_2CO_3 (69 мг, 0,66 ммоль), H_2O (0,3 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), 38 мг, 33 мкмоль). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 90°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (30 мг, выход 20%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{23}H_{25}F_3N_5O_2$: 460,2; полученное 460,2; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,15 (с, 1 H) 6,97 (с, 1 H) 6,94 (с, 1 H) 6,79 (с, 1 H) 6,46 (с, 1 H) 5,57 - 5,52 (м, 1 H) 4,34 - 4,29 (м, 2 H) 3,93 - 3,90 (м, 2 H) 3,69 (с, 3 H) 2,59 - 2,52 (м, 2 H) 2,44 (с, 3 H) 1,59 (д, *J* = 8 Гц, 3 H).

[00322] **Пример 8: Синтез (*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она**



[00323] **Этап 1.**

[00324] К смеси *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (73 мг, 0,25 ммоль) в ДМЭ (1 мл) добавляли 4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-6-бром-2-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,07 г, 0,16 ммоль), Na_2CO_3 (34 мг, 0,32 ммоль), H_2O (0,2 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), 18 мг, 16 мкмоль). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 90°С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли H_2O и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино] -2-метил-7-оксо-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (30 мг, выход 35%). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,17 (с, 1 Н) 6,96 (с, 1 Н) 6,93 (с, 1 Н) 6,80 (с, 1 Н) 6,44 - 6,38 (м, 1 Н) 5,56 – 5,51 (м, 1 Н) 4,12 - 4,05 (м, 2 Н) 3,64 - 3,59 (м, 2 Н) 2,58 - 2,52 (м, 2 Н) 2,39 (с, 3 Н) 1,58 (д, *J* = 4 Гц, 3 Н) 1,48 (д, *J* = 4 Гц, 9 Н).

[00325] **Этап 2.**

[00326] К смеси *трет*-бутил 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-2-метил-7-оксо-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (30 мг, 55 мкмоль) в МеОН (2 мл) добавляли Pd/C (0,01 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[4-[[(1R)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-2-метил-7-оксо-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (20 мг, выход 66%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{27}H_{34}F_3N_6O_3$: 547,3; полученное 547,3.

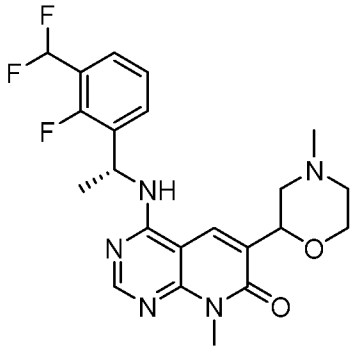
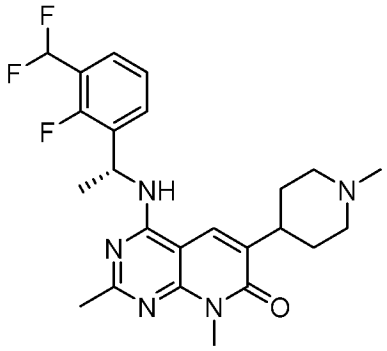
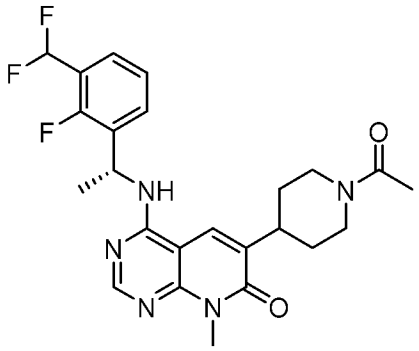
[00327] **Этап 3.**

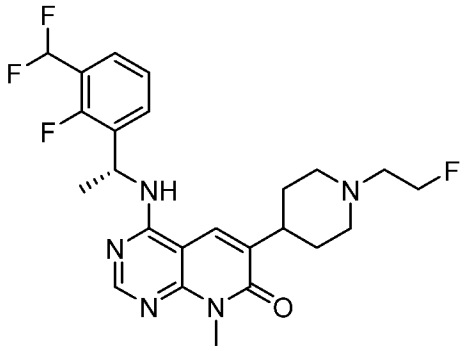
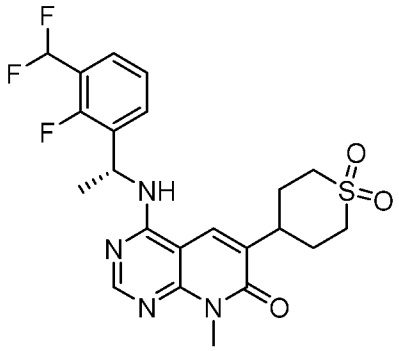
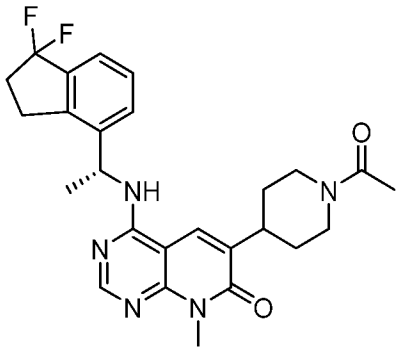
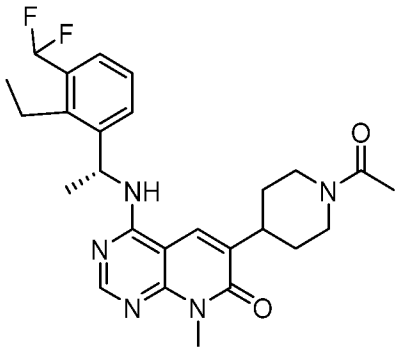
[00328] Смесь *трет*-бутил 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-2-метил-7-оксо-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 55 мкмоль) в HCl/MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-2-метил-6-(4-пиперидил)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (9 мг, выход

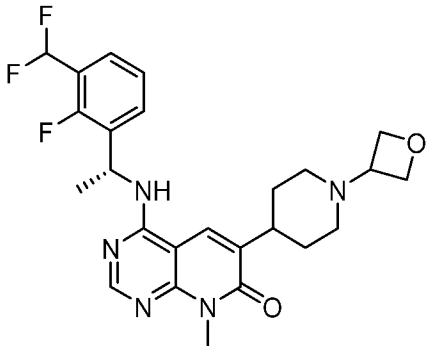
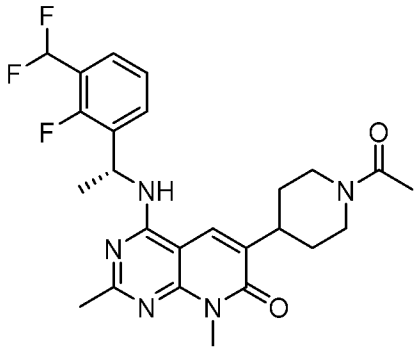
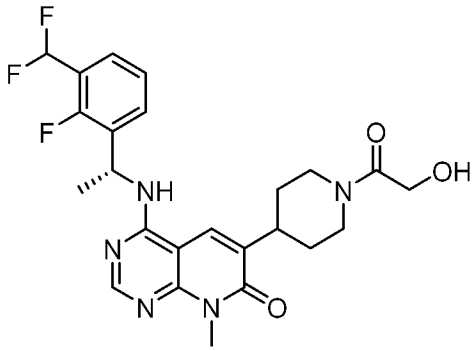
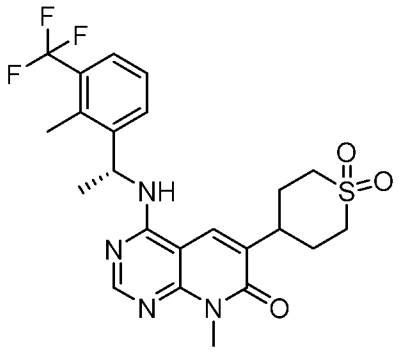
37%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{26}F_3N_6O$: 447,2; полученное 447,2; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,51 (с, 1 H) 8,07 (с, 1 H) 6,97 - 6,95 (м, 2 H) 6,81 (с, 1 H) 5,60 - 5,54 (м, 1 H) 3,52 (д, *J* = 12 Гц, 2 H) 3,21 - 3,12 (м, 2 H) 3,10 - 3,01 (м, 1 H) 2,40 (с, 3 H) 2,18 (д, *J* = 12 Гц, 2 H) 1,99 - 1,84 (м, 2 H) 1,61 (д, *J* = 8 Гц, 3 H).

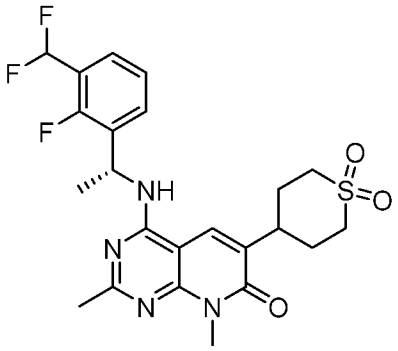
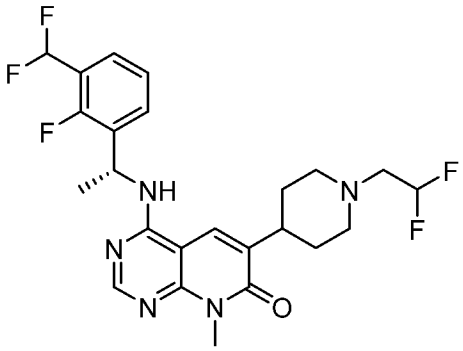
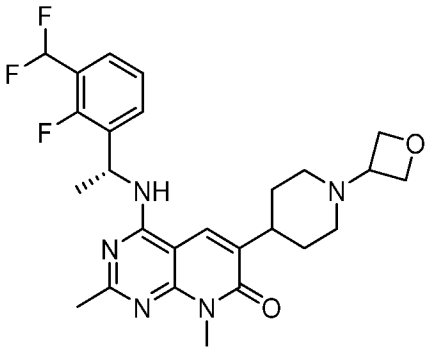
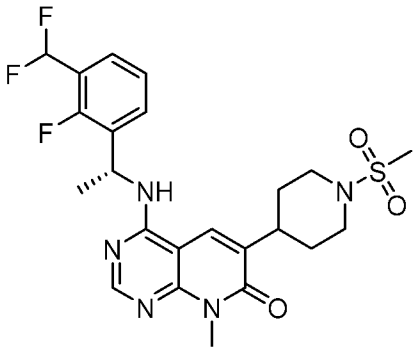
[00329] Следующие примеры с 8-1 по 8-17 и с 1-28 по 1-31, приведенные в Таблице 3, были синтезированы способом, аналогичным Примеру 8.

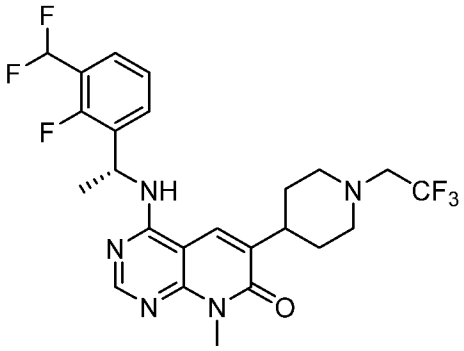
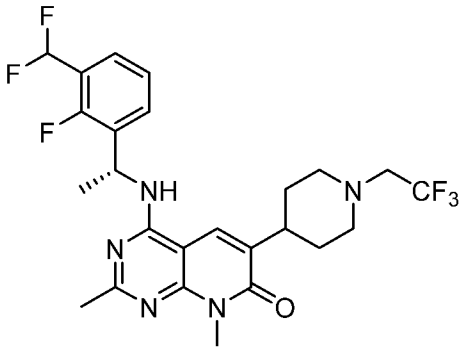
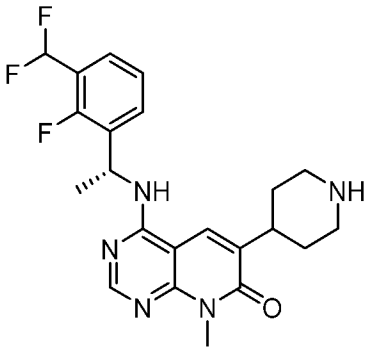
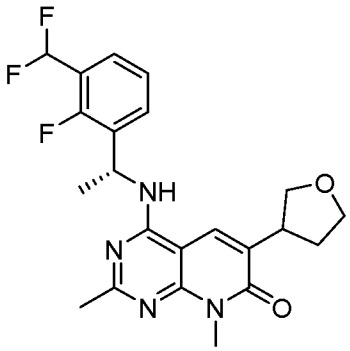
Таблица 3. Примеры 8-1 - 8-17 и 1-28 - 1-31

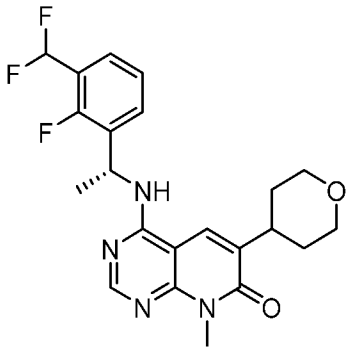
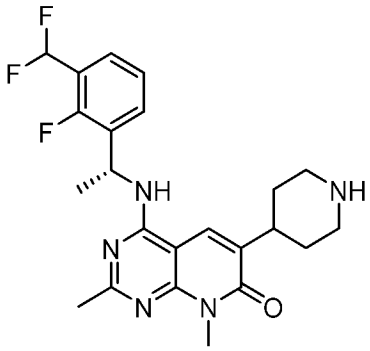
Пример №	**Структура**	**Определенная масса**
8-1		448,4
8-2		460,6
8-3		474,5

8-4		478,4
8-5		481,4
8-6		482,3
8-7		484,3

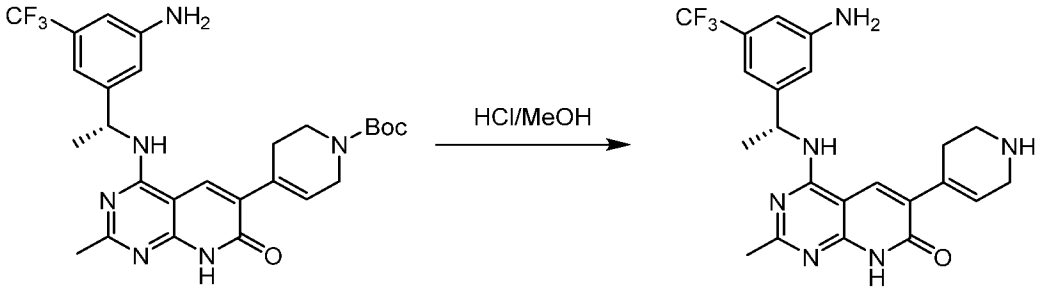
8-8		488,5
8-9		488,5
8-10		490,5
8-11		495,1

8-12		495,4
8-13		496,6
8-14		502,5
8-15		510,5

8-16		514,5
8-17		528,5
1-28		432,4
1-29		433,5

1-30		433,5
1-31		446,7

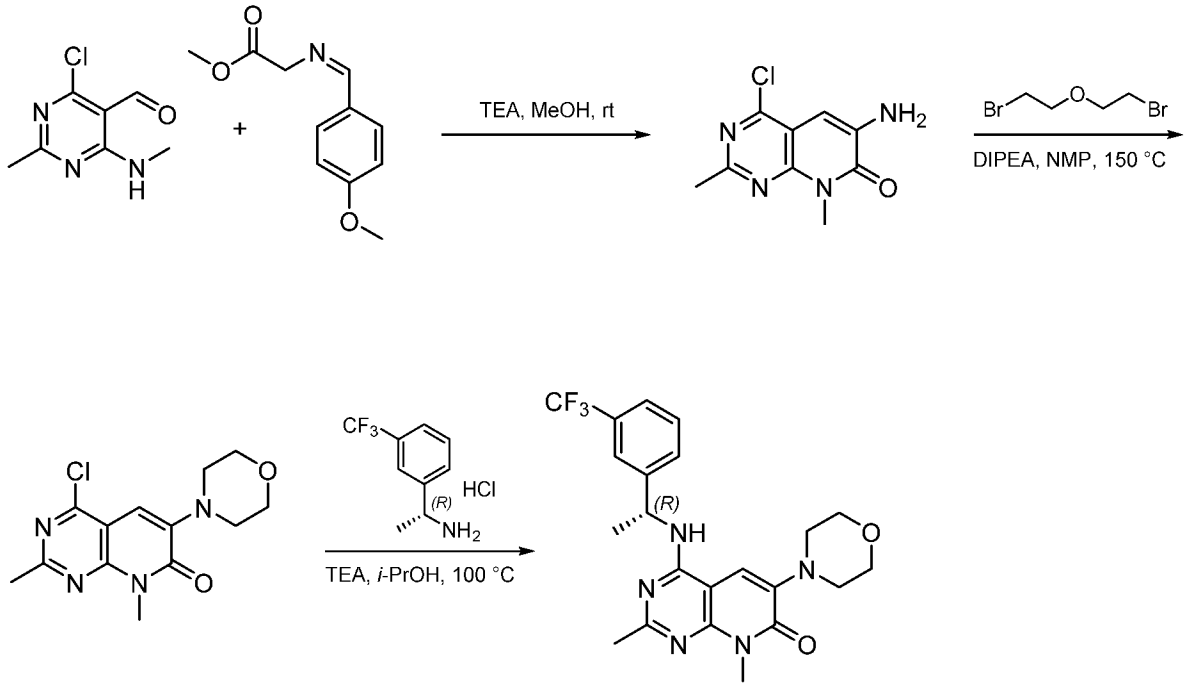
[00330] Пример 9: Синтез (*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



[00331] Этап 1.

[00332] Смесь *трет*-бутил 4-[4-[[(1R)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-2-метил-7-оксо-8H-пиридо[2, 3-d]пиримидин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,15 г, 0,28 ммоль) в HCl/MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-2-метил-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (20 мг, выход 15%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{24}F_3N_6O$: 445,2; полученное 445,2; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,53 (с, 1 H) 8,22 (с, 1 H) 6,94 (д, *J* = 4 Гц, 2 H) 6,80 (с, 1 H) 6,55 (с, 1 H) 5,59 - 5,53 (м, 1 H) 3,83 (с, 2 H) 3,45 - 3,39 (м, 2 H) 2,86 - 2,78 (м, 2 H) 2,41 (с, 3 H) 1,60 (д, *J* = 8 Гц, 3 H).

[00333] Пример 10: Синтез 2,8-диметил-6-(морфолин-4-ил)-4-[[(1*R*)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]амино]-7H,8H-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-она



[00334] **Этап 1.**

[00335] К перемешиваемому раствору 2-[(4-метоксифенил)метилиден]аминоацетата (2,1 г, 10,35 ммоль) и триэтиламина (2,16 мл, 15,53 ммоль) в метаноле (43 мл) добавляют 4-хлор-2-метил-6-(метиламино)пиримидин-5-карбальдегид (1,9 г, 10,40 ммоль) и смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Добавляли уксусную кислоту (2,96 мл, 51,80 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc, экстрагировали водой и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 6-амино-4-хлор-2,8-диметил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она. (1,50 г, выход 65%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H] рассчитанное для $C_9H_{10}ClN_4O$: 225,1; полученное 225,1.

[00336] **Этап 2.**

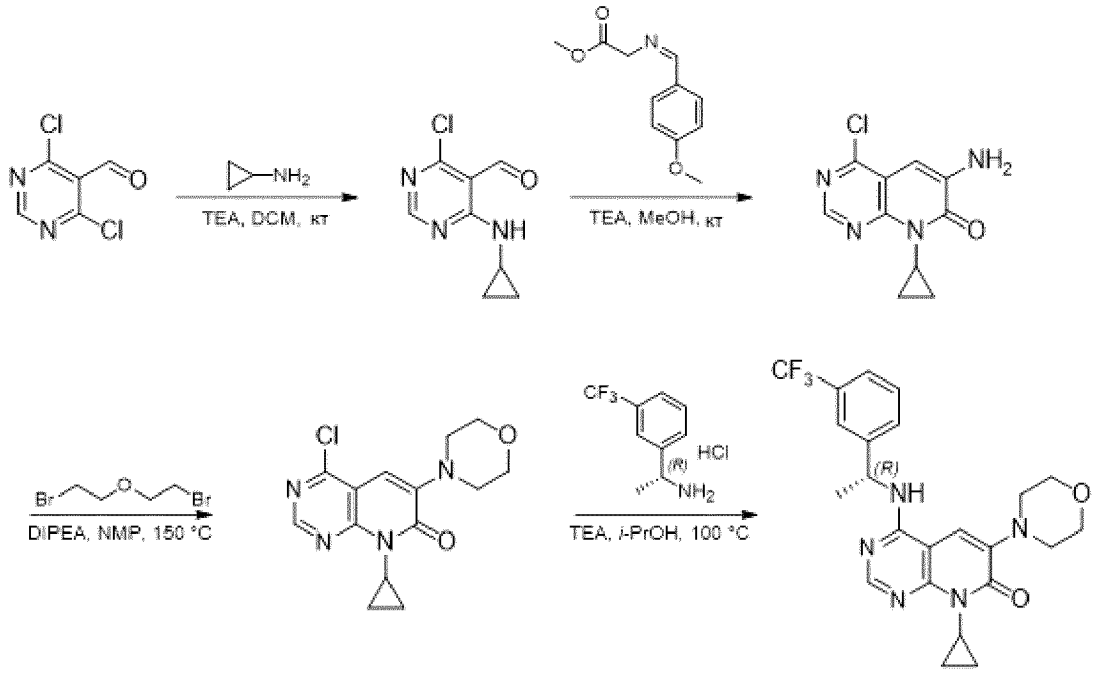
[00337] К раствору 6-амино-4-хлор-2,8-диметил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (500 мг, 2,23 ммоль) в NMP (15,0 мл) добавляли 2-бромэтиловый эфир (560 мкл, 4,50 ммоль) и DIPEA (1,94 мл, 11,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 150°C в запаянной пробирке. После охлаждения до комнатной температуры добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 4-хлор-2,8-диметил-6-(морфолин-4-ил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (285 мг, выход 43%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 6,97 (с, 1H), 3,76 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,25 (м, 4H), 2,64 (с, 3H).

[00338] **Этап 3.**

[00339] 4-хлор-2,8-диметил-6-(морфолин-4-ил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (287 мг, 0,98 ммоль) и гидрохлорид (1*R*)-1-[3-(трифторметил)фенил]этан-1-амина (220 мг, 0,98 ммоль) суспендировали в пропан-2-оле (11 мл). Добавляли триэтиламин (408 мкл, 2,90 ммоль) и смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении.

Остаток разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2,8-диметил-6-(морфолин-4-ил)-4-{[(1*R*)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]амино}-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (150 мг, выход 34%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{25}F_3N_5O$: 448,2; полученное 447,9; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,07 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,74 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,66 – 7,54 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 5,63 (к, *J* = 7,3 Гц, 1H), 3,77 (т, *J* = 4,6 Гц, 4H), 3,58 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 4,8 Гц, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,61 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

[00340] Пример 11: Синтез 8-циклопропил-6-(морфолин-4-ил)-4-{[(1*R*)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]амино}-7H,8H-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-она



[00341] Этап 1.

[00342] К раствору 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (3,0 г, 16,95 ммоль) в ДХМ (170 мл) в атмосфере аргона добавляли циклопропиламин (1,29 мл, 18,65 ммоль) и триэтиламин (3,54 мл, 25,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 4-хлор-6-(циклопропиламино)пиримидин-5-карбальдегида (3,90 г, выход 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H] рассчитанное для $C_8H_9ClN_3O$: 198,1; полученное 198,1.

[00343] Этап 2.

[00344] К перемешиваемому раствору 2-[(*Z*)-[(4-метоксифенил)метилиден]амино]ацетата (2,5 г, 12,06 ммоль) и триэтиламина (2,52 мл, 18,10 ммоль) в MeOH (50,0 мл) добавляли 4-хлор-6-(циклопропиламино)пиримидин-5-карбальдегид (2,4 г, 12,10 ммоль). Смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Добавляли уксусную кислоту (3,45 мл, 60,30 ммоль) и смесь перемешивали в течение

30 минут при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 6-амино-4-хлор-8-циклопропил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,44 г, выход 50%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H] рассчитанное для $C_9H_{10}ClN_4O$: 237,1; полученное 237,1.

[00345] **Этап 3.**

[00346] К раствору 6-амино-4-хлор-8-циклопропил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (500 мг, 2,11 ммоль) в NMP (15,0 мл) добавляли 2-бромэтиловый эфир (530 мкл, 4,20 ммоль) и DIPEA (1,84 мл, 10,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 150°C в запаянной пробирке. После охлаждения до комнатной температуры добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 4-хлор-8-циклопропил-6-(морфолин-4-ил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (157 мг, выход 24%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{14}H_{16}ClN_4O_2$: 307,1; полученное 306,9.

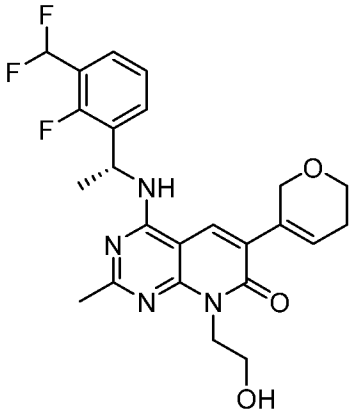
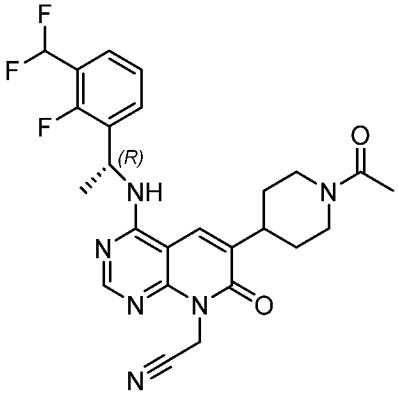
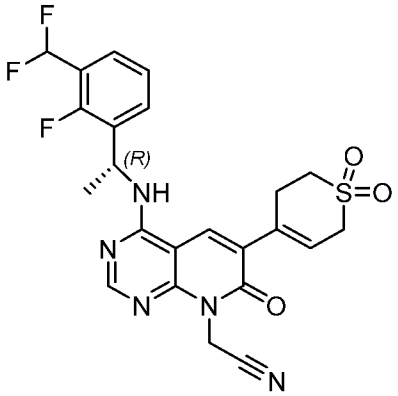
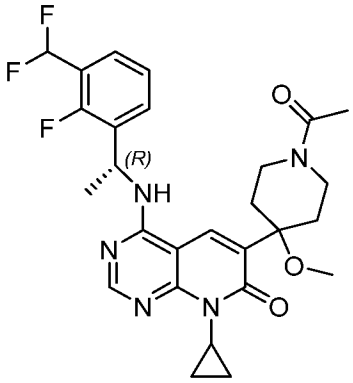
[00347] **Этап 4.**

[00348] 4-хлор-8-циклопропил-6-(морфолин-4-ил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (156 мг, 0,51 ммоль), гидрохлорид (1*R*)-1-[3-(трифторметил)фенил]этан-1-амина (115 мг, 0,51 ммоль) и триэтиламин (213 мкл, 1,50 ммоль) растворяли в пропан-2-оле (5,8 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 48 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 8-циклопропил-6-(морфолин-4-ил)-4-{[(1*R*)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]амино}-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (95 мг, выход 41%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{25}F_3N_5O_2$: 460,2; полученное 459,9; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,25 (с, 1H), 8,07 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,73 – 7,68 (м, 1H), 7,66 – 7,54 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 5,59 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 3,78 (т, J = 4,5 Гц, 4H), 3,22 – 3,07 (м, 4H), 2,96 – 2,80 (м, 1H), 1,58 (д, 3H), 1,21 – 1,02 (м, 2H), 0,84 – 0,50 (м, 2H).

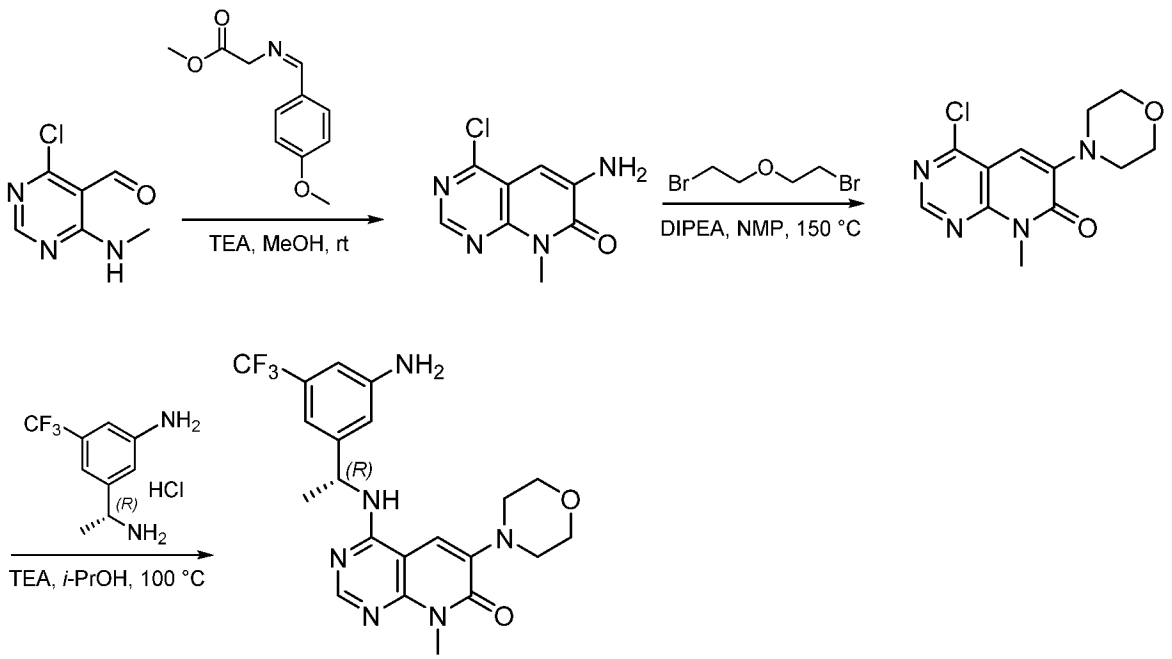
[00349] Следующие примеры 11-1 - 11-4, приведенные в Таблице 4, синтезировали способом, аналогичным Примеру 11.

Таблица 4. Пример 11-1 – 11-4

Пример №	Структура	Определенная масса

11-1		475,0
11-2		498,8
11-3		504
11-4		530,1

[00350] Пример 12: Синтез 4-{[(1*R*)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил]амино}-8-метил-6-(морфолин-4-ил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



[00351] **Этап 1.**

[00352] Триэтиламин (3,02 мл, 21,72 ммоль), 2-[(*Z*)-[(4-метоксифенил)метилиден]амино]ацетат (3,0 г, 14,48 ммоль) и 4-хлор-6-(метиламино)пиримидин-5-карбальдегид (2,5 г, 14,50 ммоль) растворяли в MeOH (60 мл). Смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Добавляли уксусную кислоту (4,14 мл, 72,40 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc, промывали водой и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 6-амино-4-хлор-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,84 г, выход 60%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,41 (с, 2H), 3,71 (с, 3H).

[00353] **Этап 2.**

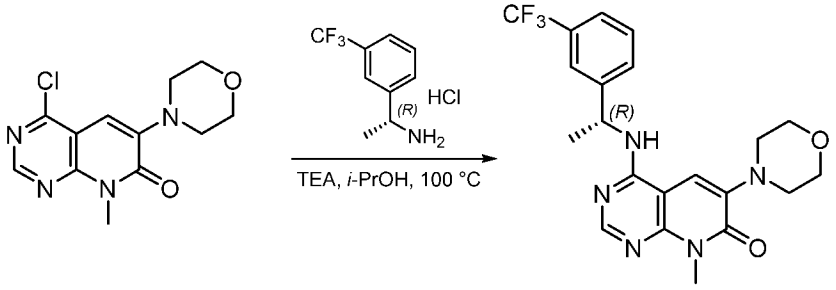
[00354] DIPEA (2,48 мл, 14,24 ммоль), 2-бромэтиловый эфир (0,72 мл, 5,70 ммоль) и 6-амино-4-хлор-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (600 мг, 2,85 ммоль) растворяли в NMP (18,0 мл). Смесь перемешивали в течение 18 ч при 150°C в запаянной пробирке. После охлаждения до комнатной температуры добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 4-хлор-8-метил-6-(морфолин-4-ил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (356 мг, выход 45%).). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,77 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,77 – 3,75 (м, 4H), 3,69 (с, 3H), 3,31 – 3,20 (м, 4H).

[00355] **Этап 3.**

[00356] 4-Хлор-8-метил-6-(морфолин-4-ил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (350 мг, 1,25 ммоль), гидрохлорид 3-[(1*R*)-1-аминоэтил]-5-(трифторметил)анилина (300 мг, 1,25 ммоль) и триэтиламин (521 мкл, 3,74 ммоль) растворяли в пропан-2-оле (15 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc, промывали водой и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-{[(1*R*)-1-[3-амино-5-

(трифторметил)фенил]этил]амино}-8-метил-6-(морфолин-4-ил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (74 мг, выход 54%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{21}H_{24}F_3N_6O_2$: 449,2; полученное 449,1; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,27 (с, 1H), 8,09 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,83 – 6,78 (м, 2H), 6,72 – 6,67 (м, 1H), 5,60 – 5,52 (м, 2H), 5,46 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,78 (т, *J* = 4,6 Гц, 4H), 3,61 (с, 3H), 3,22 – 3,12 (м, 4H), 1,54 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

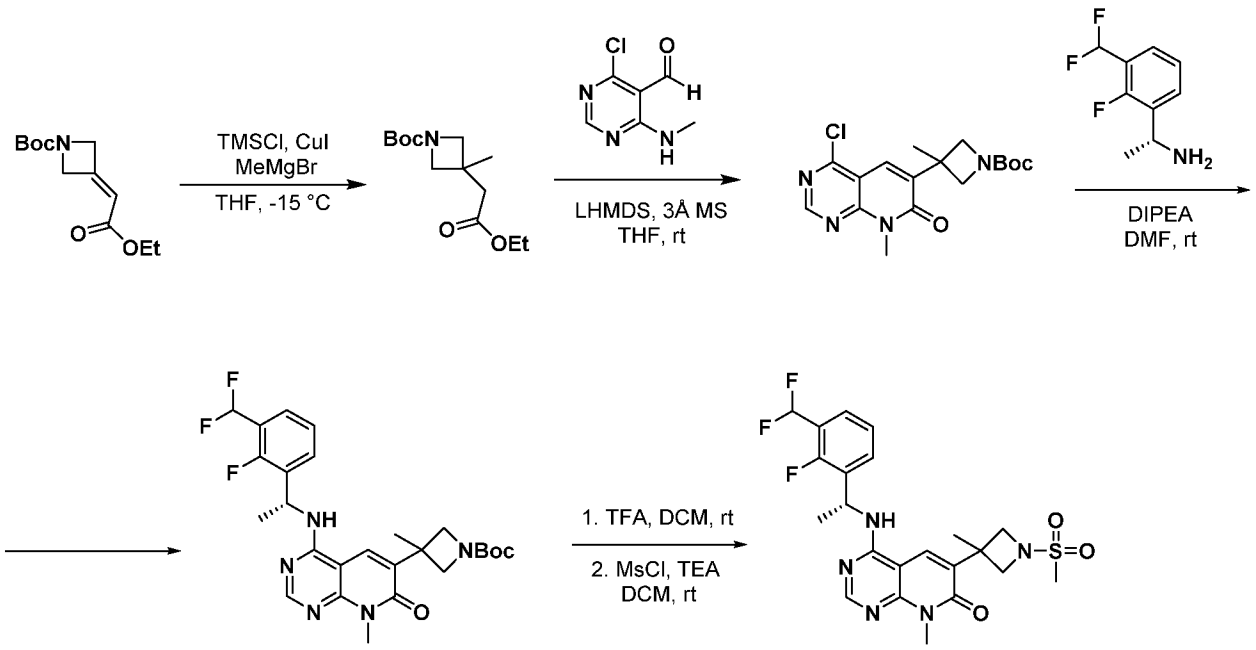
[00357] Пример 13: Синтез 8-метил-6-(морфолин-4-ил)-4-{[(1*R*)-1-[3-(трифторметил)фенил]-этил]амино}-7H,8H-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-она



[00358] Этап 1.

[00359] 4-Хлор-8-метил-6-(морфолин-4-ил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (187 мг, 0,66 ммоль), триэтиламин (278 мкл, 1,99 ммоль) и гидрохлорид (1*R*)-1-[3-(трифторметил)фенил]этан-1-амина (150 мг, 0,66 ммоль) суспендировали в пропан-2-оле (7,5 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 8-метил-6-(морфолин-4-ил)-4-{[(1*R*)-1-[3-(трифторметил)фенил]-этил]амино}-7H, 8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (46 мг, выход 16%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{21}H_{23}F_3N_5O_2$: 434,2; полученное 433,7; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,26 (с, 1H), 8,17 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,72 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 5,61 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 3,78 (т, *J* = 4,6 Гц, 4H), 3,61 (с, 3H), 3,19 (т, *J* = 4,7 Гц, 4H), 1,61 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

[00360] Пример 14: Синтез 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(1-метансульфонил-3-метилазетидин-3-ил)-8-метил-7H, 8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



[00361] **Этап 1.**

[00362] К раствору *трет*-бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилата (1 г, 4,14 ммоль) и йодида меди (I) (78,8 мг, 414 мкмоль) в 5 мл ТГФ в атмосфере N_2, добавляли хлортриметилсилан (8,28 мл, 8,28 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут при комнатной температуре смесь охлаждали до –15 °C, затем добавляли по каплям раствор бромистого метилмагния (2,89 мл, 8,69 ммоль) в течение 30 минут. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре еще 2 ч и затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Смесь разбавляли MTBE. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали MTBE. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата (782,3 мг, 73,7%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{13}H_{23}NO_4$: 257,2; полученное 257,4.

[00363] **Этап 2.**

[00364] *трет*-Бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,94 ммоль), LHMDS (324 мг, 1,94 ммоль) и молярные сита 3А добавляли к ТГФ и перемешивали в течение 10 мин. Мин. 4-хлор-6-(метиламино)пиримидин-5-карбальдегид (221 мг, 1,29 ммоль) растворяли в минимальном количестве ДМФА и добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию гасили NH_4Cl и экстрагировали MTBE.. Органические слои объединяли и промывали водой и солевым раствором и затем сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением трет-бутил-3-(4-хлор-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин- 6-ил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата (76,8 мг, 16%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{17}H_{21}ClN_4O_3$: 364,1; полученное 364,4.

[00365] **Этап 3.**

[00366] (1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этан-1-амин (59,5 мг, 315 мкмоль) и *трет*-бутил 3-{4-хлор-8-метил-7-оксо-7H, 8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил}-3-метилазетидин-1-карбоксилат (76,8 мг, 210 мкмоль) суспендировали в ДМФА (3 мл). Был добавлен DIPEA (109 мкл, 630 мкмоль). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли H_2O и промывали EtOAc. Органические слои объединяли и промывали водой и солевым раствором и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил-(*R*)-3-(4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-7-оксо- 7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата (20,8 мг, 19%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{26}H_{30}F_3N_5O_3$: 518,2; полученное 518,6.

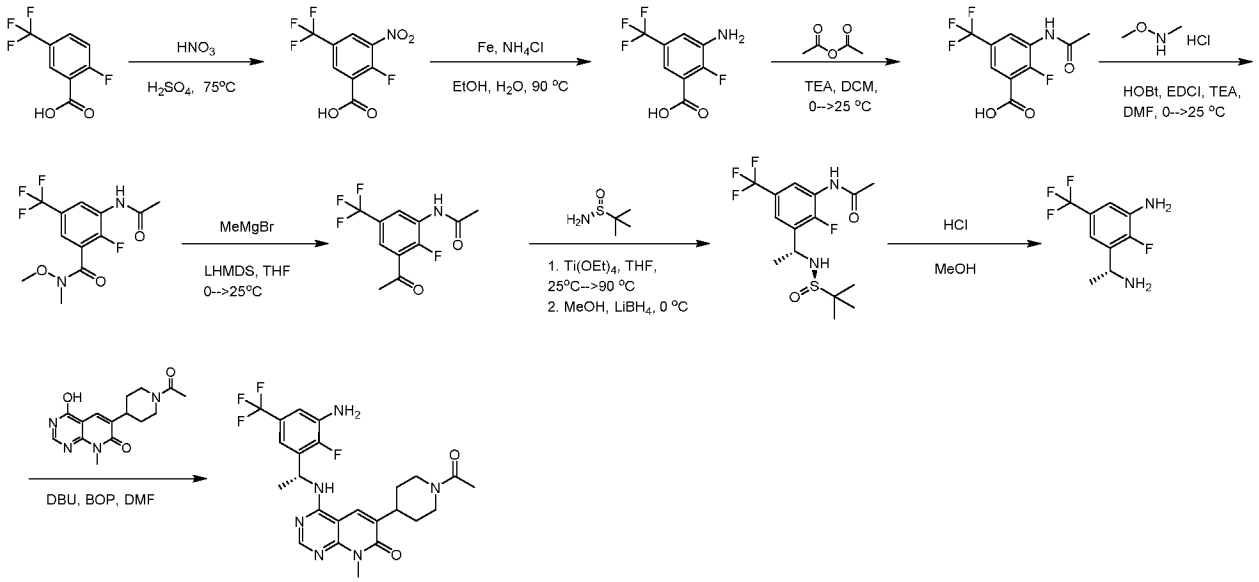
[00367] Этап 4.

[00368] *трет*-Бутил 3-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат (20,8 мг, 40,1 мкмоль) растворяли в ДХМ (3 мл) с последующим добавлением ТФУ (15,3 мкл, 200 мкмоль), реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{21}H_{22}F_3N_5O$: 417,2; полученное 418,5.

[00369] Этап 5.

[00370] 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-6-(3-метилазетидин-3-ил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он; трифторуксусную кислоту (21,3 мг, 40,0 мкмоль) растворяли в ДХМ (2 мл) с последующим добавлением ТЭА (16,6 мкл, 120 мкмоль) и мезилхлорида (3,70 мкл, 48,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь промывали водой и солевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(1-метансульфонил-3-метилазетидин-3-ил)-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (6,90 мг, 34,8%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{22}H_{24}F_3N_5O_3S$: 496,2; полученное 496,5. ^{1}H ЯМР (500 МГц, *хлороформ-d*) δ 8,47 (с, 1H), 7,55 (к, *J* = 6,9 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,78 (р, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,67 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,32 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 3,96 – 3,91 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 1,73 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H).

[00371] Пример 15: Синтез 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[3-амино-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



[00372] **Этап 1.**

[00373] К смеси 2-фтор-5-(трифторметил)бензойной кислоты (2 г, 9,61 ммоль) и HNO_3 (10 мл) добавляли H_2SO_4 (2,5 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 75 °C в течение 1 ч, затем добавляли к ледяной воде и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли EtOAc и pH доводили до 2-3 добавлением $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-фтор-3-нитро-5-(трифторметил)бензойной кислоты (2,3 г, выход 94,56%). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц) δ м. д. 14,28 (с, 1 H), 8,71 (дд, J = 5,8, 2,2 Гц, 1 H), 8,46 (дд, J = 5,4, 2,2 Гц, 1 H).

[00374] **Этап 2.**

[00375] К раствору 2-фтор-3-нитро-5-(трифторметил)бензойной кислоты (2 г, 7,90 ммоль) в EtOH (9,6 мл) и H_2O (4,8 мл) добавляли порошок железа (1,32 г, 23,71 ммоль) и NH_4Cl (211,34 мг, 3,95 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч и затем выливали в воду со льдом. После фильтрации фильтрат экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-амино-2-фтор-5-(трифторметил)бензойной кислоты (2 г, неочищенная). Материал использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_8H_5F_4NO_2$: 224,0; полученное 224,1.

[00376] **Этап 3.**

[00377] К раствору 3-амино-2-фтор-5-(трифторметил)бензойной кислоты (1,76 г, 7,89 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °C добавляли ТЭА (1,10 мл, 7,89 ммоль) и ацетилацетат (2,59 мл, 27,61 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 25 °C и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-ацетамидо-2-фтор-5-(трифторметил)бензойной кислоты (2,2 г, неочищенная). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{10}H_7F_4NO_3$: 266,0; полученное 266,1.

[00378] **Этап 4.**

[00379] К раствору 3-ацетамидо-2-фтор-5-(трифторметил)бензойной кислоты (1,2 г, 4,53 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0 °C добавляли гидрохлорид N-метоксиметанамина (485,58 мг, 4,98 ммоль), HOBt (733,81 мг, 5,43 ммоль), EDCI (1,04 г, 5,43 ммоль) и TEA (1,89 мл, 13,58 ммоль). Смесь нагревали до 25 °C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc, сушили безводным Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 3-ацетамидо-2-фтор-N-метокси-N-метил-5-(трифторметил)бензамида (785 мг, выход 56,28%). ^{1}H ЯМР (метанол-d_4, 400МГц) δ м. д. = 8,55 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 2,21 (с, 3H).

[00380] **Этап 5.**

[00381] К раствору 3-ацетамидо-2-фтор-N-метокси-N-метил-5-(трифторметил)бензамида (785 мг, 2,55 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 0 °C добавляли LHMDS (1 M в ТГФ, 2,55 мл, 2,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин, а затем добавляли 3M MeMgBr в ТГФ (2,55 мл, 7,65 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 25 °C и перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили H_2O, экстрагировали EtOAc, промывали солевым растворомм, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением N-[3-ацетил-2-фтор-5-

(трифторметил)фенил]ацетамида (510 мг, выход 76,09%). ^{1}H ЯМР (метанол-d_4, 400МГц) δ м. д. = 8,62 (дд, J = 6,4, 2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 6,0, 2,0 Гц, 1H), 2,66 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 2,23 (с, 3H).

[00382] Этап 6.

[00383] К раствору N-[3-ацетил-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]ацетамида (510 мг, 1,94 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (281,83 мг, 2,33 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (1,21 мл, 5,81 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и затем к раствору добавляли MeOH (78,42 мкл, 1,94 ммоль) и $LiBH_4$ (42,21 мг, 1,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разбавляли ледяной водой и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением N-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*трет*-бутилсульфинил]амино]этил]-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]ацетамида (150 мг, выход 20,17%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{15}H_{21}F_4N_2O_2S$: 369,1; полученное 369,1. ^{1}H ЯМР (метанол-d_4, 400МГц) δ м. д. = 8,29-8,38 (м, 1H), 7,62 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,2 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,53 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,23 (с, 9H).

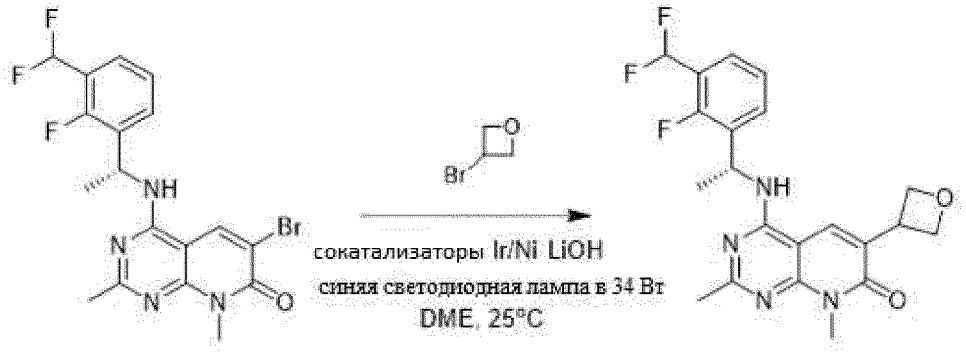
[00384] Этап 7.

[00385] К раствору N-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-трет-бутилсульфинил]амино]этил]-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]ацетамида (150 мг, 407 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли 4M HCl в MeOH (1,63 мл, 6,52 ммоль). Раствор перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Затем pH доводили до ~8, используя раствор NaOH/MeOH, и смесь фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток промывали смесью ДХМ/MeOH (10:1), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-фтор-5-(трифторметил)анилина (110 мг, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_9H_{11}F_4N_2$: 223,1; полученное 223,0.

[00386] Этап 8.

[00387] К раствору 3-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-фтор-5-(трифторметил)анилина (110 мг, 495,09 мкмоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли 6-(1-ацетил-4- пиперидил)-4-гидрокси-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (149,68 мг, 495,09 мкмоль), BOP (350,35 мг, 792,14 мкмоль) и DBU (223,87 мкл, 1,49 ммоль) . Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. Реакцию разбавляли насыщ. $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[3-амино-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил] амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (24,5 мг, выход 9,47%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{27}F_4N_6O_2$: 507,2; полученное 507,3. ^{1}H ЯМР (метанол-d_4, 400МГц) δ м. д. = 8,33 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,98 (дд, *J* = 7,6, 2,0 Гц, 1H), 6,90 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,71-5,80 (м, 1H), 4,67-4,78 (м, 1H), 4,07 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,13-3,28 (м, 2H), 2,67-2,83 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,92-2,06 (м, 1H), 1,90-1,96 (м, 1H), 1,60-1,70 (м, 5H).

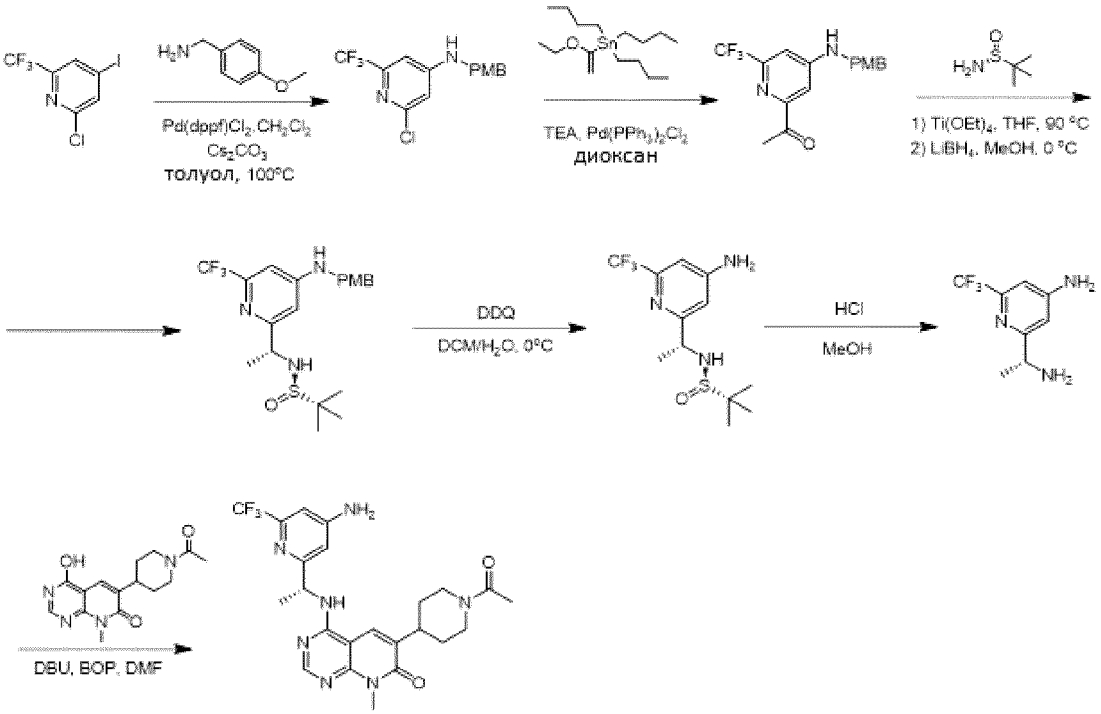
[00388] Пример 16: Синтез 4-[[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-2,8-диметил-6-(оксетан-3-ил)пиридо[2,3-d] пиримидин-7-она



[00389] Этап 1.

[00390] К раствору $(Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbbpy))PF_6$ (1,27 мг, 1,13 мкмоль), 6-бром-4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2- фторфенил]этил]амино]-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (50 мг, 113,32 мкмоль), 3-бромоксетана (23,28 мг, 169,97 мкмоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридина (304,14 мкг, 1,13 мкмоль) и бис(триметилсилил)силил-триметилсилана (34,96 мкл, 113,32 мкмоль) в DME (2 мл) добавляли литий гидроксид (5,43 мг, 226,63 мкмоль) и дихлорникель-1,2-диметоксиэтан (248,98 мкг, 1,13 мкмоль). Раствор дегазировали барботированием азота в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали и облучали синей светодиодной лампой мощностью 34 Вт в течение 16 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-2,8-диметил- 6-(оксетан-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (2 мг, выход 4,08%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{21}H_{22}F_3N_4O_2$: 419,16; полученное 419,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м. д. 8,32 (с, 1 H) 7,59 (т, *J* = 8,0 Гц, 1 H) 7,47(т, *J* = 6,0 Гц, 1 H) 7,23 (т, *J* = 6,0 Гц, 1 H) 7,02 (т, *J* = 54 Гц, 1 H) 5,83 - 5,77 (м, 1 H) 5,08 - 5,04 (м, 2 H) 4,88 (д, *J* = 8 Гц, 2 H) 4,47 - 4,39 (м, 1 H) 3,68 (с, 3 H) 2,40 (с, 3 H) 1,66 (д, *J* = 8,0 Гц 3 H).

[00391] Пример 17: Синтез 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[4-амино-6-(трифторметил)-2-пиридил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d] пиримидин-7-она



[00392] **Этап 1.**

[00393] К раствору 2-хлор-4-иод-6-(трифторметил)пиридина (2 г, 6,51 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (841,89 мкл, 6,51 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (4,24 г, 13,01 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2.DCM (265,63 мг, 325,27 мкмоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 100 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 2-хлор-N-[(4-метоксифенил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-4-амина (1,7 г, выход 82,51%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{14}H_{13}ClF_3N_2O$: 317,1; полученное 317,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,26 (д, J = 8,60 Гц, 2 H) 6,93 - 6,88 (м, 3 H) 6,65 (с, 1 H) 4,32 (с, 2 H) 3,78 (с, 3 H).

[00394] **Этап 2.**

[00395] К раствору 2-хлор-N-[(4-метоксифенил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-4-амина (1,1 г, 3,47 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (5,28 мл, 15,63 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли TEA (2,42 мл, 17,37 ммоль) и Pd$(PPh_3)_2Cl_2$ (487,58 мг, 694,65 мкмоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 100 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли 1 M HCl (10 мл) и перемешивали в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водн. KF и перемешивали в течение 20 мин. Смесь фильтровали. Органический слой промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 1-[4-[(4-метоксифенил)метиламино]-6-(трифторметил)-2-пиридил]этанона (980 мг, выход 87,02%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,30 - 7,24 (м, 3 H) 7,02 (д, J = 0,88 Гц, 1 H) 6,91 - 6,87 (м, 2 H) 4,36 (д, J = 5,51 Гц, 2 H) 3,77 (с, 3 H) 2,59 (с, 3 H).

[00396] **Этап 3.**

[00397] К раствору 1-[4-[(4-метоксифенил)метиламино]-6-(трифторметил)-2-пиридил]этанона (980 мг, 3,02 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (476,14 мг, 3,93 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли тетраэтокститан (3,13 мл, 15,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. Затем к смеси при 0°C добавляли $LiBH_4$ (78,98 мг, 3,63 ммоль) и MeOH (122,28 мкл, 3,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением (R)-N-[(1R)-1-[4-[(4-метоксифенил)метиламино]-6-(трифторметил)-2-пиридил]этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамида (800 мг, выход 59,79%) ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{20}H_{27}F_3N_3O_2S$: 430,2; полученное 430,1; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,29 (д, J = 8,50 Гц, 2 H) 6,92 (д, J = 8,63 Гц, 2 H) 6,82 (д, J = 11,26 Гц, 2 H) 4,44 - 4,40 (м, 1 H) 4,37 (с, 2 H) 3,79 (с, 3 H) 1,46 (д, J = 6,88 Гц, 3 H) 1,24 (с, 9 H).

[00398] **Этап 4.**

[00399] К раствору (R)-N-[(1R)-1-[4-[(4-метоксифенил)метиламино]-6-(трифторметил)-2-пиридил]этил]-2-метилпропан-2- сульфинамида (200 мг, 465,66 мкмоль) в ДХМ (5 мл) и H_2O (0,25 мл) при 0 °C добавляли DDQ (158,56 мг, 698,49 мкмоль). Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением (R)-

N-[(1*R*)-1-[4-амино-6-(трифторметил)-2-пиридил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида. (60 мг, выход 41,65%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{12}H_{19}F_3N_3OS$: 310,1; полученное 310,1.

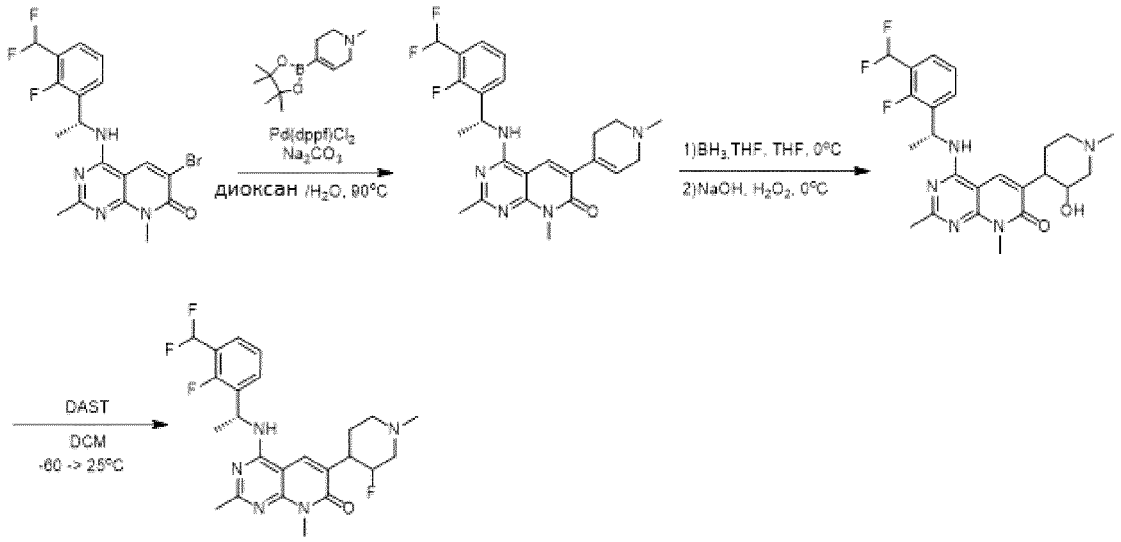
[00400] **Этап 5.**

[00401] (*R*)-N-[(1*R*)-1-[4-амино-6-(трифторметил)-2-пиридил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (60 мг, 193,95 мкмоль) добавляли к 4М HCl в MeOH и перемешивали в течение 1 часа. Смесь нейтрализовали водн. NaOH. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(1*R*)-1-аминоэтил]-6-(трифторметил)пиридин-4-амина (39 мг, сырой). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_8H_{11}F_3N_3$:206,1; полученное 206.1.

[00402] **Этап 6.**

[00403] К раствору 2-[(1*R*)-1-аминоэтил]-6-(трифторметил)пиридин-4-амина (39,8 мг, 193,98 мкмоль) и 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-гидрокси- 8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (64,51 мг, 213,37 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли BOP (137,27 мг, 310,36 мкмоль) и DBU (87,71 мкл, 581,93 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 16 часов. Смесь разбавляли насыщ. $NaHCO_3$ и водой, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[4-амино-6-(трифторметил)-2-пиридил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (20 мг, выход 20,85%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{23}H_{27}F_3N_7O_2$: 490,2; полученное 490,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,32 (с, 1 H) 8,12 (д, *J* = 1,2 Гц, 1 H) 6,78 (с, 1 H) 6,69 (т, *J* = 2,21 Гц, 1 H) 5,39 - 5,36 (м, 1 H) 4,76 - 4,67 (м, 1 H) 4,10 - 4,03 (м, 1 H) 3,71 (с, 3 H) 3,29 - 3,26 (м, 1 H) 3,25 - 3,14 (м, 1 H) 2,80 - 2,71 (м, 1 H) 2,14 (с, 3 H) 2,06 - 1,90 (м, 2 H) 1,68 - 1,61 (м, 1 H) 1,59 (д, *J* = 7,06 Гц, 3 H).

[00404] **Пример 18: Синтез 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(3-фтор-1-метил-4-пиперидил)-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она**



[00405] **Этап 1.**

[00406] К раствору 6-бром-4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-2,8-диметилпиридо[2,3-d] пиримидин-7-она (1,8 г, 4,08 ммоль) в диоксане (18 мл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин (1,37 г, 6,12 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (298,49 мг, 407,94 мкмоль), H_2O (3,8 мл) и Na_2CO_3 (864,74 мг, 8,16 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 90 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-2,8-диметил-6-(1-метил- 3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,9 г, сырой). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,17 (с, 1 H) 7,59 - 7,55 (м, 1 H) 7,47 - 7,44 (м, 1 H) 7,23 - 7,20 (м, 1 H) 7,00 (т, *J* = 54,8 Гц, 1 H) 6,42 (с, 1 H) 5,80 - 5,75 (м, 1 H) 3,65 (с, 3 H) 3,26 (с, 2 H) 2,84 - 2,81 (м, 2 H) 2,70 (с, 2 H) 2,48 (с, 3 H) 2,37 (с, 3 H) 1,64 (д, *J* = 8 Гц, 3 H)

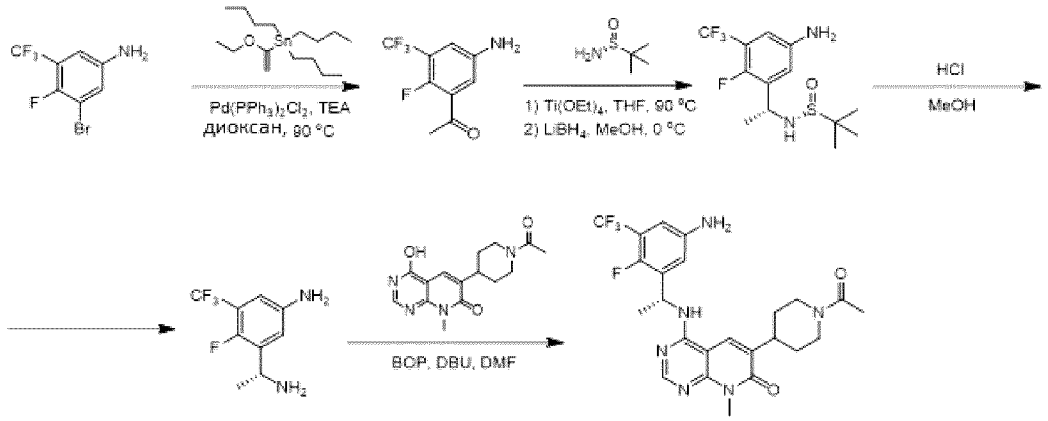
[00407] Этап 2.

[00408] К раствору 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-2,8-диметил-6-(1-метил-3,6-дигидро -2H-пиридин-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-онf (1 г, 2,19 ммоль) в ТГФ (30 мл) в атмосфере азота при 0 °C добавляли 1M BH_3 в ТГФ (13,12 мл, 13,14 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и водн. 2M NaOH (3,28 мл, 6,56 ммоль) lобавляли, а затем 30% H_2O_2 (2,10 мл, 21,86 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 5 °C. Реакционную смесь нагревали до 30 °C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в 10% водн. $Na_2S_2O_3$ и перемешивали 15 мин. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(3-гидрокси-1-метил-4 -пиперидил)-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (100 мг, выход 9,62%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{24}H_{29}F_3N_5O_2$: 476,2; полученное 476,3.

[00409] Этап 3.

[00410] К раствору 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(3-гидрокси-1-метил-4-пиперидил)-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,07 г, 147,21 мкмоль) в ДХМ (5 мл) при -60 °C добавляли N-этил-N-(трифторсульфанил)этанамин (38,90 мкл, 294,42 мкмоль). Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь постепенно выливали в $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 15 мин. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(3-фтор-1-метил-4 -пиперидил)-2,8-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (8 мг, выход 10,47%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{28}F_4N_5O$: 478,2; полученное 478,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,47 (с, 1 H) 7,58 (т, *J* = 8 Гц, 1 H) 7,47 (т, *J* = 8 Гц, 1 H) 7,22 (т, *J* = 8 Гц, 1 H) 6,99 (т, *J* = 54,8 Гц, 1 H) 5,83 - 5,77 (м, 1 H) 3,68 (с, 3 H) 3,15 - 2,81 (м, 5 H) 2,62 (с, 3 H) 2,39 (с, 3 H) 1,91 (т, *J* = 12 Гц, 2 H) 1,64 (д, *J* = 8 Гц, 3 H).

[00411] Пример 19: Синтез 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



[00412] **Этап 1.**

[00413] К раствору 3-бром-4-фтор-5-(трифторметил)анилина (1 г, 3,88 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (1,96 мл, 5,81 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли ТЭА (1,35 мл, 9,69 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (272,04 мг, 387,58 мкмоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 90 °C в течение 3 часов. Реакцию доводили до pH=2 с помощью 1M HCl и перемешивали в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический слой выливали в водн. KF и перемешивали в течение 20 мин. Смесь фильтровали, промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с подучением 1-[5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этанона (440 мг, выход 51,33%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м. д. 7,25 (д, *J* = 4 Гц, 1 H) 7,11 (д, *J* = 4 Гц, 1 H) 2,58 (д, *J* = 4,63 Гц, 3 H).

[00414] **Этап 2.**

[00415] К раствору 1-[5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этанона (440 мг, 1,99 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (313,48 мг, 2,59 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли тетраэтокститан (1,24 мл, 5,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли $LiBH_4$ (47,67 мг, 2,19 ммоль) и MeOH (80,51 мкл, 1,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-[(1*R*)-1-[5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (350 мг, выход 53,90%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{13}H_{19}F_4N_2OS$:327,1; полученное 327.05.

[00416] **Этап 3.**

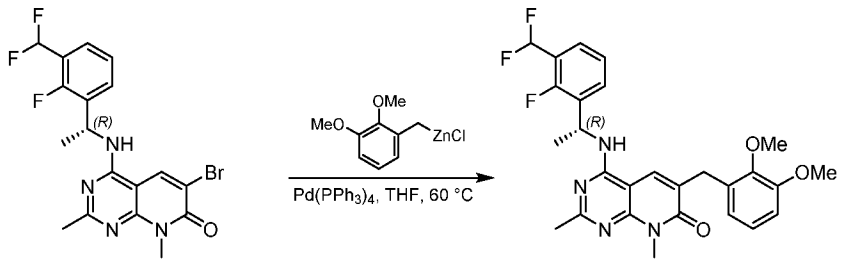
[00417] К раствору N-[(1*R*)-1-[5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (350 мг, 1,07 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли 4 M HCl в MeOH (1,07 мл, 4,28 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Смесь доводили до pH=8 с помощью водн. NaOH и растворитель удаляли при пониженном давлении.. Остаток растворяли в смеси ДХМ/MeOH (10:1), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-[(1*R*)-1-аминоэтил]-4-фтор-5-(трифторметил)анилина (200 мг), неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_9H_{11}F_4N_2$:223,1; полученное 223.1.

[00418] **Этап 4.**

[00419] К раствору 3-[(1*R*)-1-аминоэтил]-4-фтор-5-(трифторметил)анилина (100 мг, 450,08 мкмоль) и 6-

(1-ацетил-4-пиперидил)-4-гидрокси-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (136,07 мг, 450,08 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли BOP (318,50 мг, 720,13 мкмоль) и DBU (203,5 мкл, 1,35 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этил] амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (20 мг, выход 8,60%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{24}H_{27}F_4N_6O_2$:507,2; полученное 507.2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м. д. 8,31 (с, 1 H) 8,19 (с, 1 H) 6,90 - 6,85 (м, 1 H) 6,80 - 6,76 (м, 1 H) 5,68 - 5,60 (м, 1 H) 4,74 - 4,67 (м, 1 H) 4,12 - 4,01 (м, 1 H) 3,71 (с, 3 H) 3,26 - 3,14 (м, 1 H) 2,79 - 2,72 (м, 1 H) 2,14 (д, *J* = 1,32 Гц, 3 H) 2,07 - 1,90 (м, 2 H) 1,70 - 1,62 (м, 2 H) 1,60 (д, *J* = 7,06 Гц, 3 H).

[00420] Пример 20: Синтез (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(2,3-диметоксибензил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



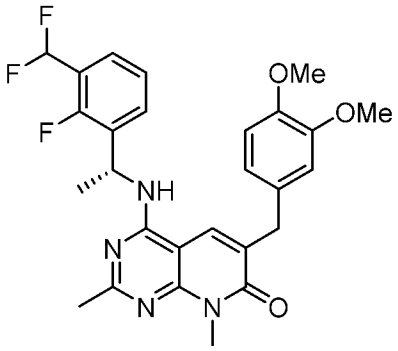
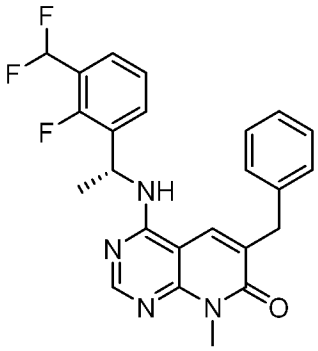
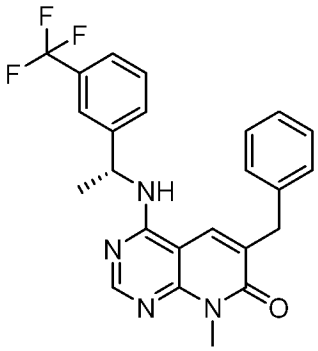
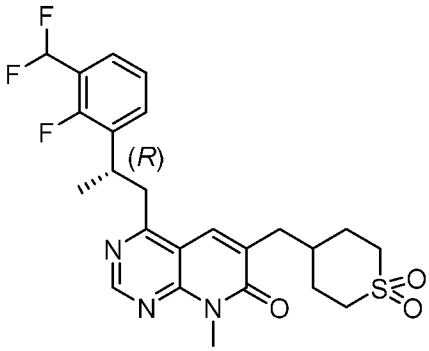
[00421] Этап 1.

[00422] К раствору 6-бром-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-2,8-диметил-7H,8H-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-она (81,3 мг, 184 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (21,2 мг, 18,3 мкмоль) в ТГФ (2,0 мл) добавляли к раствору 3,4-диметоксибензилцинкхлорида (0,5 М в ТГФ, 1,0 мл, 0,50 ммоль) при 25 °C в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 30 мин. Смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(2,3-диметоксибензил)-2-метилпиридо. [2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (9,7 мг, выход 10%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{21}H_{28}N_5O_3$: 513,2; полученное 513,5; ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,07 (с, 1H), 7,55 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,47 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,22 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,15 – 6,88 (м, 3H), 6,81 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 5,77 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,01 – 3,92 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,61 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

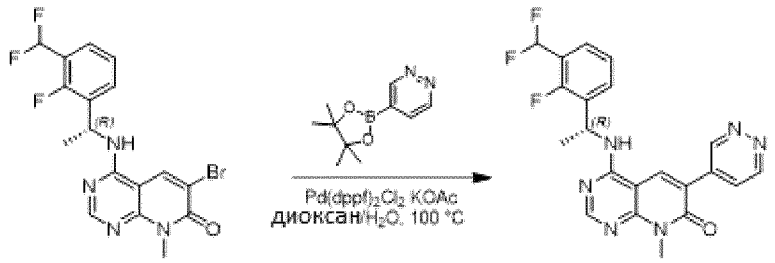
[00423] Следующие примеры с 20-1 по 20-4, показанные в Таблице 5, были синтезированы аналогично Примеру 20.

Таблица 5. Пример 20-1 – 20-4

Пример №	Структура	Определенная масса

20-1		513,5
20-2		439,4
20-3		439,6
20-4		495,1

[00424] Пример 21: Синтез (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-(пиридазин-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидина-7(8H)-она

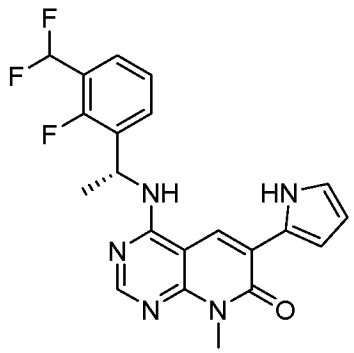


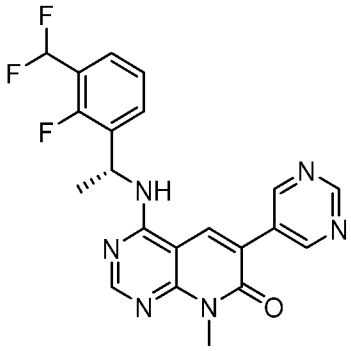
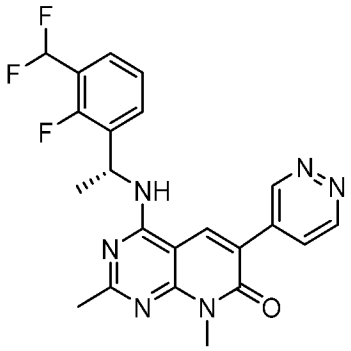
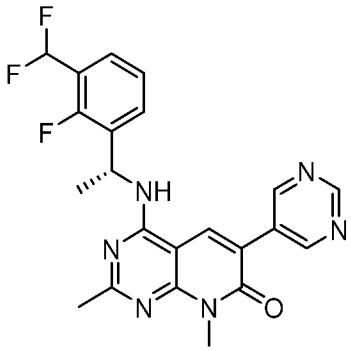
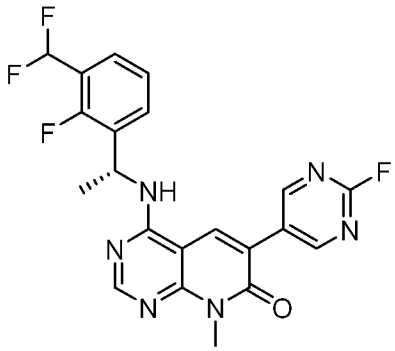
[00425] **Этап 1.**

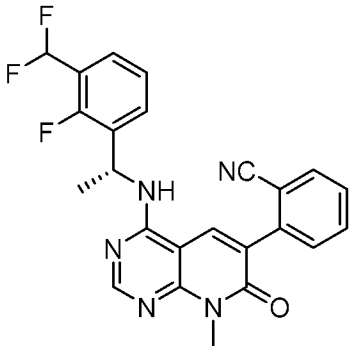
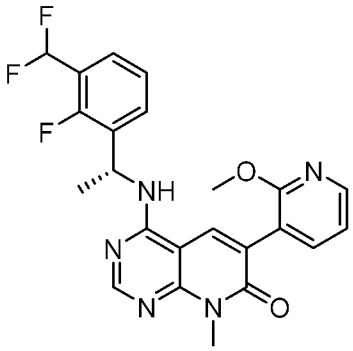
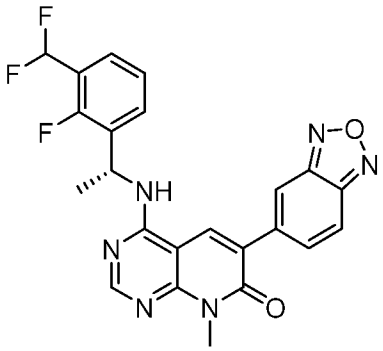
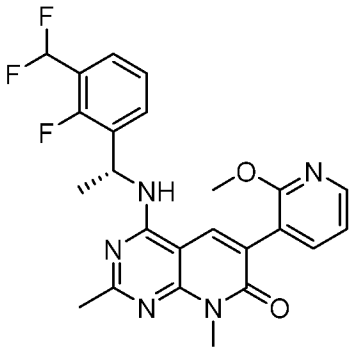
[00426] Смесь 6-бром-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (43,6 мг, 102 мкмоль), пинаколового эфира пиридазин-4-бороновой кислоты (33,1 мг, 160 мкмоль) и KOAc (32,0 мг, 326 мкмоль) в диоксане (2,0 мл) и воде (0,5 мл) барботировали N_2 в течение 10 мин. К этой смеси добавляли дихлорметановый комплекс $Pd(dppf)_2Cl_2$ (8,3 мг, 10 мкмоль) при 25 °C в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 30 мин. Смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-(пиридазин-4-ил) пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (16,5 мг, выход 38%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{21}H_{18}F_3N_6O$: 427,1; полученное 427,3; ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 9,69 (дд, *J* = 2,4, 1,2 Гц, 1H), 9,25 (дд, *J* = 5,5, 1,3 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,27 (дд, *J* = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 7,63 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,02 (т, *J* = 54,9 Гц, 1H), 5,82 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 1,69 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

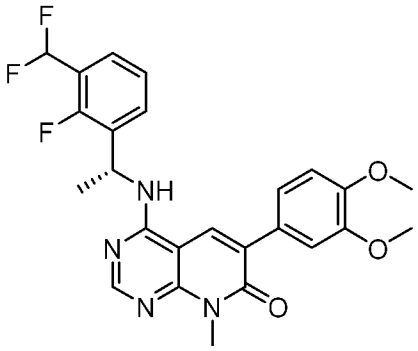
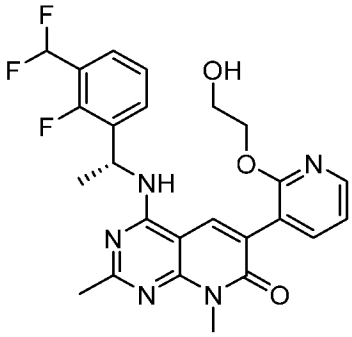
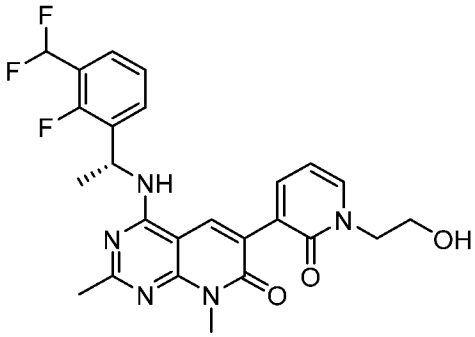
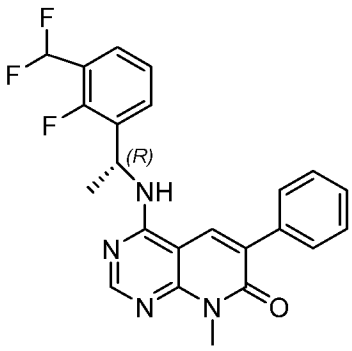
[00427] Следующие примеры с 21-1 по 21-15, показанные в Таблице 6, были синтезированы аналогично Примеру 21.

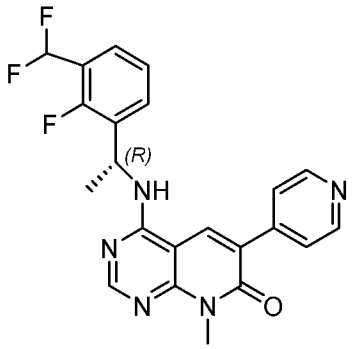
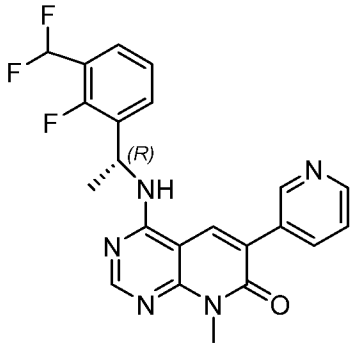
Таблица 6. Пример 21-1 – 21-15

Пример №	Структура	Определенная масса
21-1		414,5

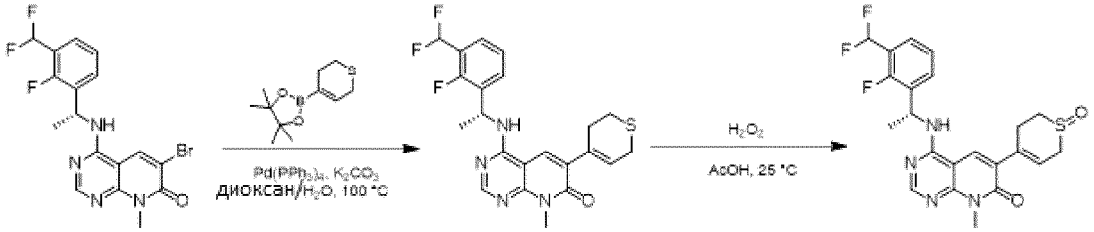
21-2		427,5
21-3		441,3
21-4		441,4
21-5		445,4

21-6		450,4
21-7		456,0
21-8		467,5
21-9		470,1

21-10		485,4
21-11		500,0
21-12		500,0
21-13		425,4

21-14		426,07
21-15		426,07

[00428] Пример 22: Синтез 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(1-имино-1-оксидо-1,2,3,6-тетрагидро-1λ^6 -тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



[00429] Этап 1.

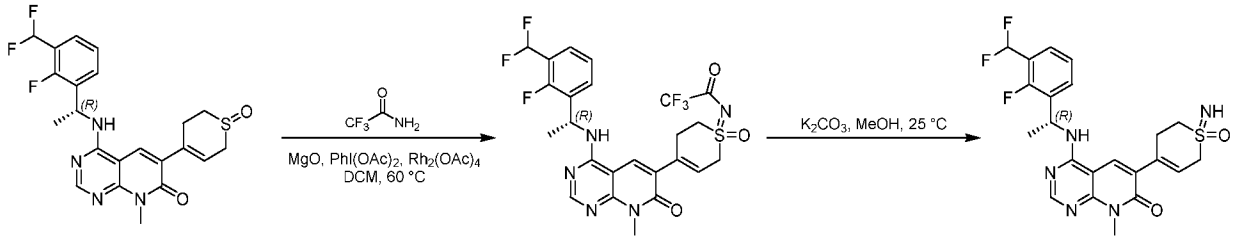
[00430] Смесь 6-бром-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,52 г, 3,55 ммоль), пинаколового эфира 3,6-дигидро-2h-тиопиран-4-илбороновой кислоты (2,07 г, 9,15 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (627 мг, 542 мкмоль), и K_2CO_3 (1,52 г, 10,9 ммоль) в диоксане (50 мл) и H_2O (20 мл) барботировали N_2 в течение 5 мин. Смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в атмосфере N_2 в течение 2 часов. Реакцию гасили водой, экстрагировали EtOAc, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (1,41 г, выход 89%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{22}F_3N_4OS$: 447,2; полученное 447,4.

[00431] Этап 2.

[00432] К смеси (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (1,41 г, 3,15 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) добавляли водный раствор перекиси водорода (30%, 416 мкл, 4,05 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 30

мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), гасили водой (200 мл) и нейтрализовали $NaHCO_3$. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6- (1-оксидо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (1,43 г, выход 99%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{22}F_3N_4O_2S$: 463,1; полученное 463,4; ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,32 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,58 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,49 (т, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,02 (т, *J* = 54,9 Гц, 1H), 6,12 – 6,06 (м, 1H), 5,83 – 5,74 (м, 1H), 3,77 (д, *J* = 17,7 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,49 (дд, *J* = 17,9, 4,7 Гц, 1H), 3,30 – 3,21 (м, 1H), 3,16 – 3,06 (м, 1H), 3,05 – 2,89 (м, 2H), 1,66 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[00433] Пример 23: Синтез 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(1-имино-1-оксидо-1,2,3,6-тетрагидро-1λ^6 -тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



[00434] Этап 1.

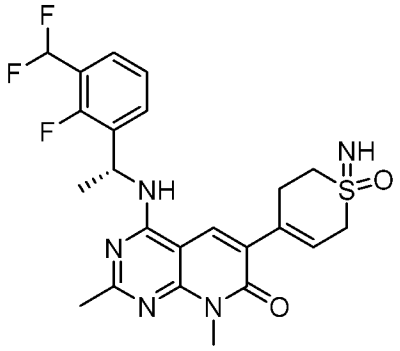
[00435] К смеси оксида магния (407 мг, 10,1 ммоль), $PhI(OAc)_2$ (1,48 г, 4,59 ммоль), трифторацетамида (516 мг, 4,56 ммоль) и $Rh_2(OAc)_4$ (135 мг, 305 мкмоль) добавляли раствор 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-(1-оксидо-3,6-дигидро-2H-тиопирана -4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (711 мг, 1,53 ммоль) в ДХМ (15 мл). Смесь нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь фильтровали через Целит® и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением *N*-(4-(4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-7-оксо- 7,8-дигидропиридо[2,3-d]пи римидин-6-ил)-1-оксидо-3,6-дигидро-2H-1λ^6- тиопиран-1-илиден)-2,2,2-трифторацетамида (741 мг, выход 72 %). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{22}F_6N_5O_3S$: 574,1; полученное 574,2.

[00436] Этап 2.

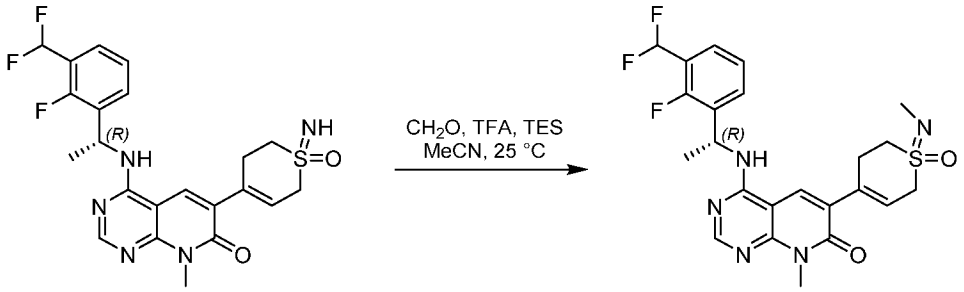
[00437] К раствору *N*-(4-(4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидроп[2,3-d]пиримидин-6-ил)-1-оксидо-3,6-дигидро-2H-1λ^6-тиопиран-1-илиден)-2,2,2-трифторацетамид (213 мг, 371 мкмоль) в MeOH (6,0 мл) добавляли K_2CO_3 (102 мг, 738 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 5 мин. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, гасили водой, экстрагировали EtOAc, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(1-имино-1-оксидо-1, 2,3,6-тетрагидро-1λ^6-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (26,7 мг, выход 16%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{23}F_3N_5O_2S$: 478,1; полученное 478,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,32 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,58 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,49 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,02 (т, *J* = 54,9 Гц, 1H), 6,07 – 6,03 (м, 1H), 5,78 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,01 – 3,89 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,48 – 3,35 (м, 2H), 3,21 – 3,05 (м, 2H), 1,66 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

[00438] Следующие примеры 23–1, приведенные в Таблице 7, синтезировали способом, аналогичным Примеру 23.

Таблица 7. Пример 23-1

Пример №	Структура	Определенная масса
Пример 23-1		492,3

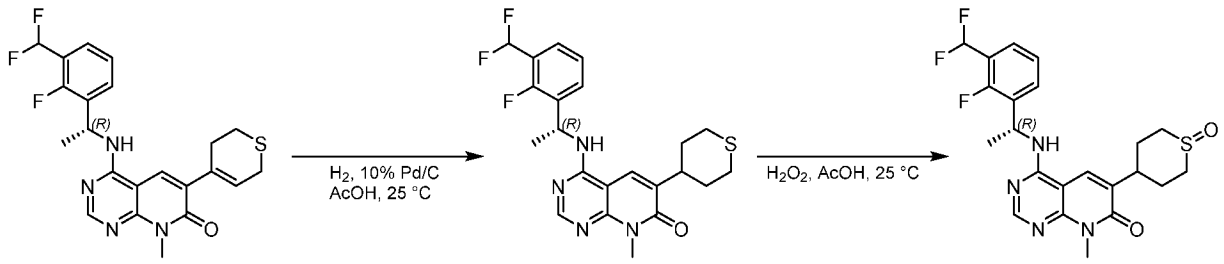
[00439] Пример 24: Синтез 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-(1-(метилимино)-1-оксидо-1,2,3,6-тетрагидро-1λ^6-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



[00440] Этап 1.

[00441] К смеси 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(1-имино-1-оксидо-1,2,3,6-тетрагидро -1λ^6-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (85,6 мг, 179 мкмоль) в MeCN (4,0 мл) добавляли водный раствор формальдегида (37 %, 53,2 мкл, 712 мкмоль) и трифторуксусную кислоту (54,4 мкл, 710 мкмоль). Раствор перемешивали при 25 °C в течение 30 мин. Добавляли триэтилсилан (114 мкл, 712 мкмоль) и смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 часов. Смесь упаривали при пониженном давлении, распределяли между водой и ДХМ и нейтрализовали добавлением $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали ДХМ и объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-(1-(метилимино)- 1-оксидо-1,2,3,6-тетрагидро-1λ^6-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (26,8 мг, выход 30%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{25}F_3N_5O_2S$: 492,2; полученное 492,4. ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,33 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,58 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,49 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,02 (т, *J* = 54,9 Гц, 1H), 6,08 – 6,01 (м, 1H), 5,78 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,08 – 4,00 (м, 1H), 3,94 – 3,87 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,51 – 3,41 (м, 2H), 3,16 – 3,00 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,66 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[00442] Пример 25: Синтез (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-(1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



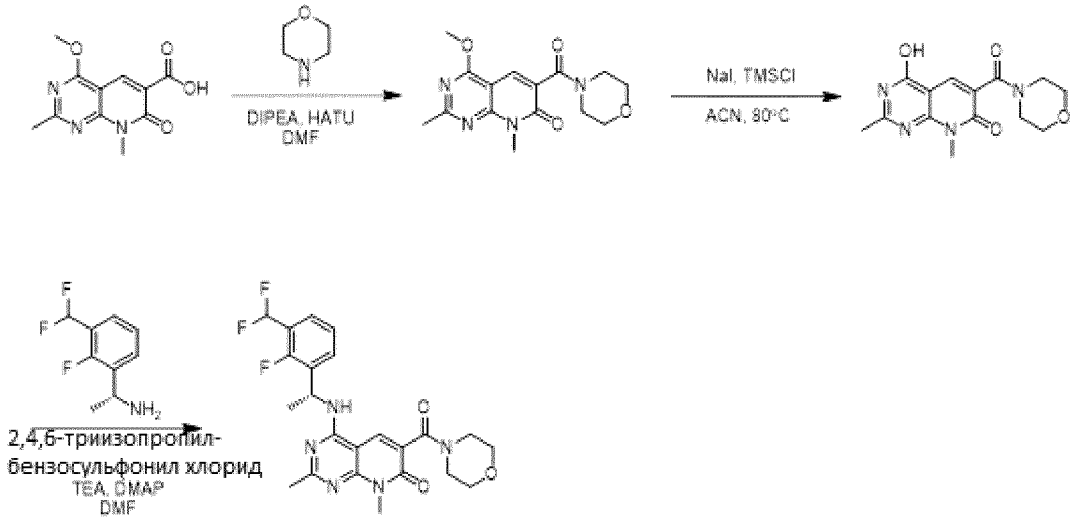
[00443] **Этап 1.**

[00444] К раствору (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (450 мг; 1,00 ммоль) в AcOH (5,0 мл) в атмосфере N_2 добавляли 10% мас. Pd/C (462 мг, 0,434 ммоль). Смесь помещали под баллон с водородом (1 атм) и перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через Целит® и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (247 мг, выход 55%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{24}F_3N_4$ OS: 449,2; полученное 449,2.

[00445] **Этап 2.**

[00446] К раствору (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (106 мг, 236 мкмоль) в AcOH (3,0 мл) добавляли водный раствор перекиси водорода (30%, 48,0 мкл, 467 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 мин. Реакцию разбавляли EtOAc и водой, затем обрабатывали $NaHCO_3$ до pH = 7. Фазы разделяли и водный раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты упаривали, а неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6- (1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (31,3 мг, выход 29%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{24}F_3N_4O_2S$: 465,2; полученное 465,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,31–8,20 (м, 2H), 7,61–7,56 (м, 1H), 7,51–7,48 (м, 1H), 7,26–7,23 (м, 1H), 7,13–6,91 (м, 1H), 5,82–5,76 (м, 1H), 3,72–3,70 (м, 3H), 3,61–3,14 (м, 2H), 2,98–2,90 (м, 1H), 2,50–2,28 (м, 1H), 2,06–1,96 (м, 1H), 1,69–1,66 (м, 3H).

[00447] **Пример 26: Синтез 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-2,8-диметил-6-(морфолин-4-карбонил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она**



[00448] **Этап 1.**

[00449] К раствору морфолина (169 мкл, 1,93 ммоль) и 4-метокси-2,8-диметил-7-оксо- 7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (400 мг, 1,61 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли DIPEA (839 мкл, 4,82 ммоль). После 5-минутного перемешивания добавляли HATU (749 мг, 2,09 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. водным $NaHCO_3$, твердые вещества отфильтровывали и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток объединяли с отфильтрованным твердым веществом и растирали с водой, получая 4- метокси-2,8-диметил-6-(морфолин-4-карбонил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (356 мг, выход 71%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{15}H_{19}N_4O_4$: 319,1; полученное 319,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,30 (с, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,95 (д, J = 1,4 Гц, 7H), 2,87 – 2,79 (м, 2H), 2,59 – 2,53 (м, 2H), 1,85 (с, 3H).

[00450] **Этап 2.**

[00451] Йодид натрия (1,02 г, 6,8 ммоль) добавляли к суспензии 4-метокси-2,8-диметил-6 -(морфолин-4-карбонил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (360 мг,1,13 ммоль) в MeCN (14,4 мл). Добавляли хлортриметилсилан (861 мкл, 6,79 ммоль) и смесь нагревали в запаянной пробирке при 80 °C в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в воде и насыщ. водный тиосульфат натрия добавляли до исчезновения темной окраски. Раствор экстрагировали EtOAc и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 4-гидрокси-2,8-диметил-6-(морфолин-4-карбонил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (322 мг, выход 94%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 7,87 (с, 1H), 3,64 – 3,48 (м, 6H), 3,55 (с, 3H), 3,26 – 3,18 (м, 2H), 2,37 (с, 3H).

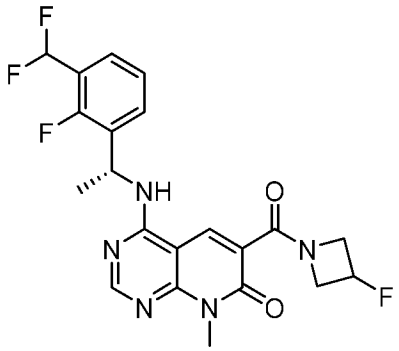
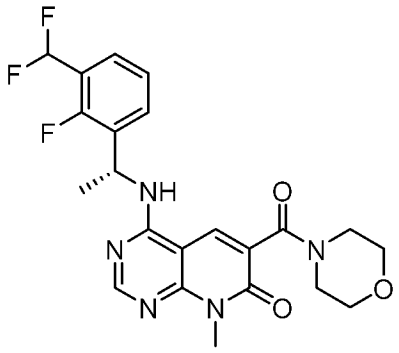
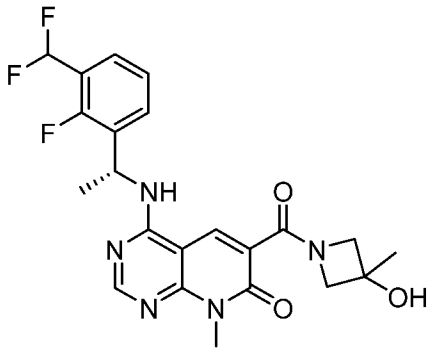
[00452] **Этап 3.**

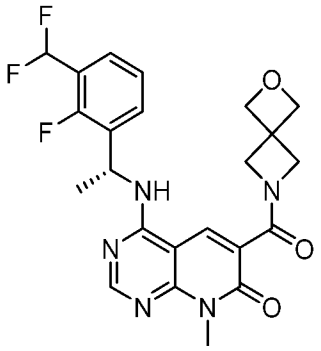
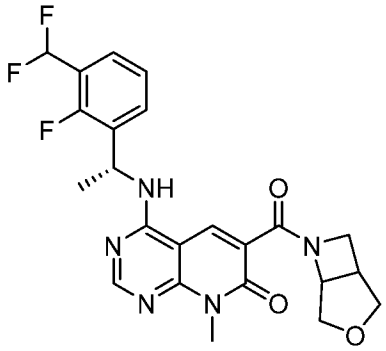
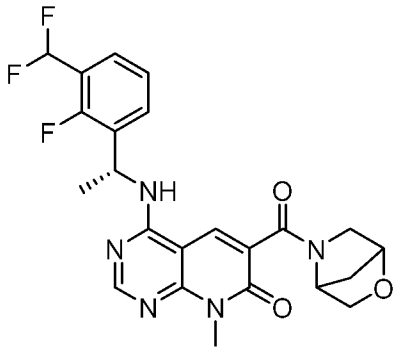
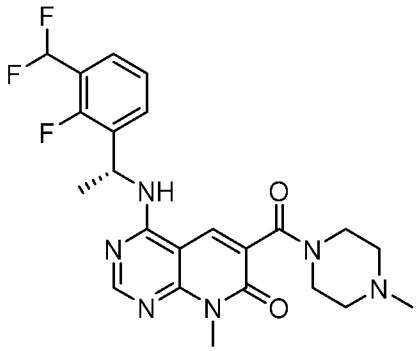
[00453] TEA (900 мкл, 4,73 ммоль) добавляли к суспензии 4-гидрокси-2,8-диметил-6- (морфолин-4-карбонил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7- один (320 мг, 1,05 ммоль) в ДМФА (11,2 мл). Добавляли 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилхлорид (637 мг, 2,1 ммоль) и DMAP (13 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа перед добавлением гидрохлорида (1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этан-1-амина (320 мг, 1,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром, промывали водой и солевым раствором, сушили

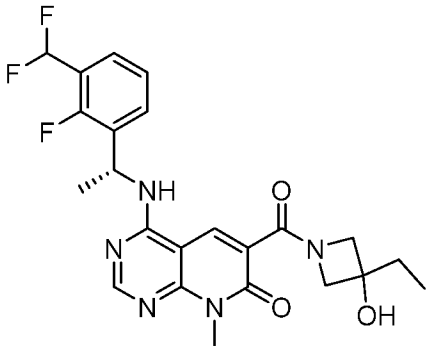
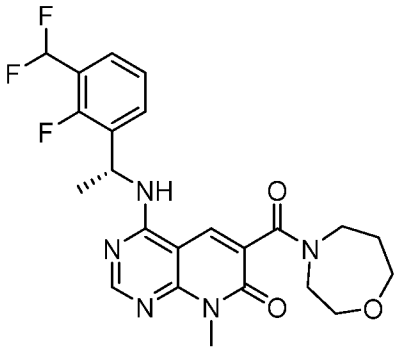
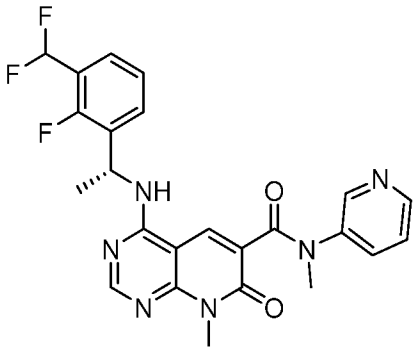
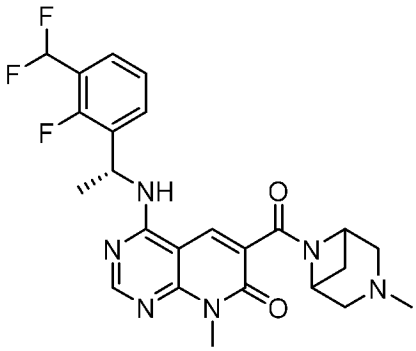
безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-{[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-2,8-диметил-6-(морфолин-4-карбонил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (100 мг, выход 20%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{25}F_3N_5O_3$: 476,2; полученное 476,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,44 (с, 1H), 7,59 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,02 (т, J = 54,9 Гц, 1H), 5,80 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 3,78 (с, 4H), 3,71 (с, 3H), 3,71 – 3,66 (м, 2H), 3,41 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,64 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

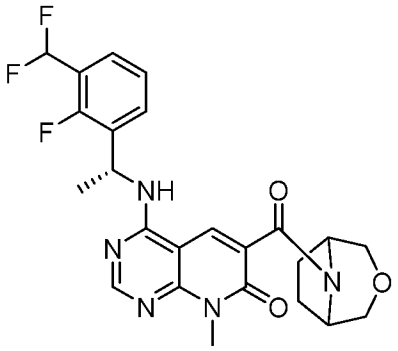
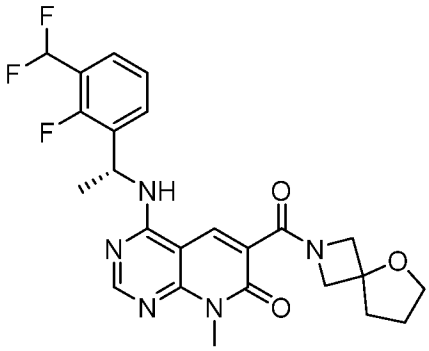
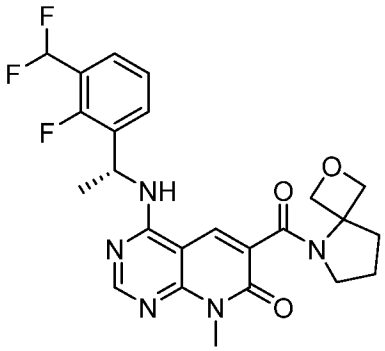
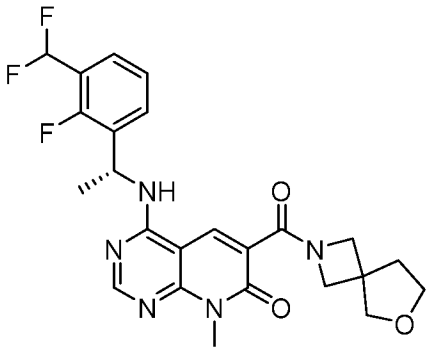
[00454] Следующие примеры с 26-1 по 26-52, показанные в Таблице 8, были синтезированы аналогично Примеру 26.

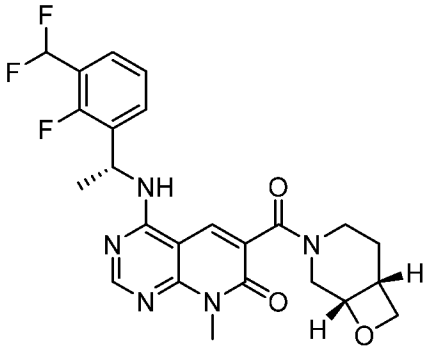
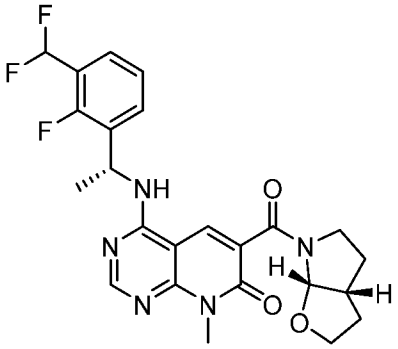
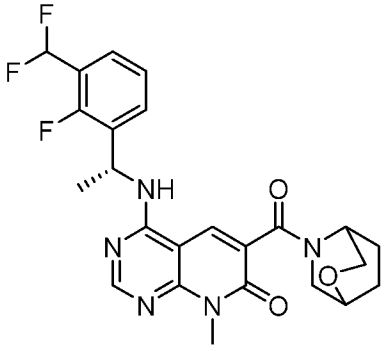
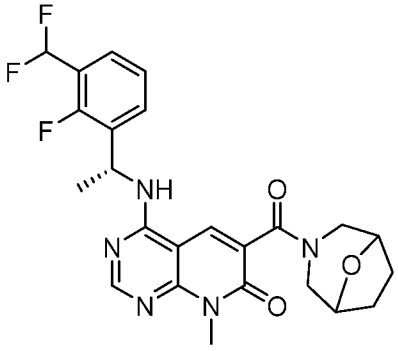
Таблица 8. Пример 26-1 – 26-52

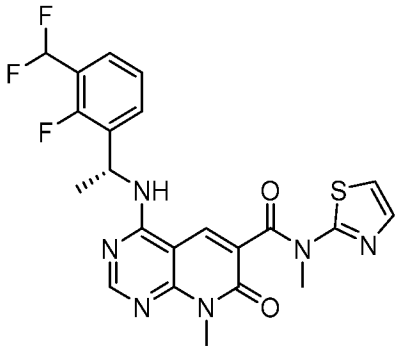
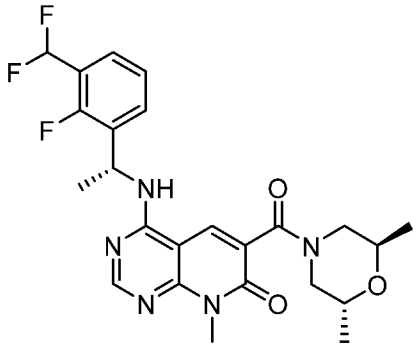
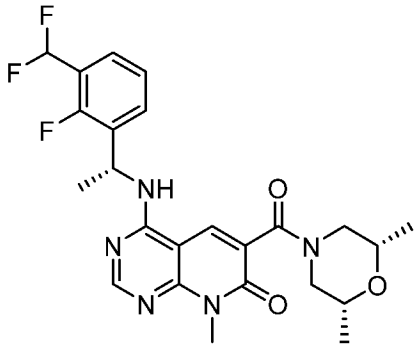
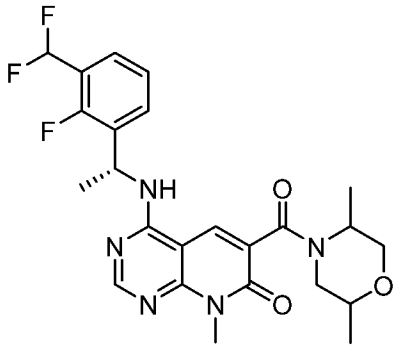
Пример №	Структура	Определенная масса
26-1		450,6
26-2		462,4
26-3		462,5

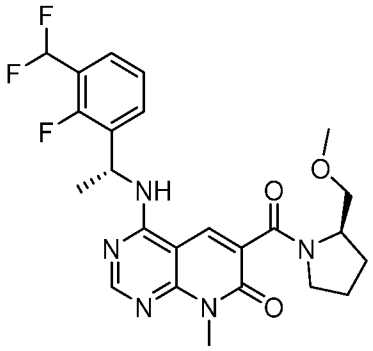
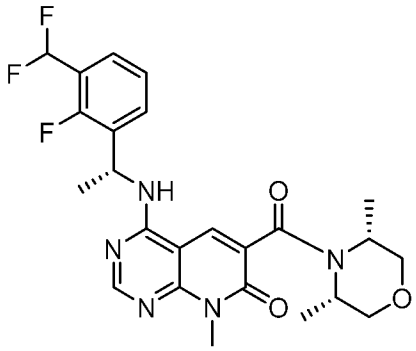
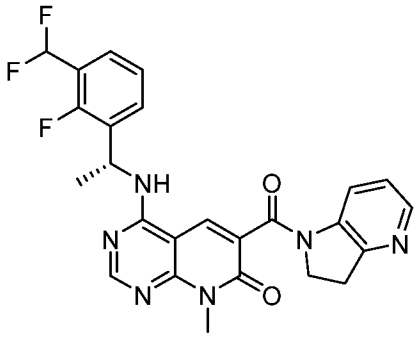
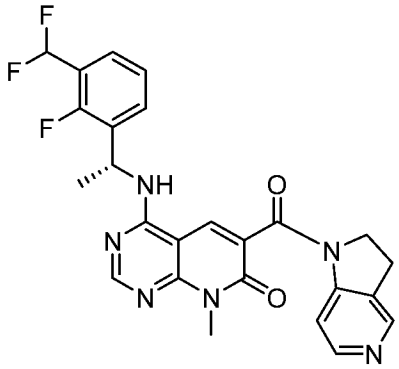
26-4		474,0
26-5		474,4
26-6		474,4
26-7		475,0

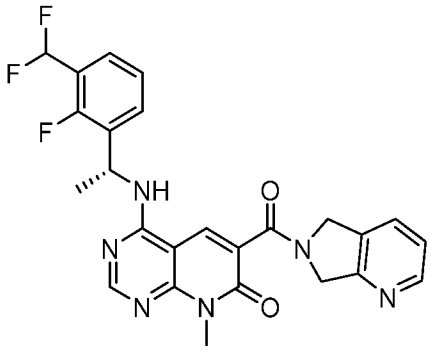
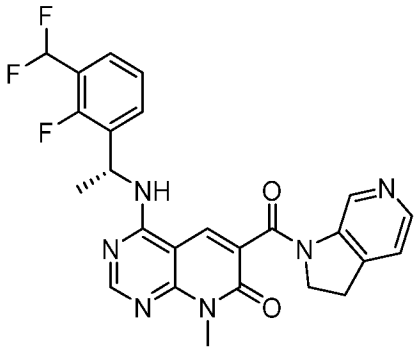
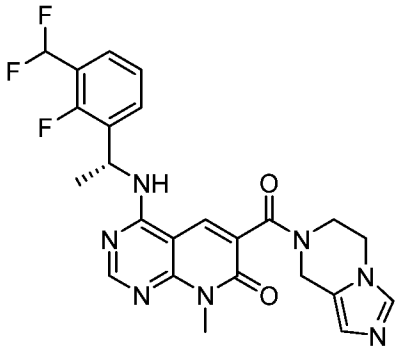
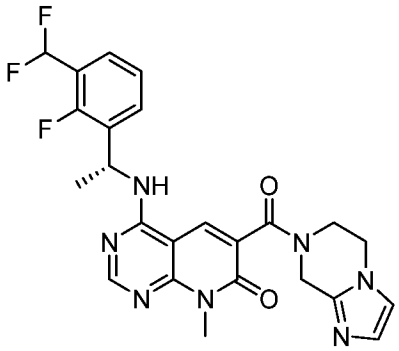
26-8		476,5
26-9		476,6
26-10		483,6
26-11		487,2

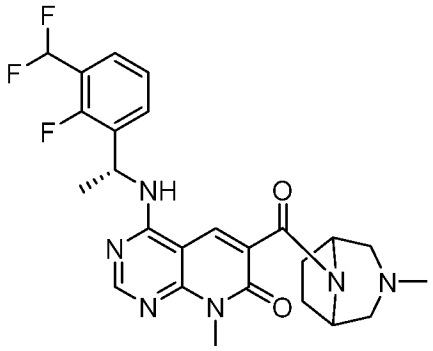
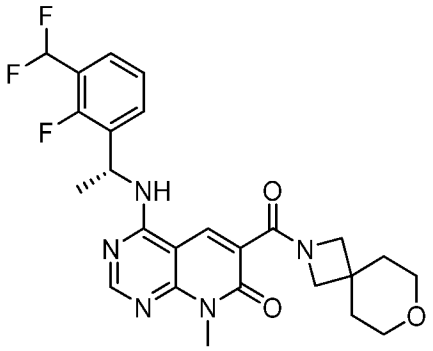
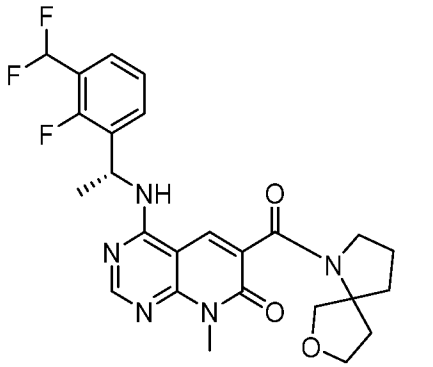
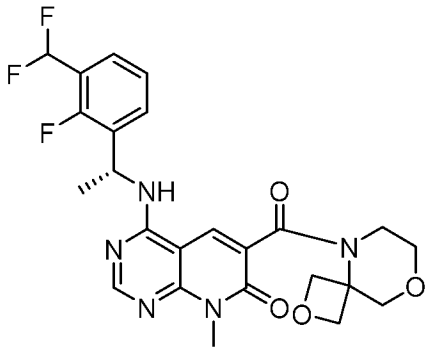
26-12		488,4
26-13		488,5
26-14		488,5
26-15		488,5

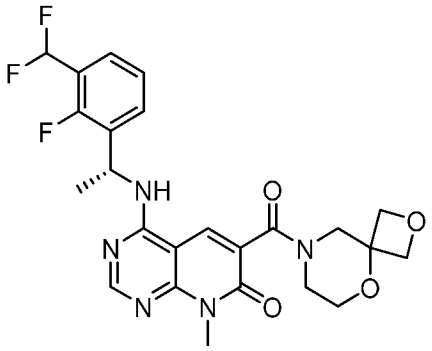
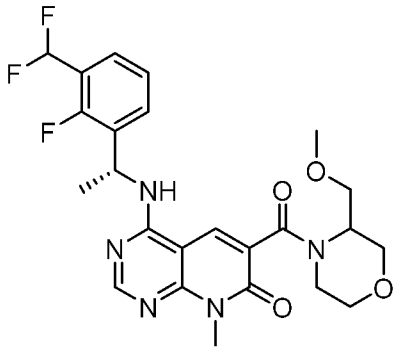
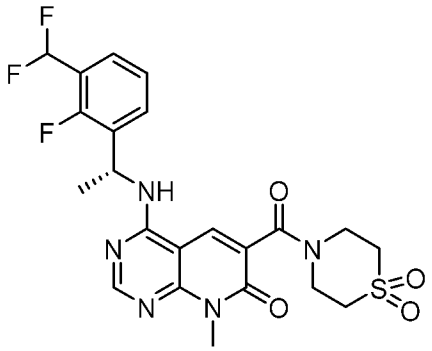
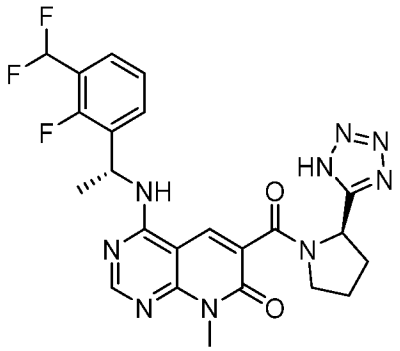
26-16		488,5
26-17		488,5
26-18		488,5
26-19		488,6

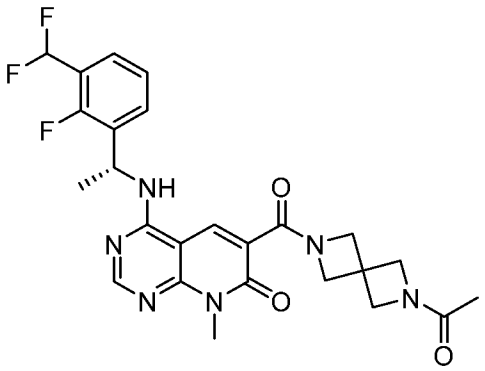
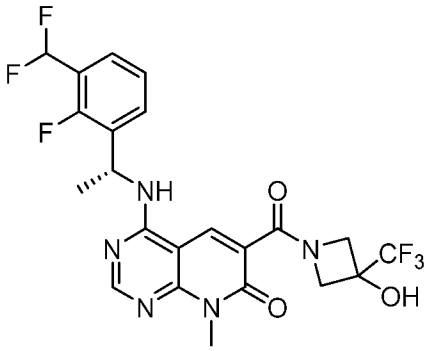
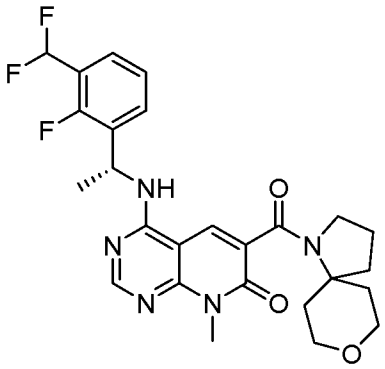
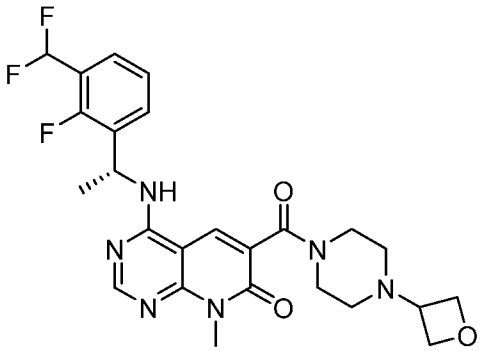
26-20		489,3
26-21		489,8
26-22		490,4
26-23		490,5

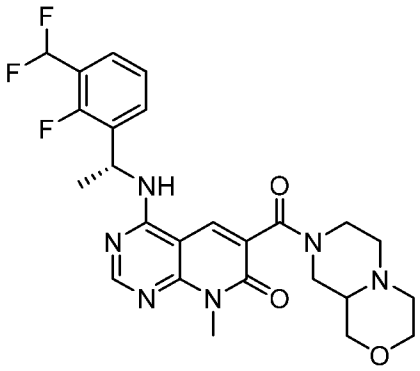
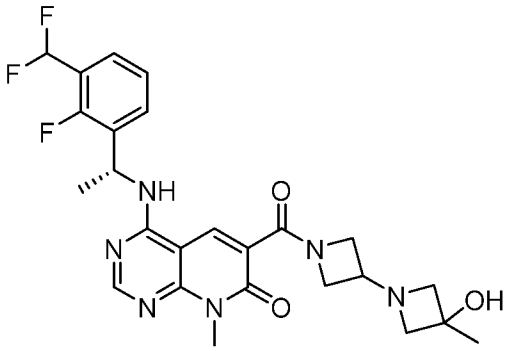
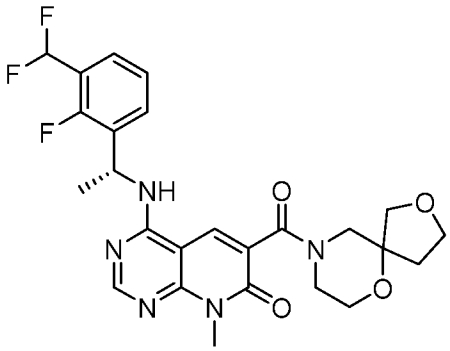
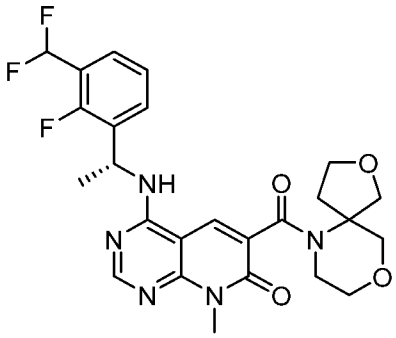
26-24		490,5
26-25		490,5
26-26		495,2
26-27		495,4

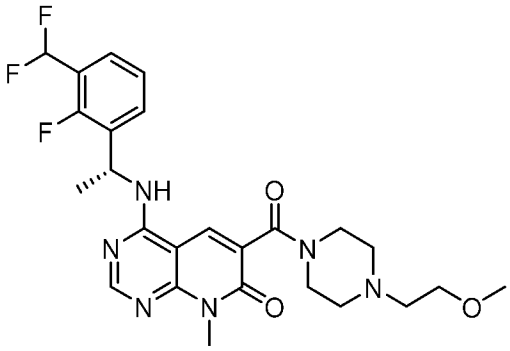
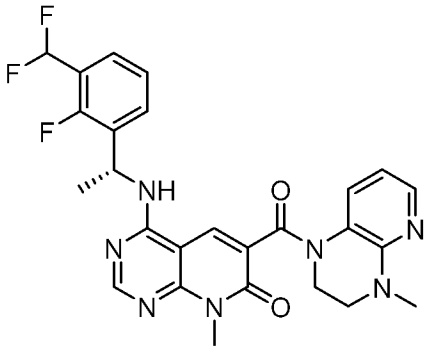
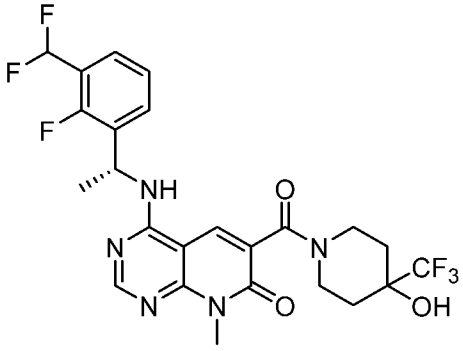
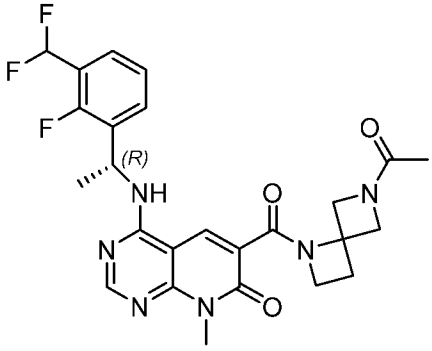
26-28		495,5
26-29		495,6
26-30		498,3
26-31		498,5

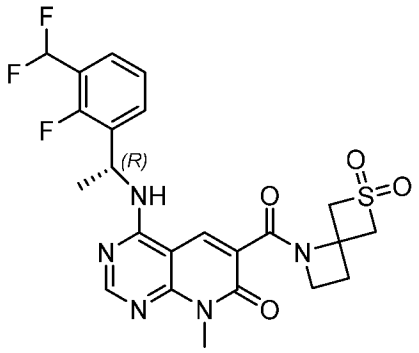
26-32		501,5
26-33		502,5
26-34		502,5
26-35		504,5

26-36		504,5
26-37		506,5
26-38		510,5
26-39		514,5

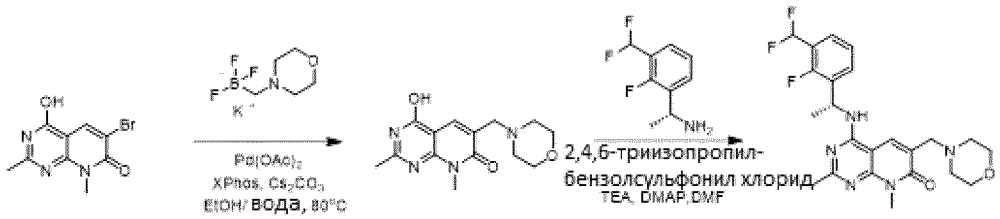
26-40		515,4
26-41		516,4
26-42		516,5
26-43		517,0

26-44		517,5
26-45		517,5
26-46		518,4
26-47		518,5

26-48		519,5
26-49		524,2
26-50		544,4
26-51		515,3

26-52		522,14

[00455] Пример 27: Синтез 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-2,8-диметил-6-[(морфолин-4-ил)метил]-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



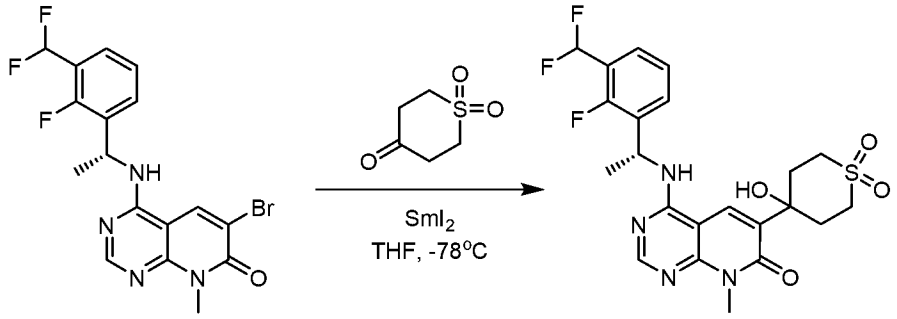
[00456] Этап 1.

[00457] Раствор 6-бром-4-гидрокси-2,8-диметил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (500 мг, 1,851 ммоль) в водном этаноле (этанол/вода, 9:1, 20 мл) дегазировали и добавляли (морфолин-4-ил)метилтрифторборат калия (498 мг, 2,41 ммоль), ацетат палладия(II) (12 мг, 0,056 ммоль), XPhos (44 мг, 0,093 ммоль) и карбонат цезия (1,51 г, 4,63 ммоль). Смесь перемешивали в инертной атмосфере при 80°C в течение 18 часов. Смесь фильтровали через слой Целита®, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией, получая 4-гидрокси-2,8-диметил-6-[(морфолин-4-ил)метил]-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (196 мг, выход 37%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{14}H_{19}N_4O_3$: 291,1; полученное 291,1.

[00458] Этап 2.

[00459] К раствору 4-гидрокси-2,8-диметил-6-[(морфолин-4-ил)метил]-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (300 мг, 1,11 ммоль) в ДМФА (9,0 мл), добавляли 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилхлорид (673 мг, 2,2 ммоль), TEA (952 мкл, 5,00 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (53,2 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли гидрохлорид (1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этан-1-амина (330 мг, 1,50 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-2,8-диметил -6-[(морфолин-4-ил)метил]-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (50 мг, выход 10%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{23}H_{27}F_3N_5O_2$: 462,1; полученное 462,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,26 (с, 1H), 7,57 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,45 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,21 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,00 (т, *J* = 54,9 Гц, 1H), 5,77 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,71 (т, *J* = 4,6 Гц, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,49 (с, 2H), 2,55 (т, *J* = 4,7 Гц, 4H), 2,37 (с, 3H), 1,64 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

[00460] Пример 28: Синтез 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]-этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3- d]пи римидин-6-ил)-4-гидрокси-1λ⁶-тиан-1,1-диона

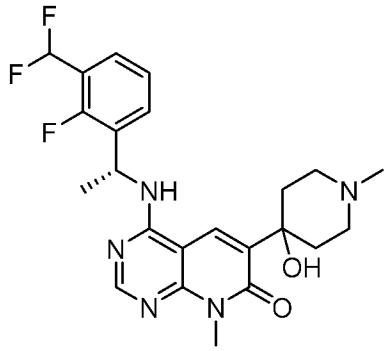


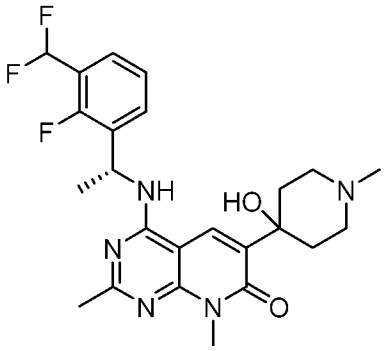
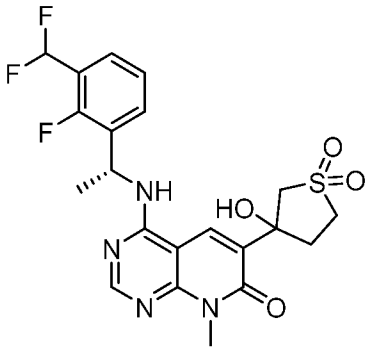
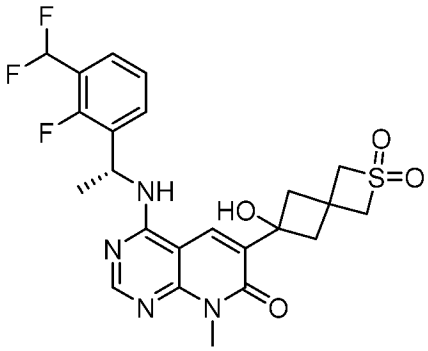
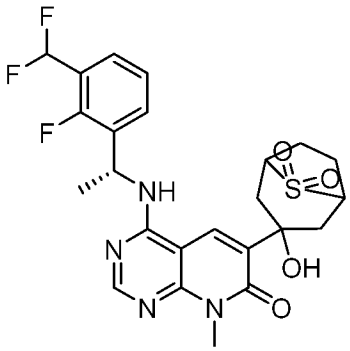
[00461] Этап 1.

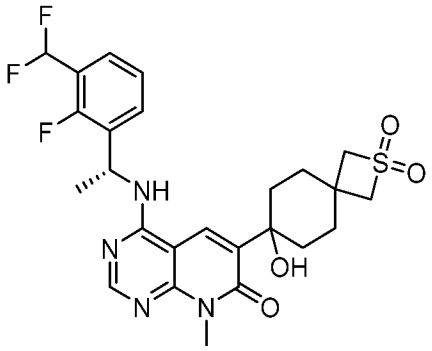
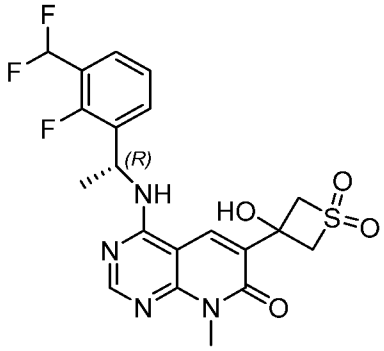
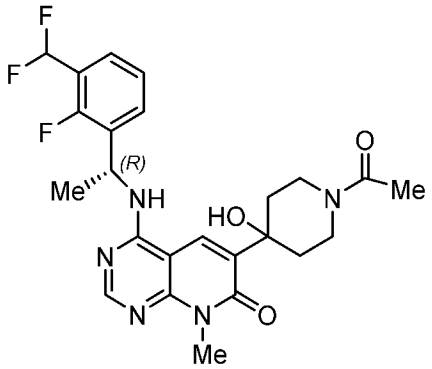
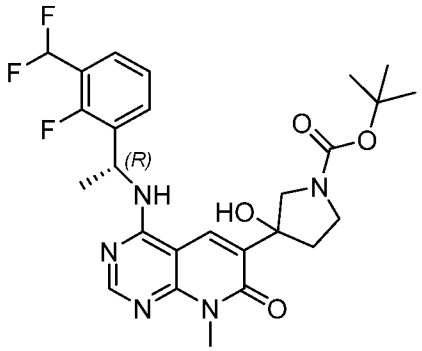
[00462] К раствору 6-бром-4-{[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (150 мг, 0,35 ммоль) и тетрагидротиопиран-4-он 1,1-диоксида (104 мг, 0,7 ммоль) в ТГФ (4,5 мл) при -78 °C добавляли 0,1 M раствор SmI_2 в ТГФ (24,6 мл, 2,46 ммоль). После 4-часового перемешивания при -78 °C добавляли дополнительное количество 0,1 M раствора SmI_2 в ТГФ (1,4 мл, 0,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщ. водным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H, 8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-4-гидрокси-1λ⁶-тиан-1,1-диона (80 мг, выход 46%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{24}F_3N_4O_4S$: 497,1; полученное 497,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,74 – 8,59 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,71 – 7,59 (м, 1H), 7,52 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,31 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 54,4 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,77 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,43 (д, *J* = 13,1 Гц, 2H), 3,15 – 2,95 (м, 4H), 1,92 (д, *J* = 13,9 Гц, 2H), 1,59 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[00463] Следующие примеры с 28-1 по 28-9, показанные в Таблице 9, были синтезированы аналогично Примеру 28.

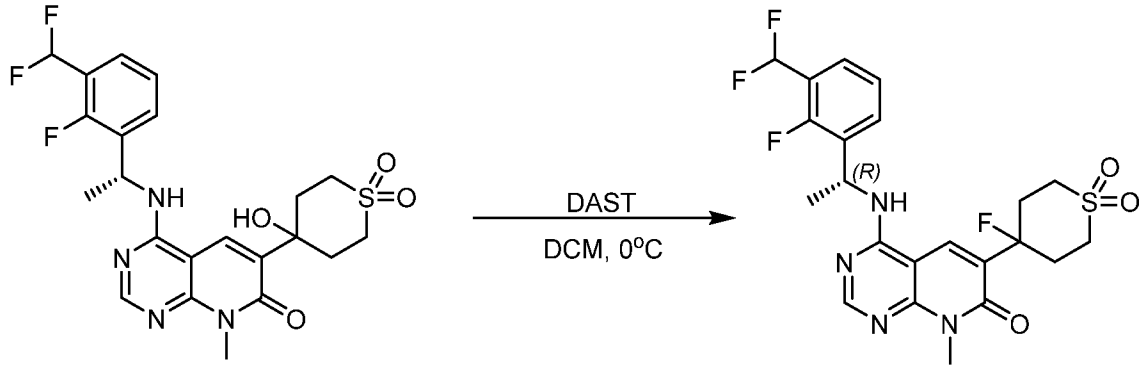
Таблица 9. Пример 28-1 – 28-9

Пример №	Структура	Определенная масса
28-1		462,2

28-2		476,2
28-3		483,1
28-4		507,04
28-5		523,3

28-6		537,0
28-7		469,3
28-8		490,1
28-9		534,1

[00464] Пример 29: Синтез 4-(4-{[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]-пиримидин-6-ил)-4-фтор-1λ⁶-тиан-1,1-дион

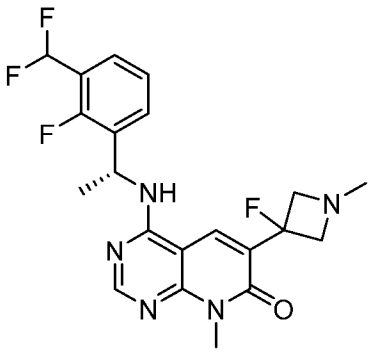


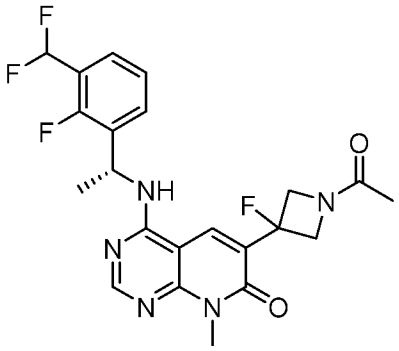
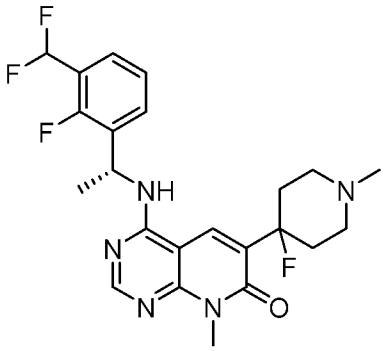
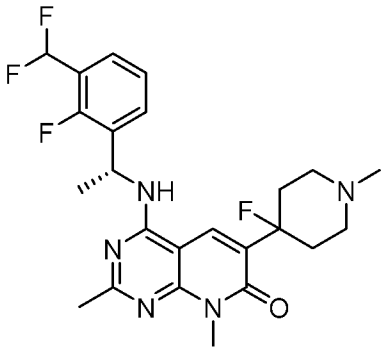
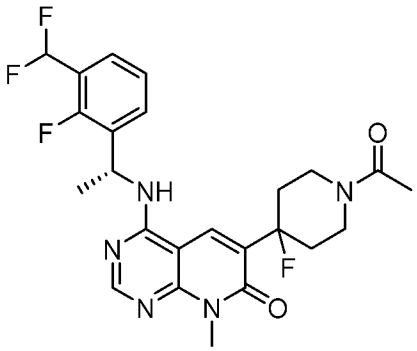
[00465] **Этап 1.**

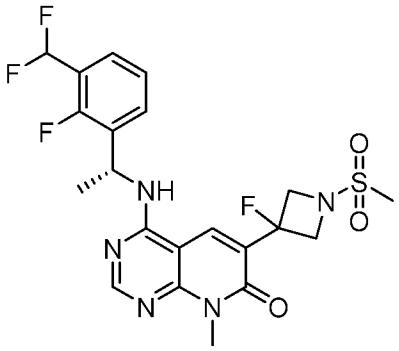
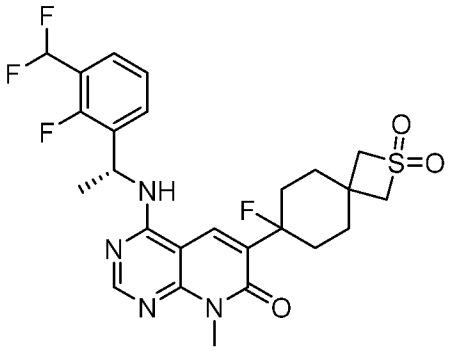
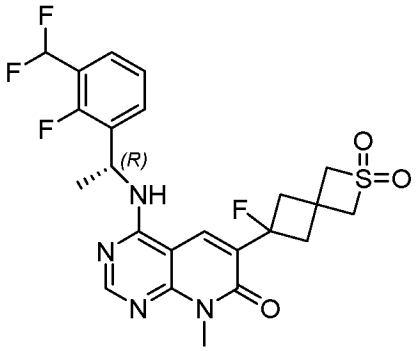
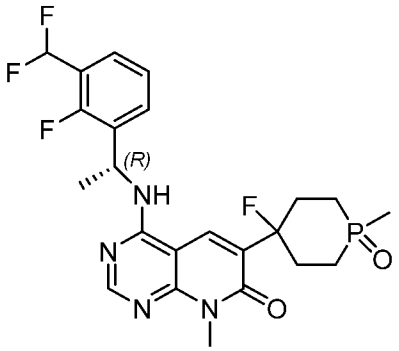
[00466] К раствору 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3 -d]пирими дин-6-ил)-4-гидрокси-1λ^6-тиан-1,1-дион (150 мг, 0,3 ммоль) в ДХМ (4,5 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 был добавлен DAST (60 мкл, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при кт. Насыщ. водн. $NaHCO_3$ добавляли и смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H, 8H-пиридо[2,3-d]-пиримидин-6-ил)-4-фтор-1λ^6-тиан-1,1-дион (76 мг, выход 50%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{23}F_4N_4O_3S$: 499,1; полученное 499,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,71 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,64 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,31 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 54,4 Гц, 1H), 5,75 (р, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,49 – 3,36 (м, 3H), 3,27 – 3,07 (м, 3H), 2,24 – 2,12 (м, 2H), 1,58 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

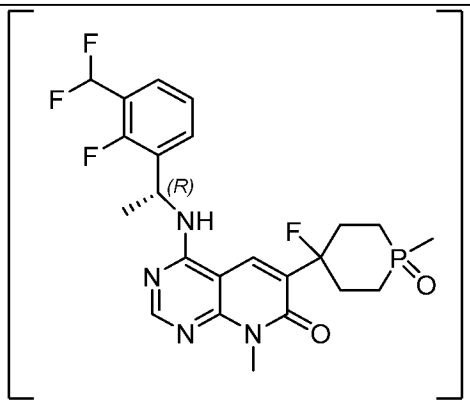
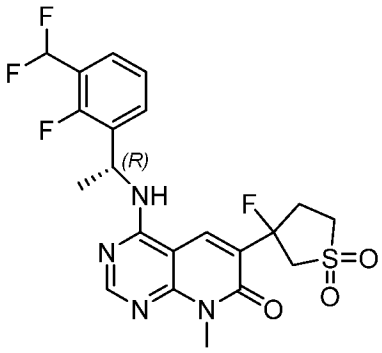
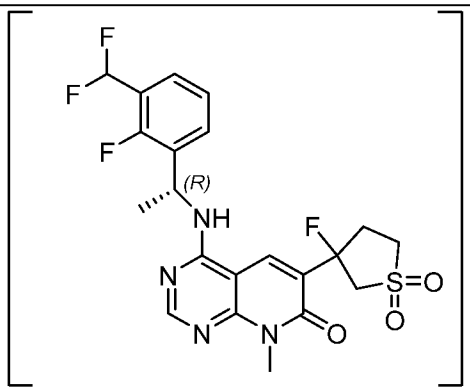
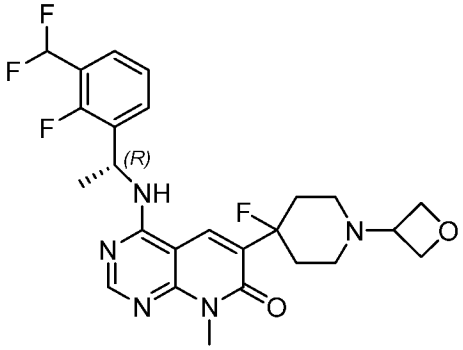
[00467] Следующие примеры с 29-1 по 29-15, показанные в Таблице 10, были синтезированы аналогично Примеру 29.

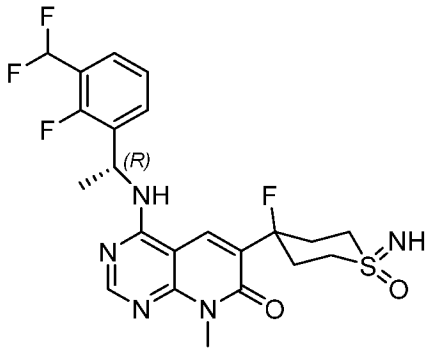
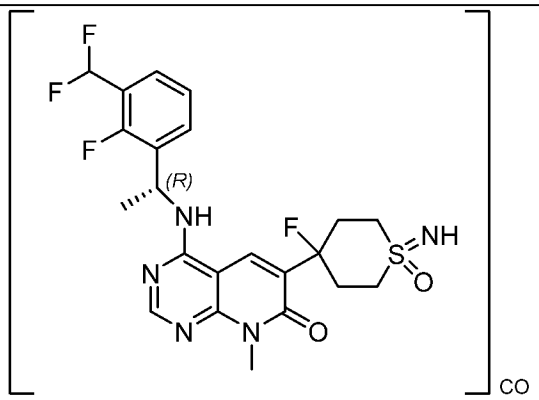
Таблица 10. Пример 29-1 – 29-15

Пример №	**Структура**	**Определенная масса**
29-1		436,1

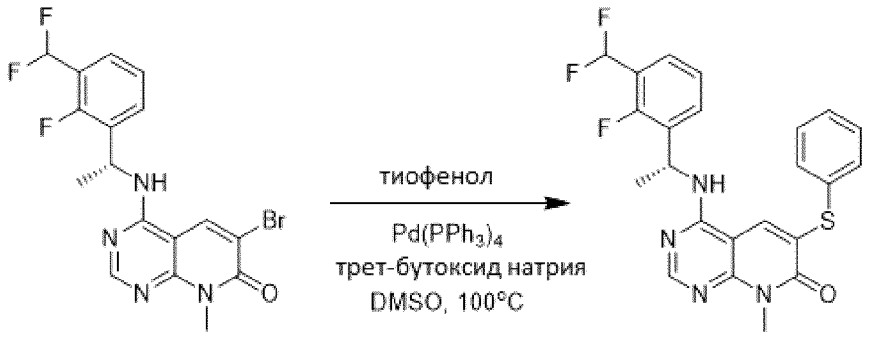
29-2		464,1
29-3		464,2
29-4		478,2
29-5		492,4

29-6		500,4
29-7		539,11
29-8		511,08
29-9		497,2

29-10		497,4
29-11		485,1
29-12		485,2
29-13		506,14

29-14		498,1
29-15		498,5

[00468] Пример 30: Синтез 4-{[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-6-(фенилсульфанил)-7H,8H-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-она

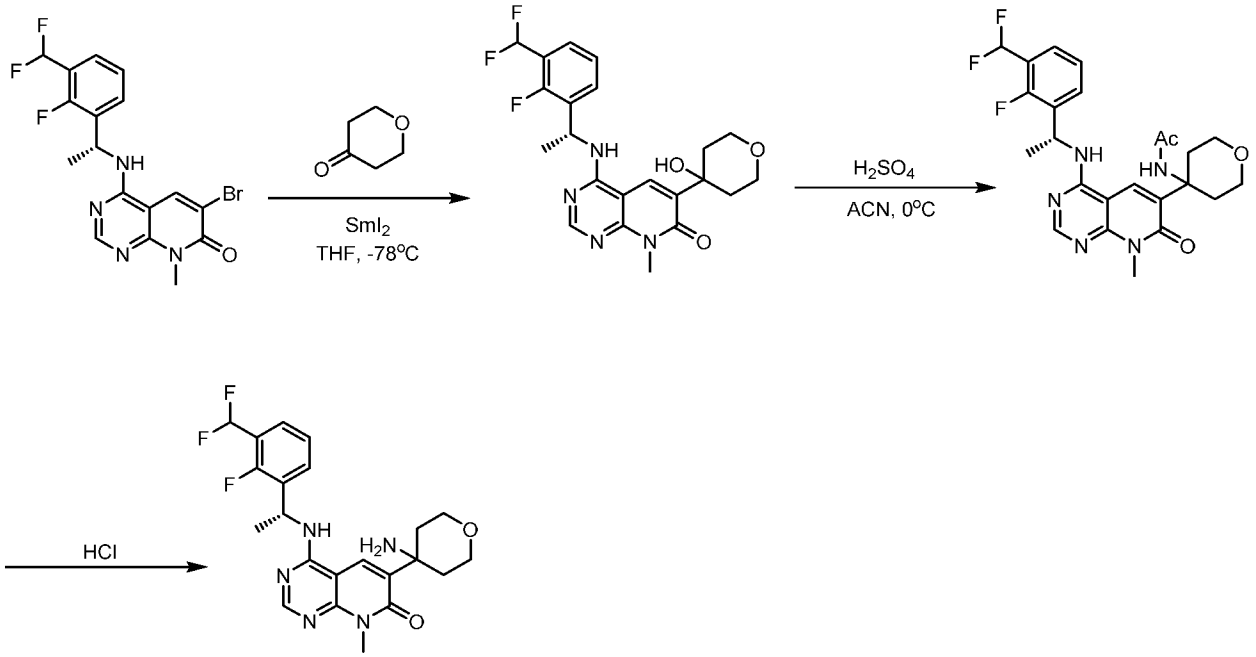


[00469] Этап 1.

[00470] Раствор 6-бром-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (200 мг, 0,47 ммоль) в ДМСО (1,2 мл) продували аргоном в течение 15 мин. Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (43 мг, 0,037 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли раствор тиофенола (48 мкл, 0,47 ммоль) и *трет*-бутоксида натрия (90 мг, 0,94 ммоль) в ДМСО (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение ночи при 100 °C. Смесь фильтровали через слой Целита®, разбавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-6-(фенилсульфанил)-7H,8H-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-она (100 мг, выход 30%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{20}F_3N_4OS$: 457,1; полученное 457,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,85 (с, 1H), 8,53 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,61 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,51 (т, *J*

= 7,1 Гц, 1H), 7,39 – 7,17 (м, 6H), 7,24 (т, *J* = 54,5 Гц, 1H), 5,79 – 5,62 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 1,54 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[00471] Пример 31: Синтез 6-(4-аминооксан-4-ил)-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H-пиридо- [2,3-d]пиримидин-7-он



[00472] Этап 1.

[00473] Раствор 6-бром-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8- метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-она (330 мг, 0,77 ммоль) и тетрагидро-4H-пиран-4-она (140 мкл, 1,54 ммоль) в ТГФ (10 мл) охлаждали до -78 °C, затем добавляли 0,1 M SmI_2 в ТГФ (54 мл, 5,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение одного часа, затем нагревали до комнатной температуры и гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl, экстрагировали EtOAc, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(4-гидроксиоксан-4-ил)-8- метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (254 мг, выход 73%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{22}H_{24}F_3N_4O_3$: 449,2; полученное 449,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 8,46 (с, 1H), 7,64 – 7,41 (м, 3H), 7,22 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,92 (т, *J* = 55,0 Гц, 1H), 5,98 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,76 (р, *J* = 7,1 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,07 (тт, *J* = 11,3, 3,9 Гц, 2H), 3,90 (д, *J* = 10,6 Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 2,20 – 1,95 (м, 4H), 1,71 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[00474] Этап 2.

[00475] Концентрированную серную кислоту (1,5 мл, 27,4 ммоль) по каплям прибавляли к суспензии 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(4-гидроксиоксан- 4-ил)-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (225 мг, 0,5 ммоль) в MeCN (4,3 мл) при 0°C. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем выливали на лед и pH доводили до 8 с помощью насыщ. водн. $NaHCO_3$. Раствор экстрагировали ДХМ, промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением N-[4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил) -2-

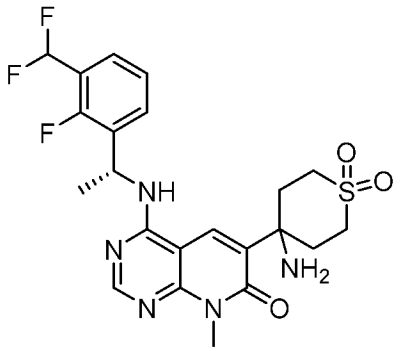
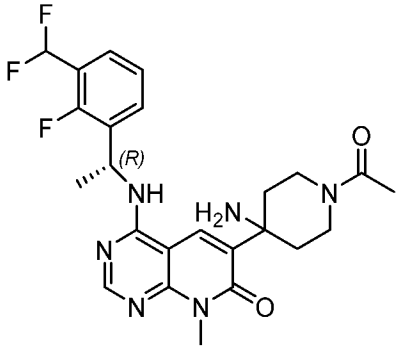
фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)оксан-4-ил]ацетамида (220 мг, выход 98%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{24}H_{27}F_3N_5O_3$: 490,2; полученное 490,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,49 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,63 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,52 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,32 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 54,4 Гц, 1H), 5,79 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,74 (д, *J* = 7,7 Гц, 4H), 3,55 (с, 3H), 2,72 (д, *J* = 13,1 Гц, 2H), 2,02 – 1,83 (м, 2H), 1,80 (с, 3H), 1,61 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

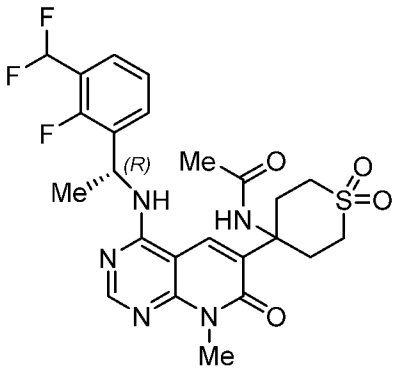
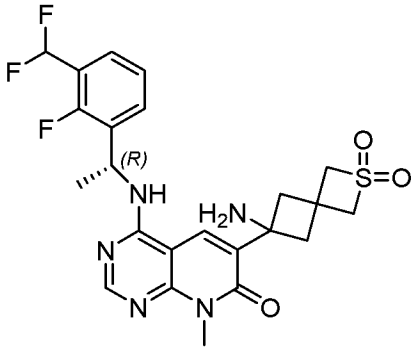
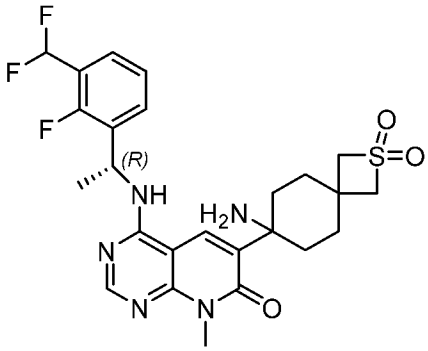
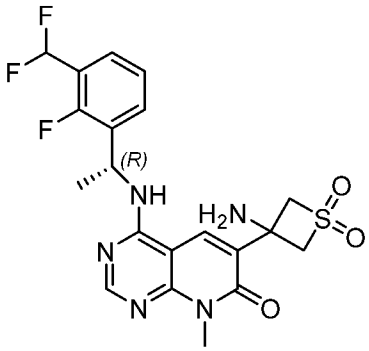
[00476] **Этап 3.**

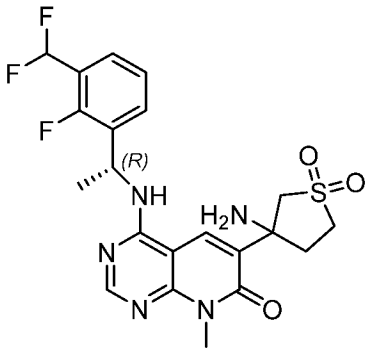
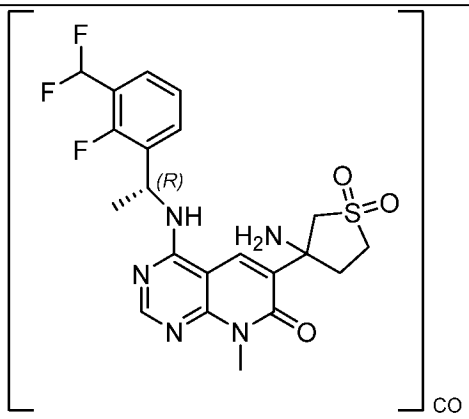
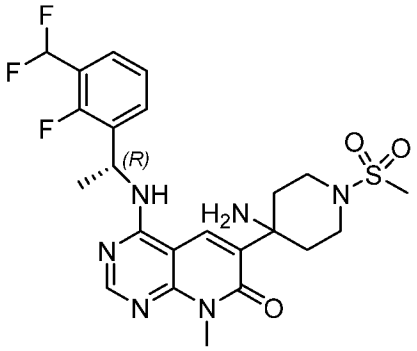
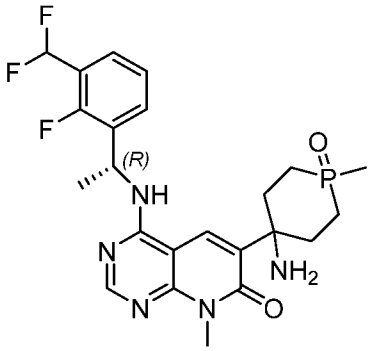
[00477] Раствор N-[4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)оксан-4-ил]ацетамида (220 мг, 0,45 ммоль) в 3,0 М водн. HCl (3,7 мл, 11,24 ммоль) нагревали при 100 °C в течение ночи. Раствор выливали на лед и нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали ДХМ, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(4-аминооксан-4-ил)-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-она (38 мг, выход 18%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{22}H_{25}F_3N_5O_2$: 448,2; полученное 448,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ м. д. 8,43 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,63 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,52 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,31 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 54,4 Гц, 1H), 5,83 – 5,69 (м, 1H)), 3,95 (т, J = 11,2 Гц, 2H), 3,71 – 3,64 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,13 – 1,96 (м, 4H), 1,87 – 1,73 (м, 2H), 1,60 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

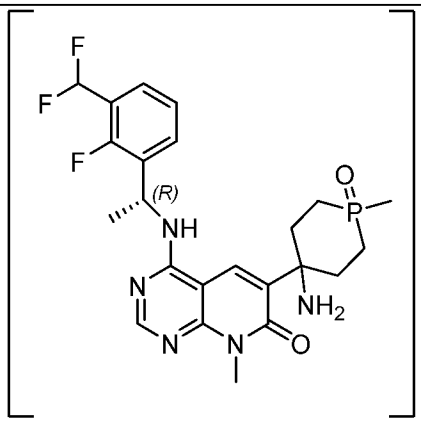
[00478] Следующие примеры с 31-1 по 31-11, показанные в Таблице 11, были синтезированы аналогично Примеру 31.

Таблица 11. Пример 31-1 – 31-11

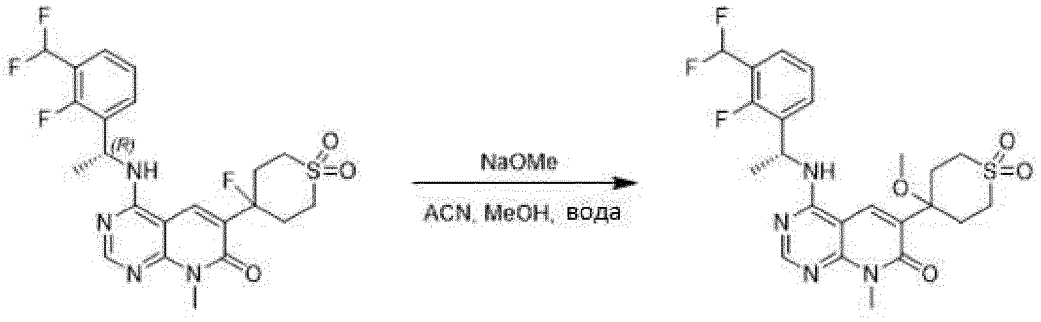
Пример №	Структура	Определенная масса
31-1		496,10
31-2		589,3

31-3		538,18
31-4		508,14
31-5		536,2
31-6		468,2

31-7		481,8
31-8		525,2
31-9		494,4
31-10		494,4

31-11		494,4

[00479] Пример 32: Синтез 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8- метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-4-метокси-1λ⁶-тиан-1,1-диона



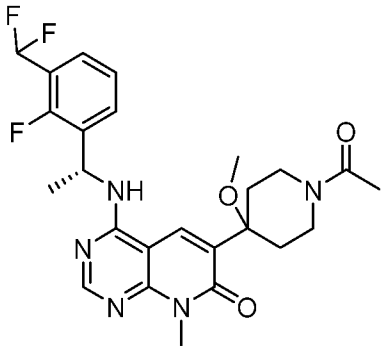
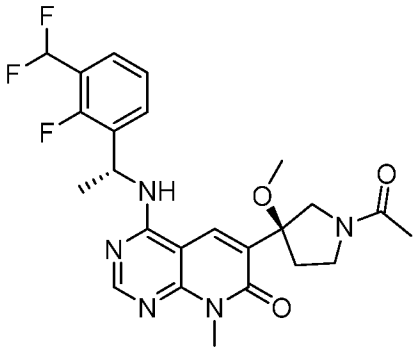
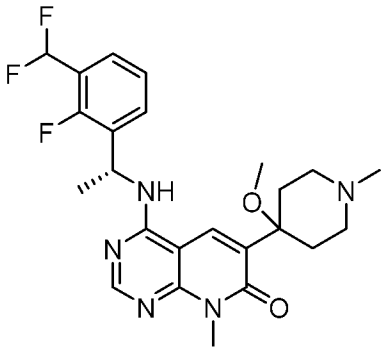
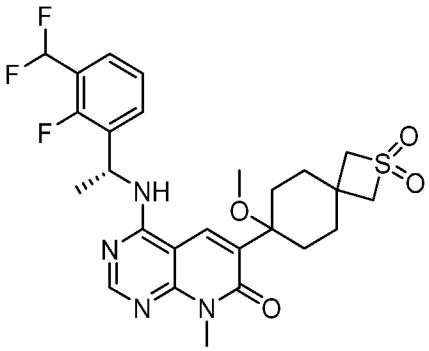
[00480] Этап 1.

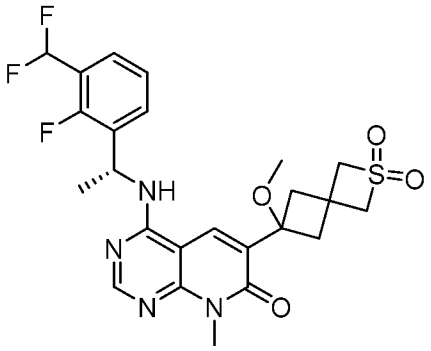
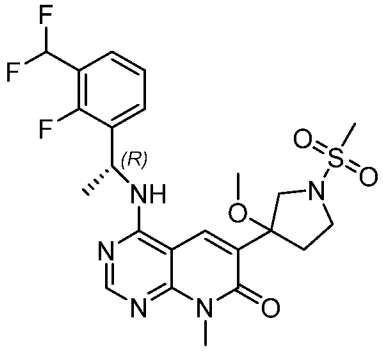
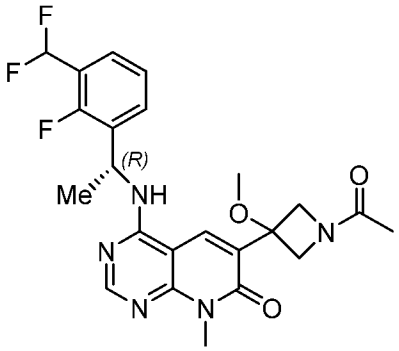
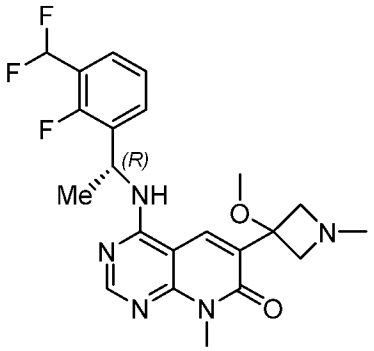
[00481] К раствору 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил- 7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3 -d]пиримидин-6-ил)-4-гидрокси-1λ⁶-тиан-1,1-диона (190 мг, 0,38 ммоль) в смеси ACN (4,75 мл), MeOH (2,85 мл) и воды (0,95 мл) добавляли метоксид натрия (186 мг, 3,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl, экстрагировали EtOAc, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный пролукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)- 2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-4- метокси-1λ⁶- тиан-1,1-диона (138 мг, выход 71%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{26}F_3N_4O_4S$: 511,2; полученное 511,0. 1H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*4) δ 8,36 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,58 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,48 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,23 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,00 (т, *J* = 54,9 Гц, 1H), 5,79 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,53 – 3,38 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,07 – 2,77 (м, 4H), 2,77 – 2,58 (м, 2H), 1,66 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

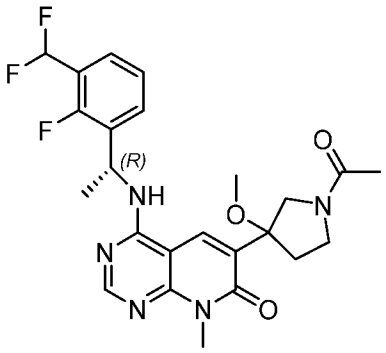
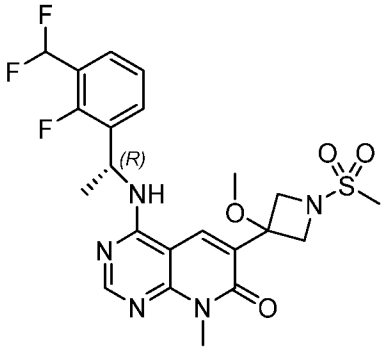
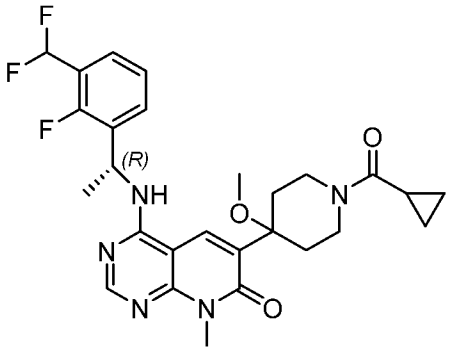
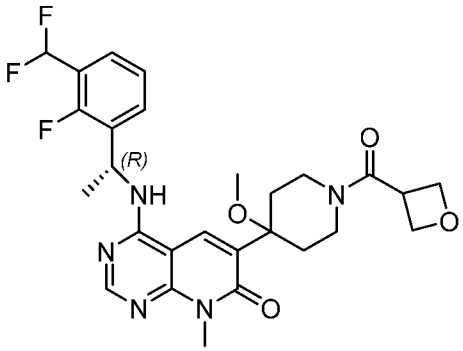
[00482] Следующие примеры с 32-1 по 32-115, показанные в Таблице 12, были синтезированы аналогично Примеру 32.

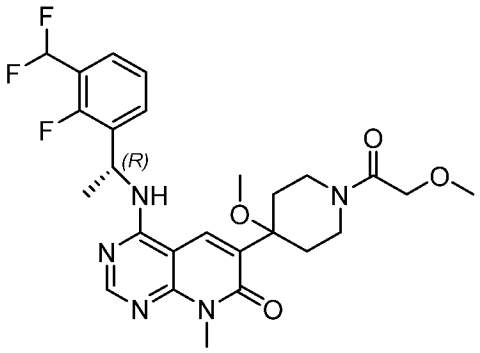
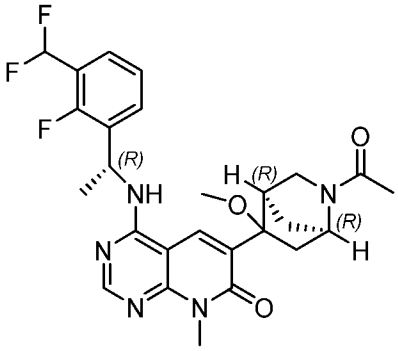
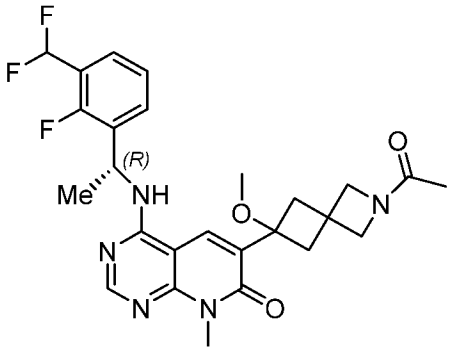
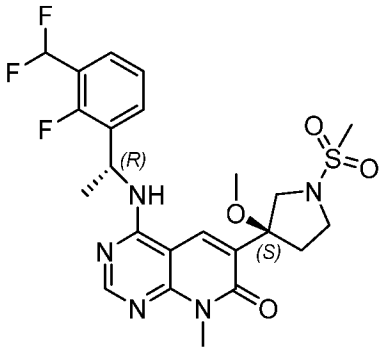
Таблица 12. Пример 32-1 – 32-115

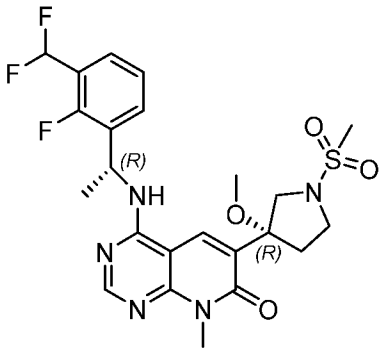
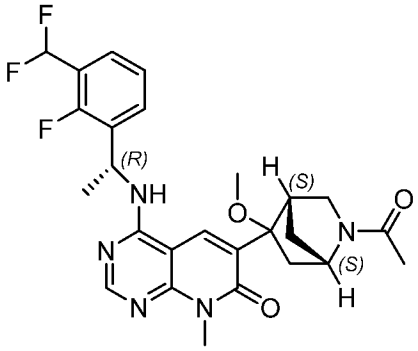
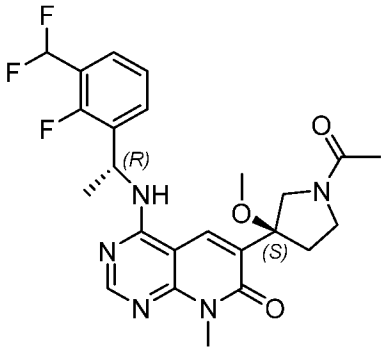
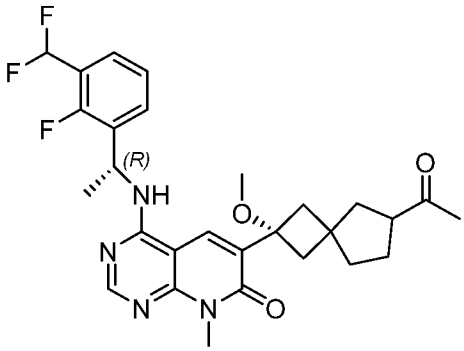
Пример №	Структура	Определенная масса

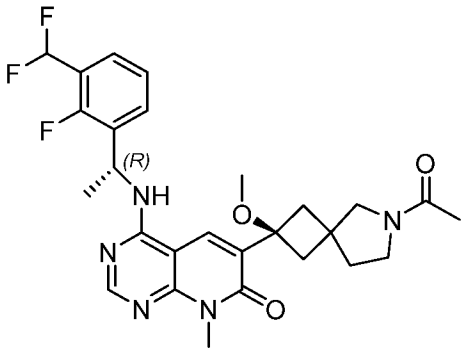
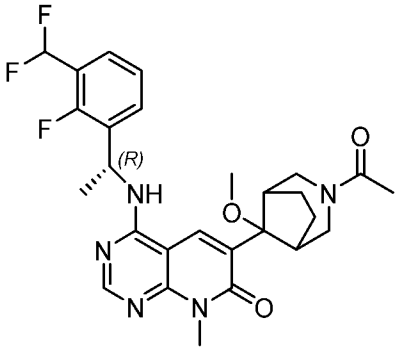
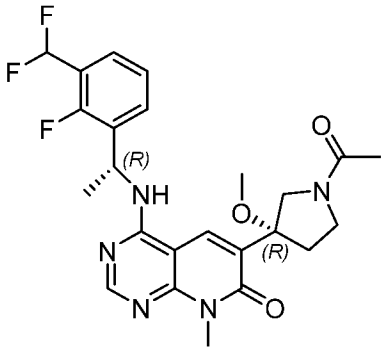
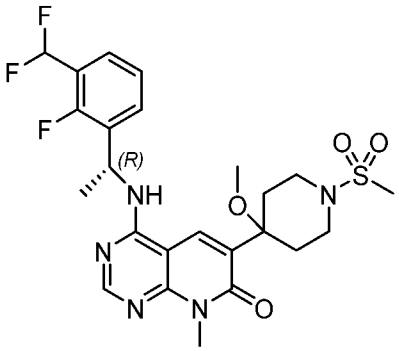
32-1		504,2
32-2		490,1
32-3		476,2
32-4		551,2

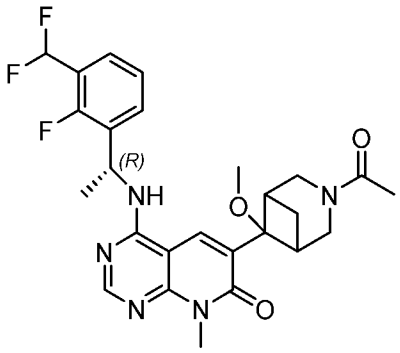
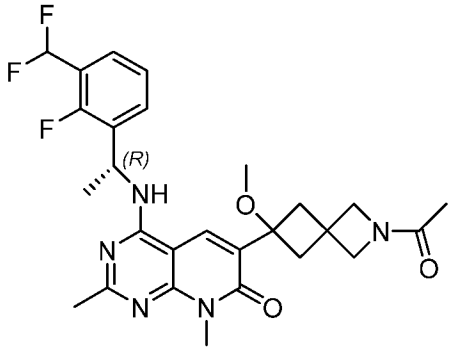
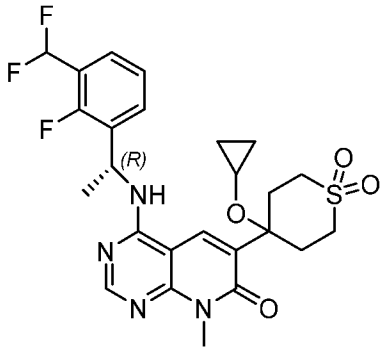
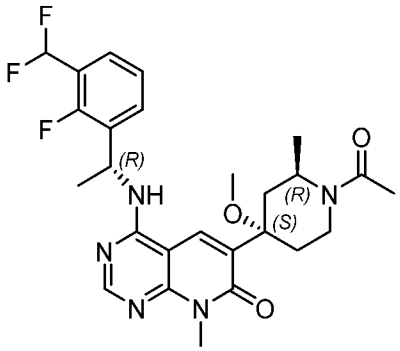
32-5		523,2
32-6		526,2
32-7		476,2
32-8		448,2

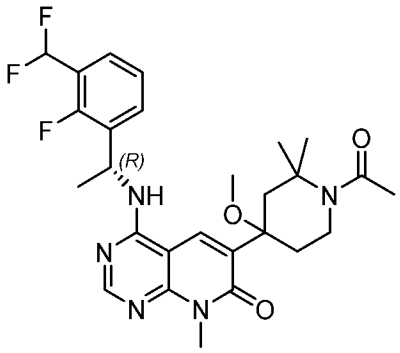
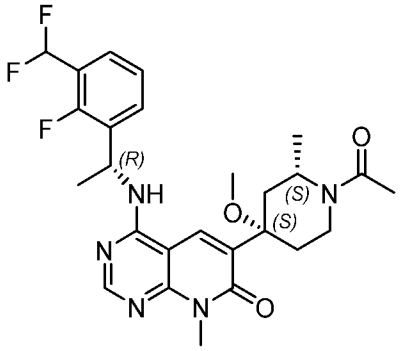
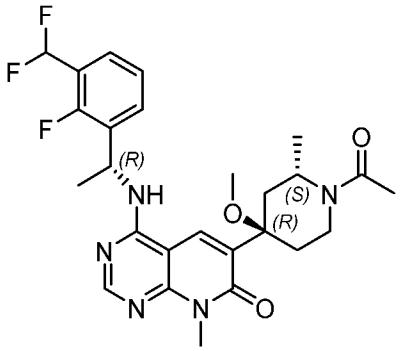
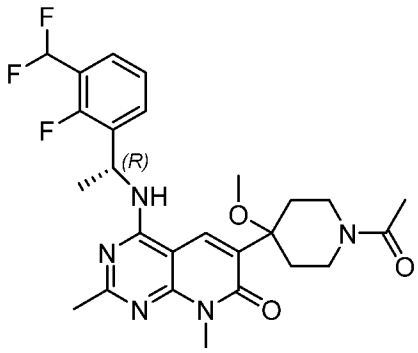
32-9		490,3
32-10		512,1
32-11		530
32-12		546,0

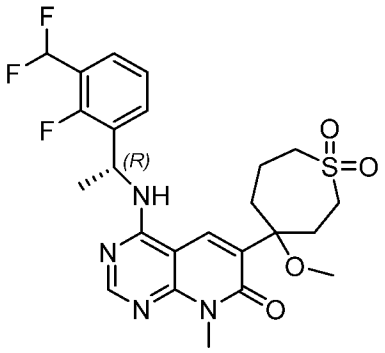
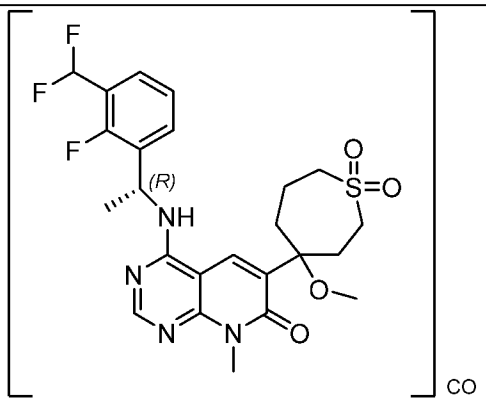
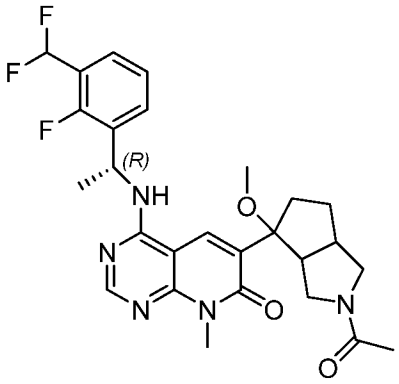
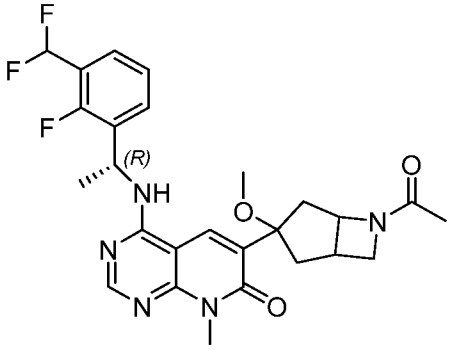
32-13		534,2
32-14		516,1
32-15		516,1
32-16		526,3

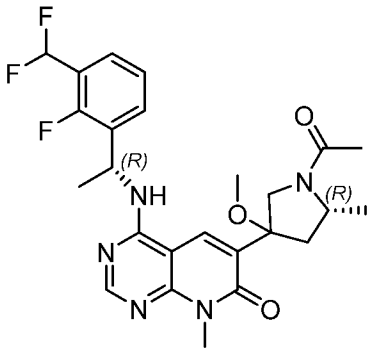
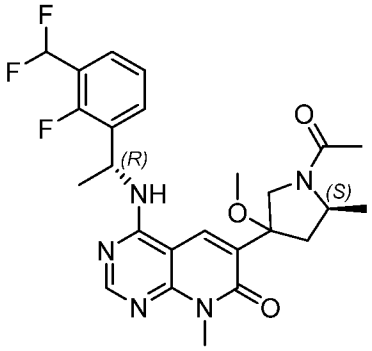
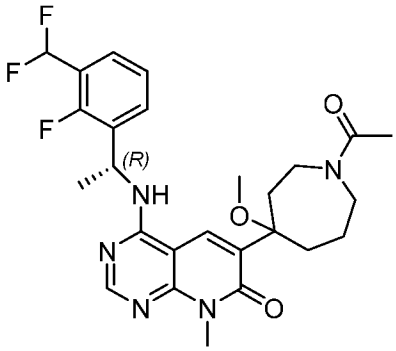
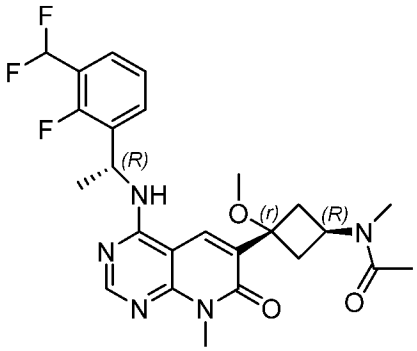
32-17		526,4
32-18		516,1
32-19		490,1
32-20		530,2

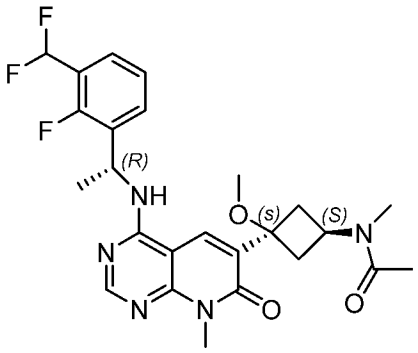
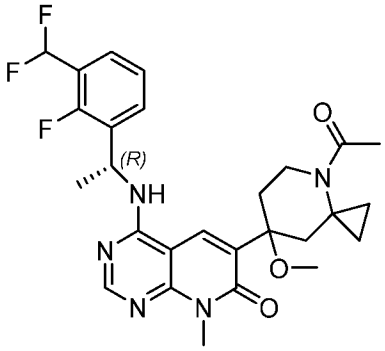
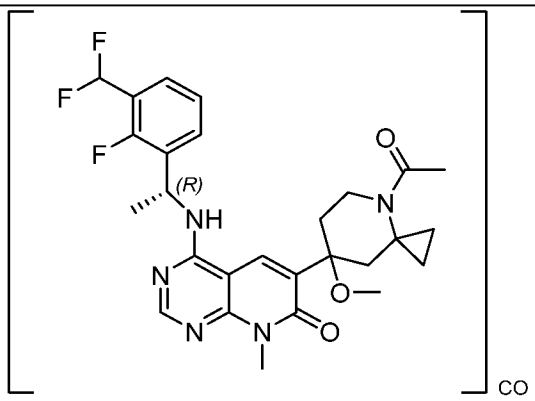
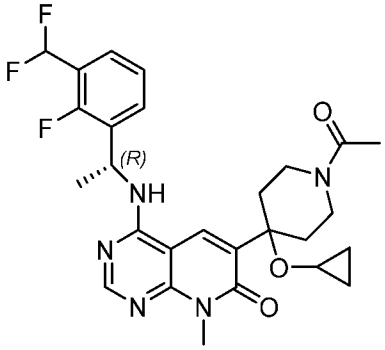
32-21		530,2
32-22		530,2
32-23		490,1
32-24		540,1

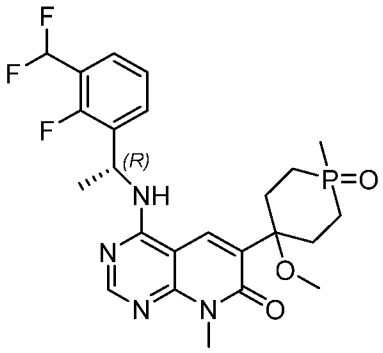
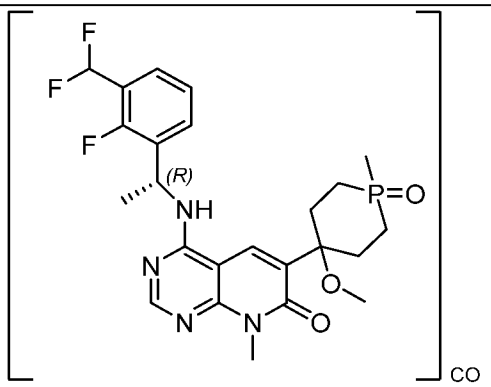
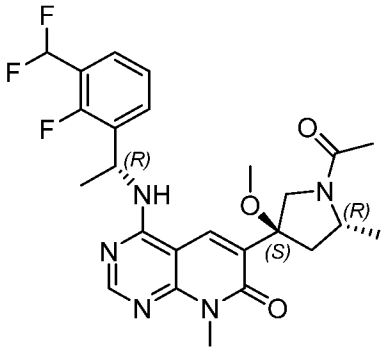
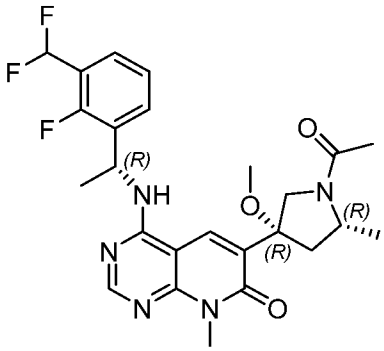
32-25		516,1
32-26		530,1
32-27		537,17
32-28		518,1

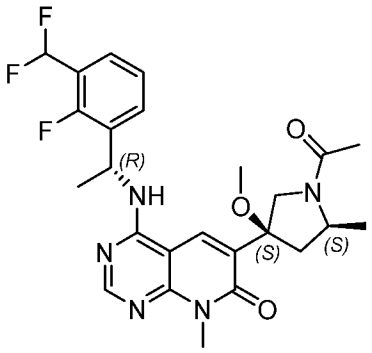
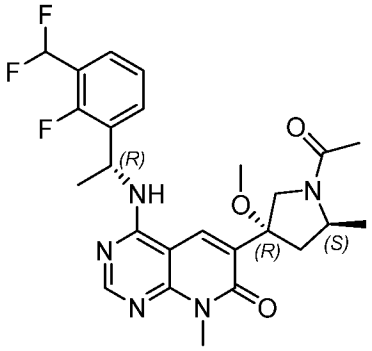
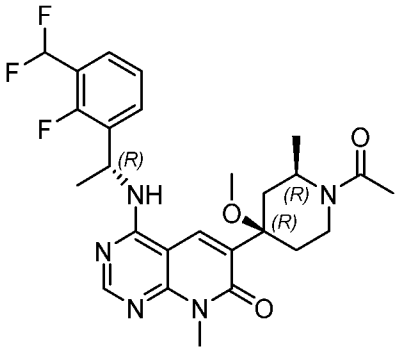
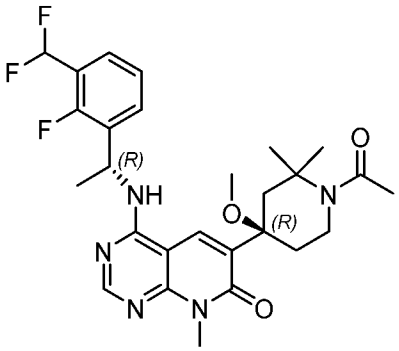
32-29		532,1
32-30		518,1
32-31		518,1
32-32		518,2

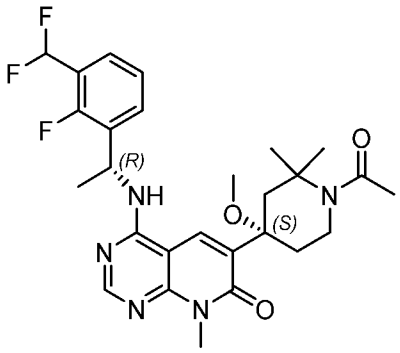
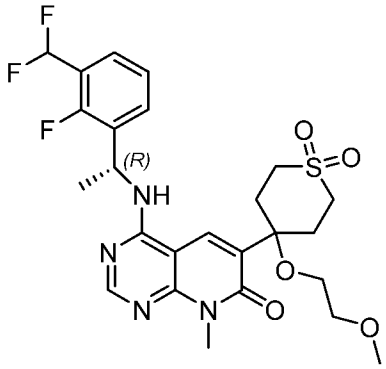
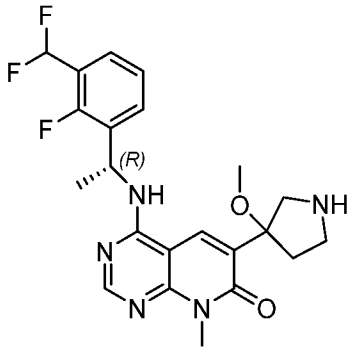
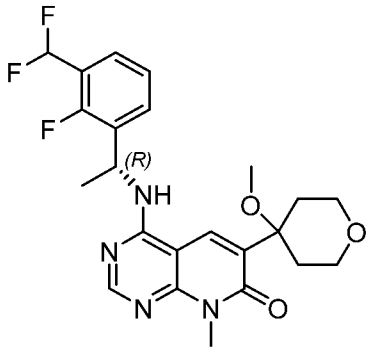
32-33		525,2
32-34		525,2
32-35		530,1
32-36		516,1

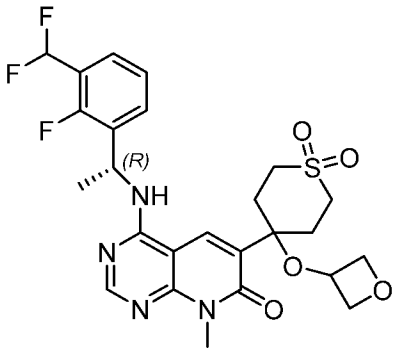
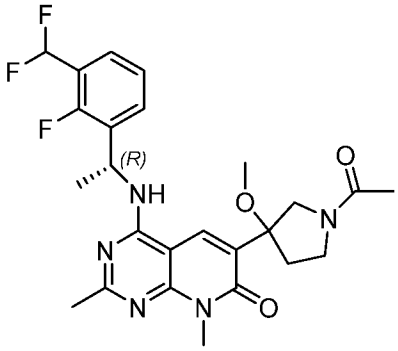
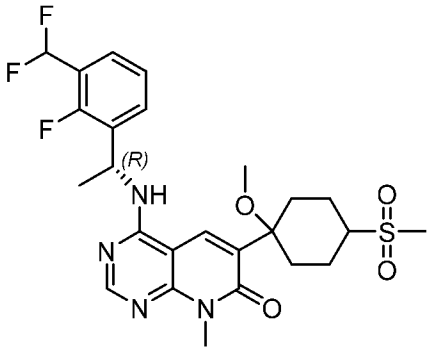
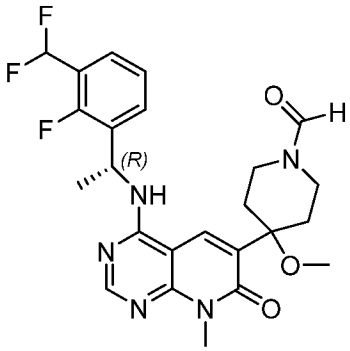
32-37		504,1
32-38		504,1
32-39		518,2
32-40		504,1

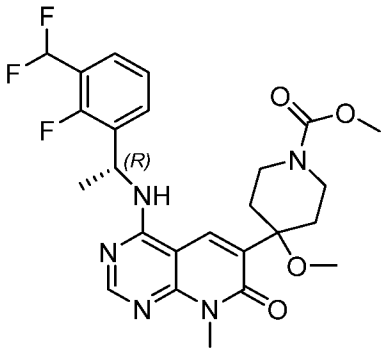
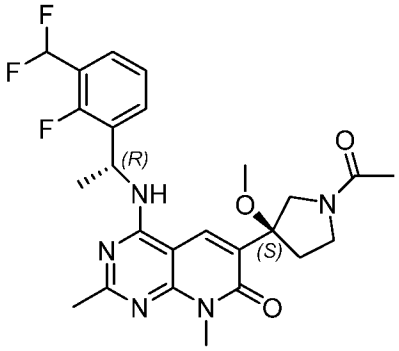
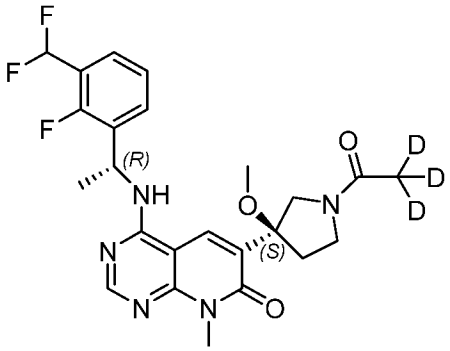
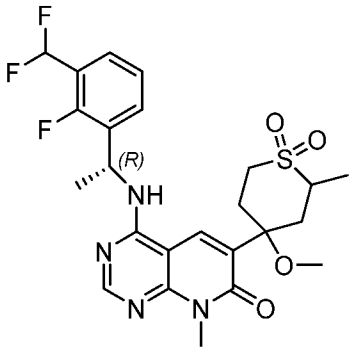
32-41		504,1
32-42		530,1
32-43		530,1
32-44		530

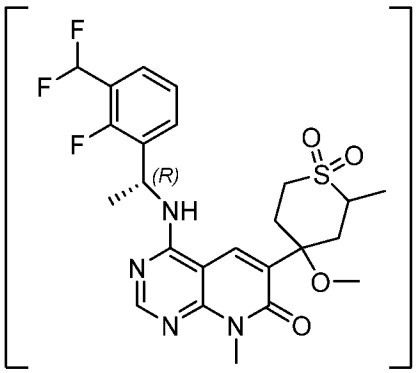
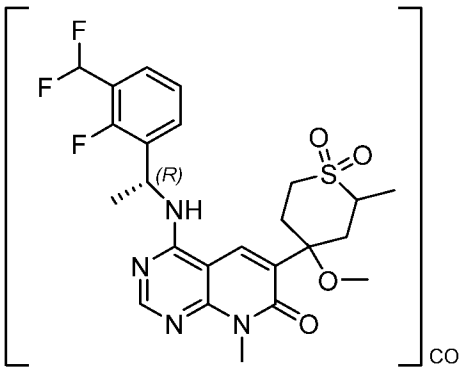
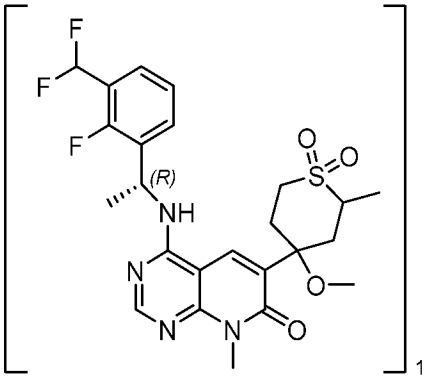
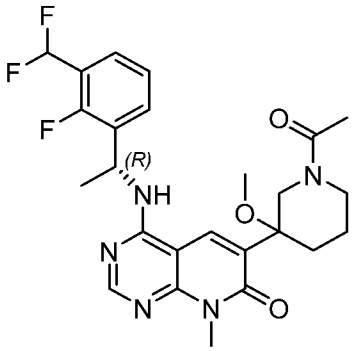
32-45		509,2
32-46		509,1
32-47		504,1
32-48		504,1

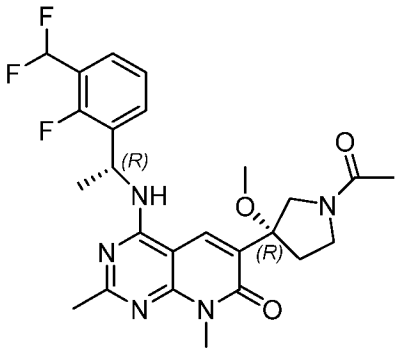
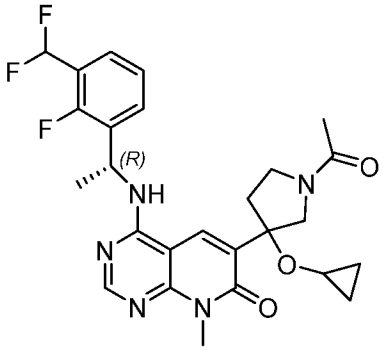
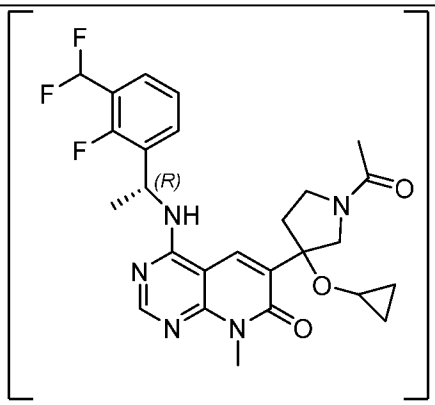
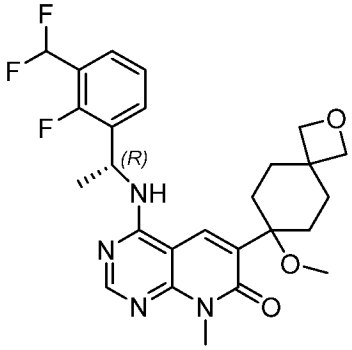
32-49		504,1
32-50		504,1
32-51		518,1
32-52		532,1

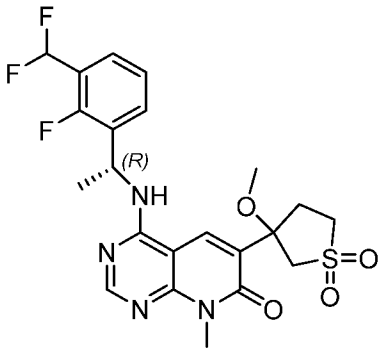
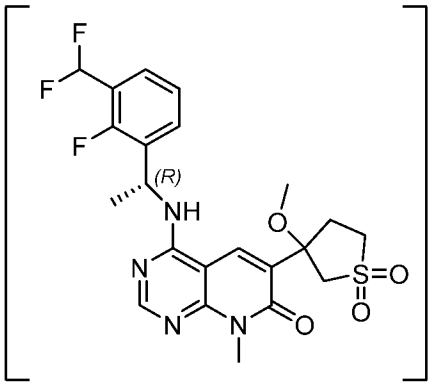
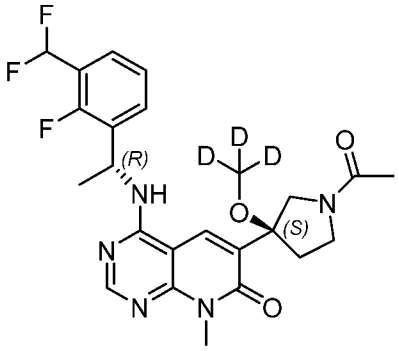
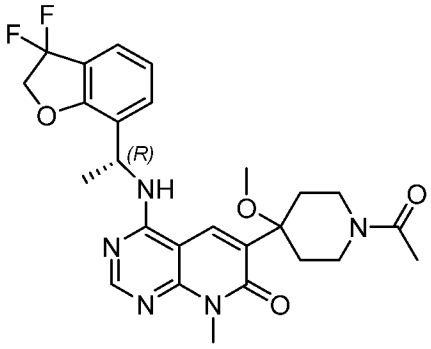
32-53		532,1
32-54		555,2
32-55		448,1
32-56		463,1

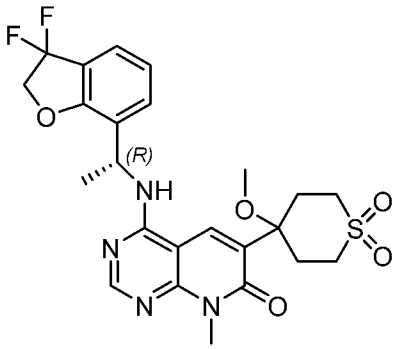
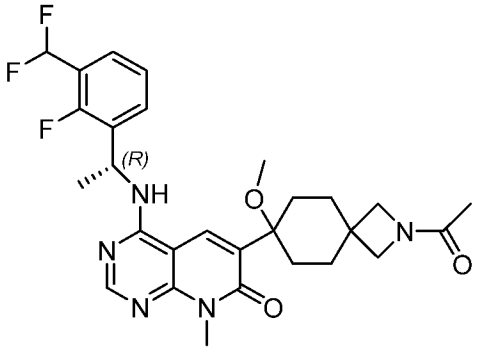
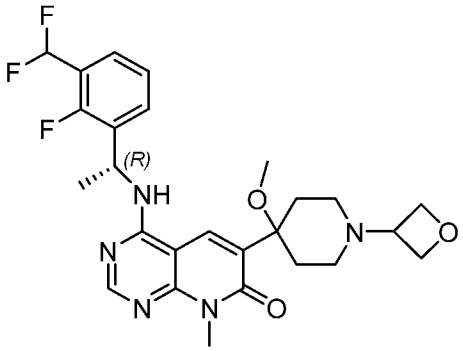
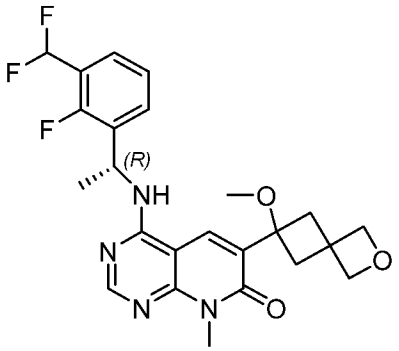
32-57		553,17
32-58		504,1
32-59		539,1
32-60		490,2

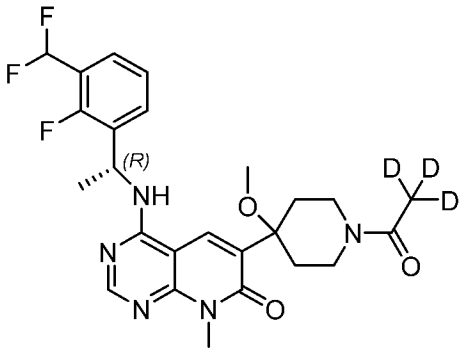
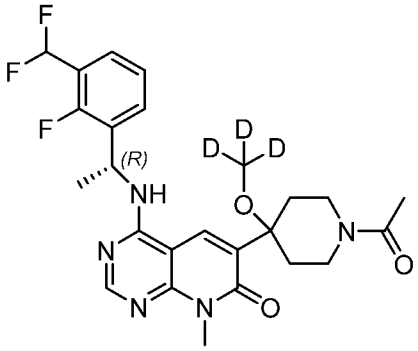
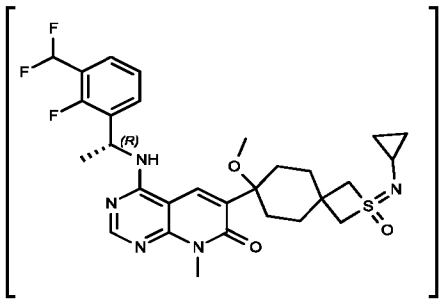
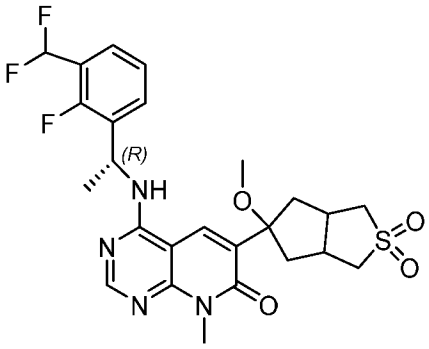
32-61		520,2
32-62		504,1
32-63		493,1
32-64		525,2

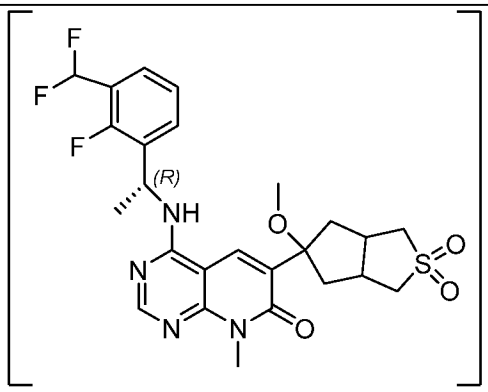
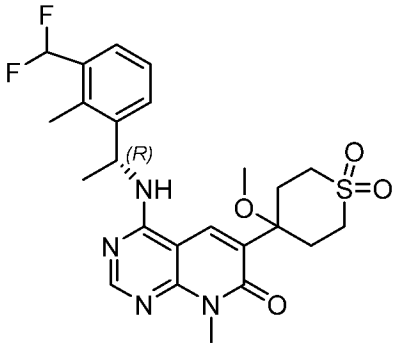
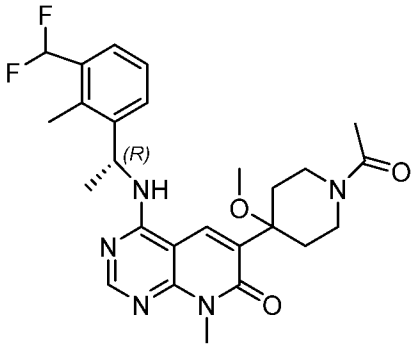
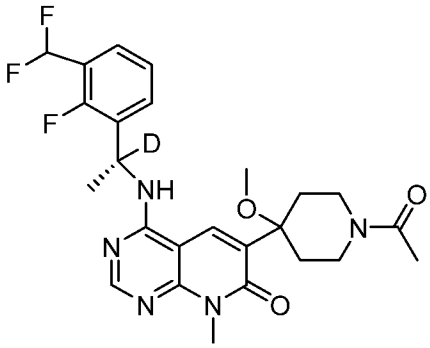
32-65		525,31
32-66		525,05
32-67		525,32
32-68		504,1

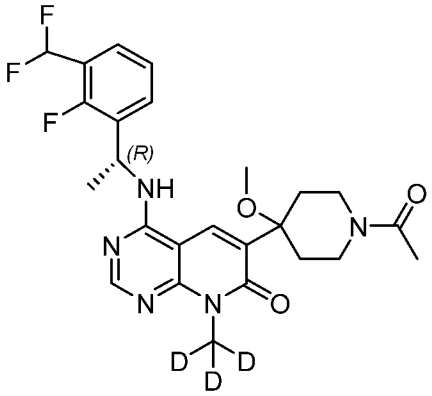
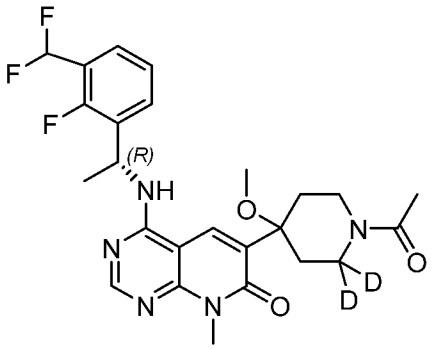
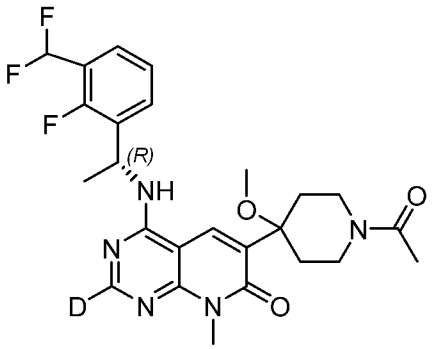
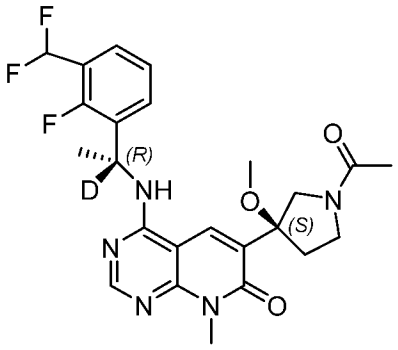
32-69		504,1
32-70		516,2
32-71		516,2
32-72		503,19

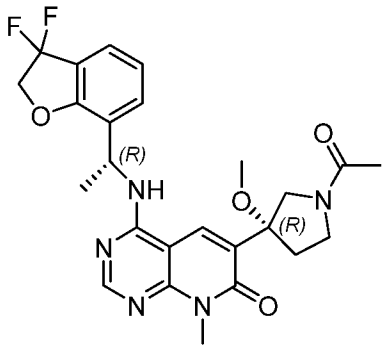
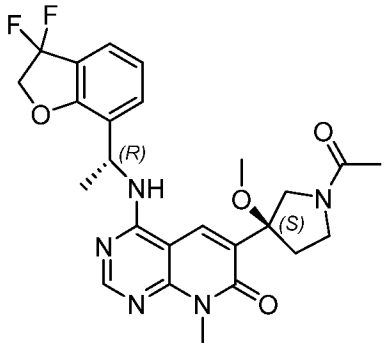
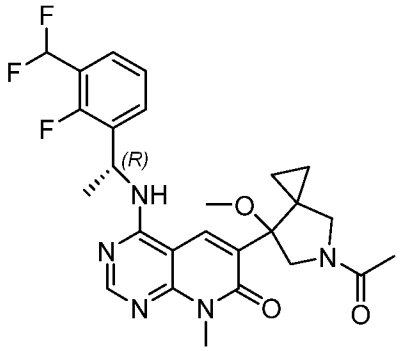
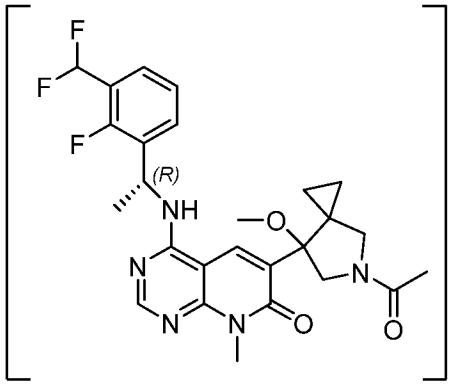
32-73		497,2
32-74		497,2
32-75		493,1
32-76		514,1

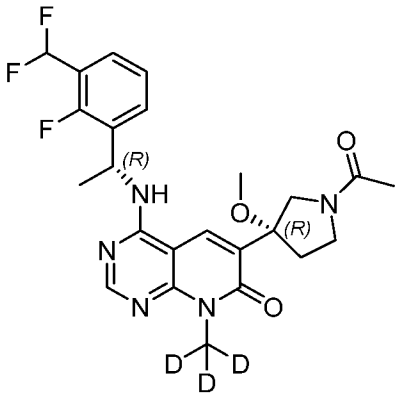
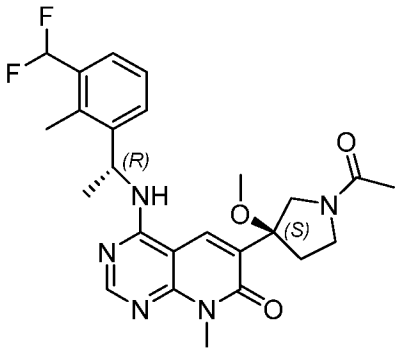
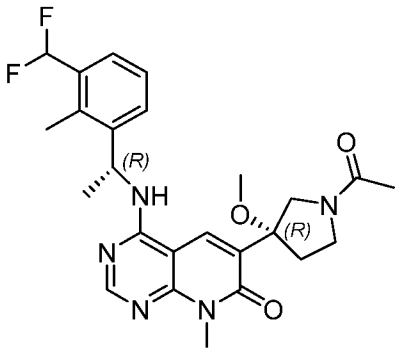
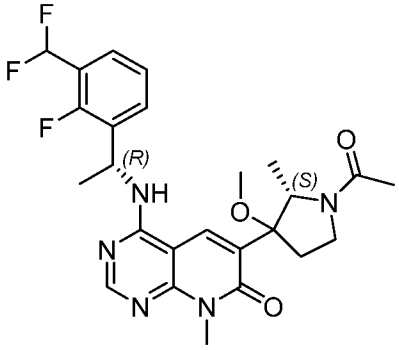
32-77		521,1
32-78		544,2
32-79		518,18
32-80		475,1

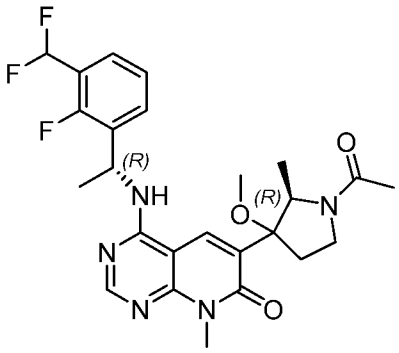
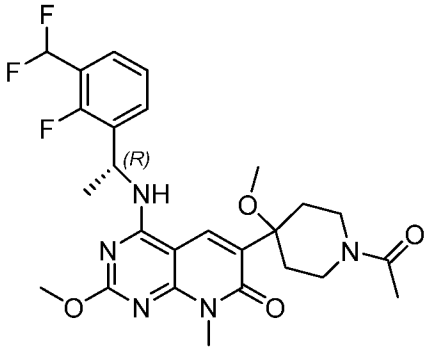
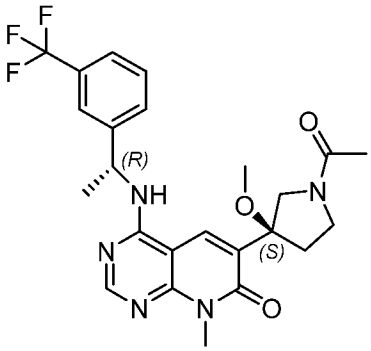
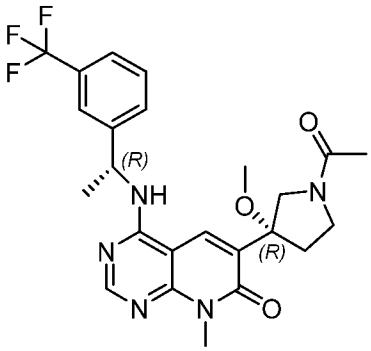
32-81		507,1
32-82		507,2
32-83		590,18
32-84		537,4

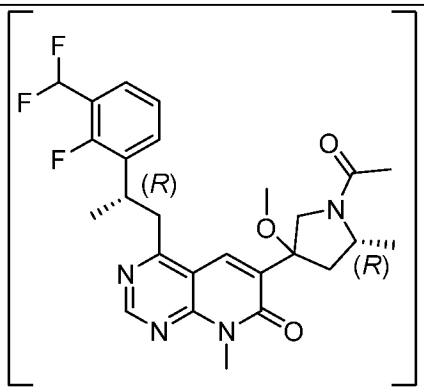
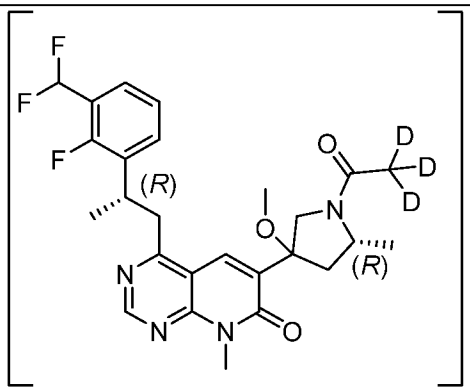
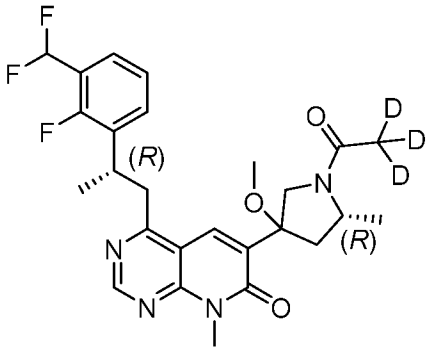
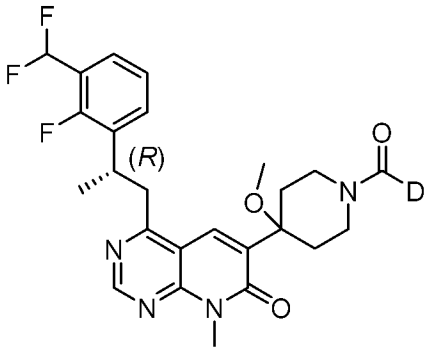
32-85		537,4
32-86		507,1
32-87		500,1
32-88		505,2

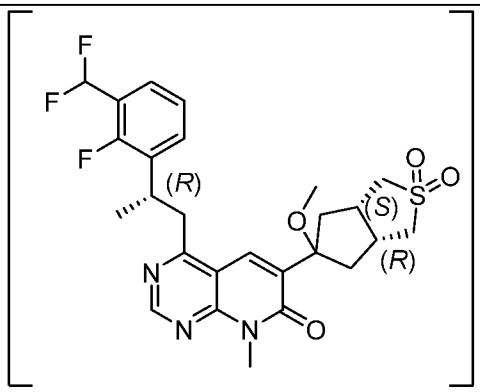
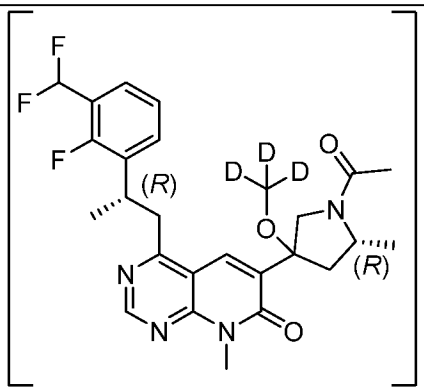
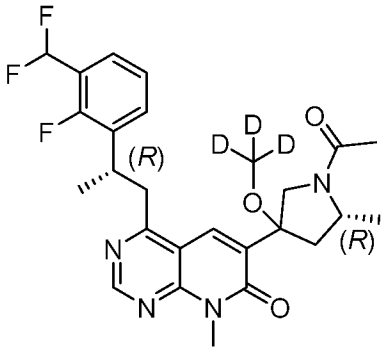
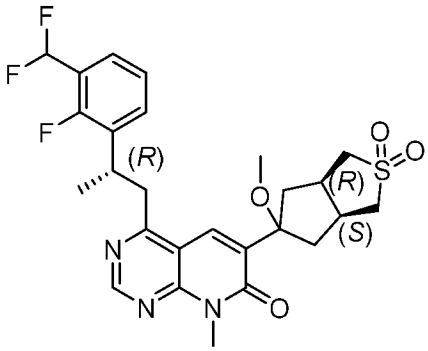
32-89		507,1
32-90		506,1
32-91		505,1
32-92		491,1

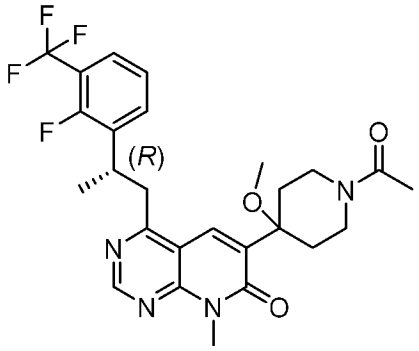
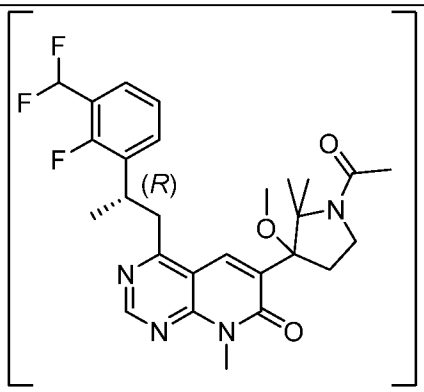
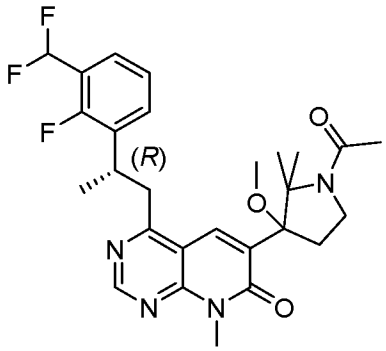
32-93		500,1
32-94		500,1
32-95		516,1
32-96		516,2

32-97		493
32-98		486,1
32-99		486,1
32-100		504,1

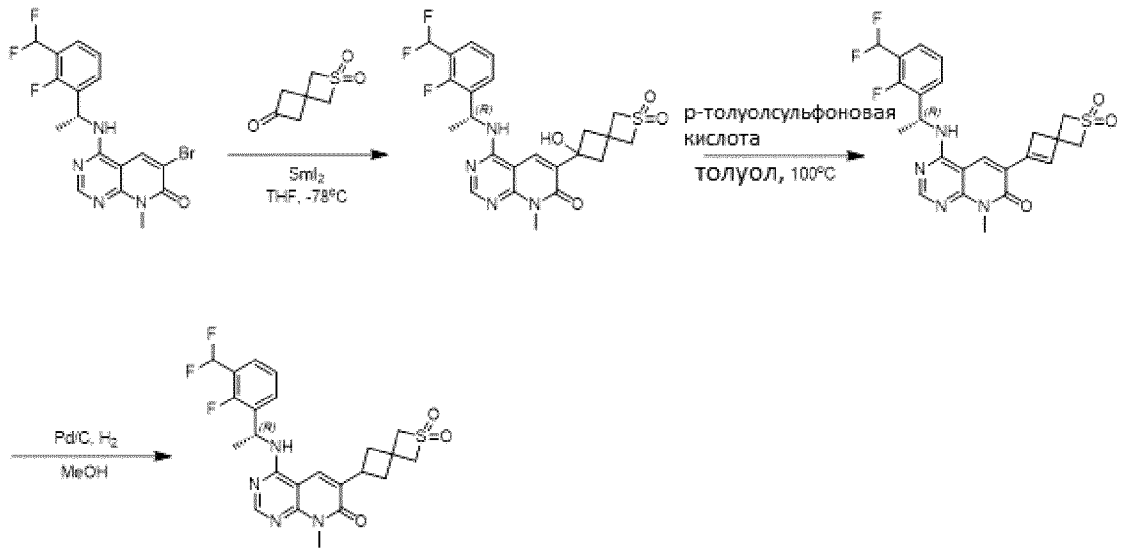
32-101		504,1
32-102		534,14
32-103		490,1
32-104		490,1

32-105		504,1
32-106		507,2
32-107		507,4
32-108		490,7

32-109		537,4
32-110		507,2
32-111		507,1
32-112		537,3

32-113		522,1
32-114		518,1
32-115		518,1

[00483] Пример 33: Синтез 6-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пир иримидин-6-ил)-2λ⁶-тиаспиро[3.3]гептан-2,2-диона



[00484] **Этап 1.**

[00485] К раствору 2-тиаспиро[3.3]гептан-6-она 2,2-диоксида (300 мг, 1,87 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) при -78 °C был добавлен 0,1 М раствор SmI_2 в ТГФ (93,6 мл, 9,36 ммоль). Затем добавляли раствор 6-бром-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7Н,8Н-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-она (400 мг, 0,94 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 6 часов. Реакцию гасили насыщ. водн. NH4Cl, экстрагировали EtOAc, сушили Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 6-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7Н,8Н -пиридо[2,3-d]пирими дин-6-ил)-6-гидрокси-2λ^6-тиаспиро[3.3]гептан-2,2-дион (225 мг, выход 47%). . ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{24}F_3N_4O_4S$: 509,1; полученное 509,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,36 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,58 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,50 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,02 (т, *J* = 109,8 Гц, 1H), 5,80 (к, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,23 – 3,10 (м, 2H), 2,70 – 2,56 (м, 2H), 1,68 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

[00486] **Этап 2.**

[00487] К раствору 6-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7Н,8Н-пиридо[2,3-d]пирими дин-6-ил)-6-гидрокси-2λ^6-тиаспиро[3.3]гептан-2,2-дион (225 мг, 0,44 ммоль) в толуоле (7,0 мл), добавляли *n*-толуолсульфокислоты моногидрат (152 мг, 0,88 ммоль) и реакционную смесь кипятили в течение одного часа. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc, сушили Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 6-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино} -8-метил-7-оксо-7Н,8Н-пиридо[2,3-d]пирими дин-6-ил)-2λ^6-тиаспиро[3.3]гепт-5-ен-2,2-диона (195 мг, выход 90%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{22}F_3N_4O_3S$: 491,1; полученное 491,1.

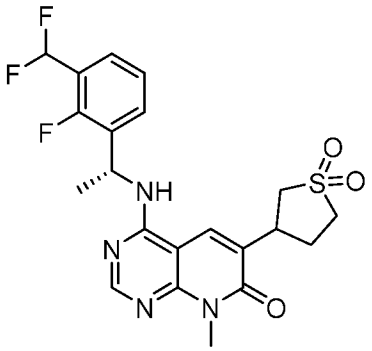
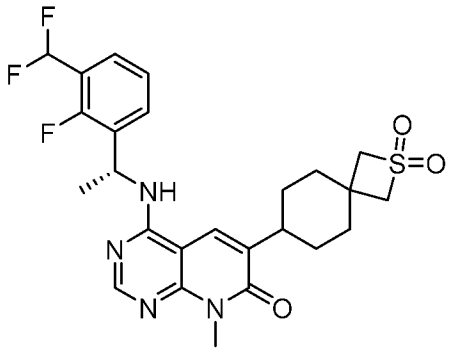
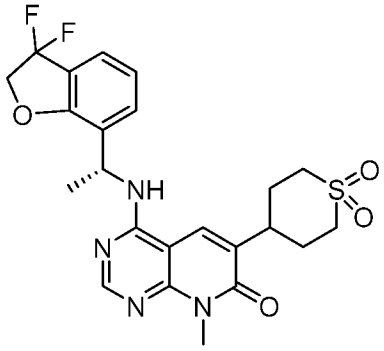
[00488] **Этап 3.**

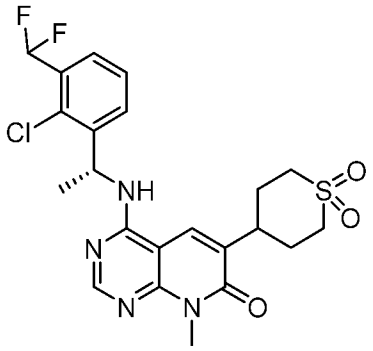
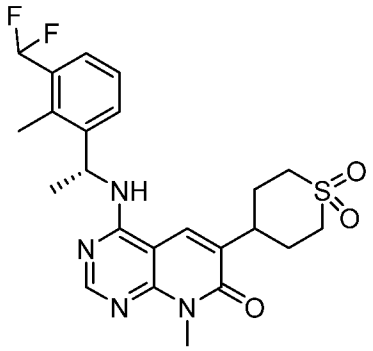
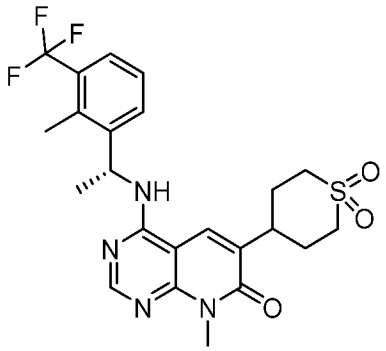
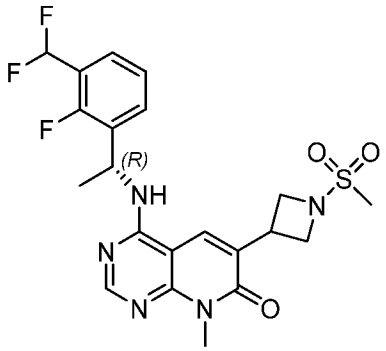
[00489] 6-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2λ^6-тиаспиро[3.3]гепт-5-ен-2,2-дион (173 мг, 0,35 ммоль) растворяли в MeOH (11,0 мл) Затем добавляли Pd/C (30 мас.%, 35 мг) в атмосфере аргона. Из реакционной смеси откачивали аргон и к колбе присоединяли H_2 (баллон). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь

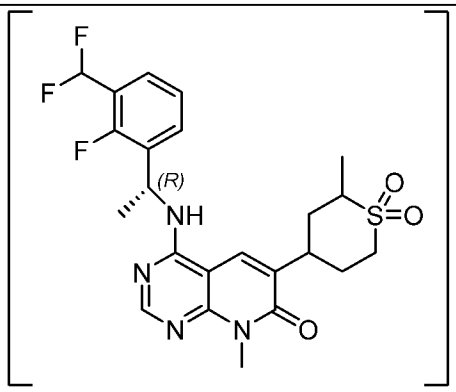
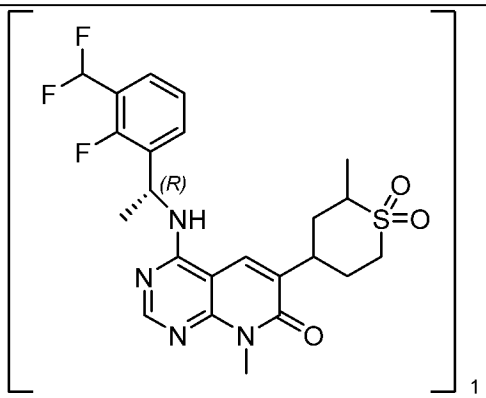
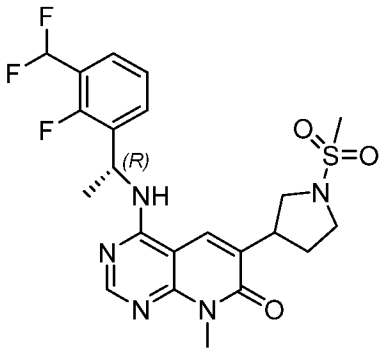
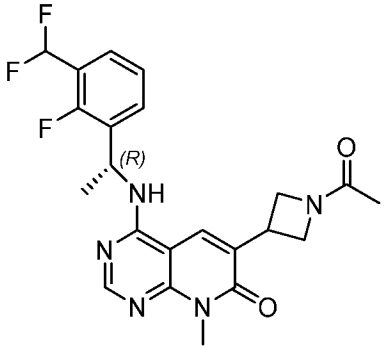
фильтровали через слой целита® и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 6-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H -пиридо[2,3-d]пирими -дин-6-ил)-2λ^6-тиаспиро[3.3]гептан-2,2-дион (60 мг, выход 34%). . ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{24}F_3N_4O_3S$: 493,1; полученное 493,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,32 (с, 1H), 8,21 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,59 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,50 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,02 (т, *J* = 54,9 Гц, 1H), 5,79 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,75 – 3,60 (м, 4H), 2,82 – 2,71 (м, 2H), 2,65 – 2,53 (м, 2H), 1,68 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

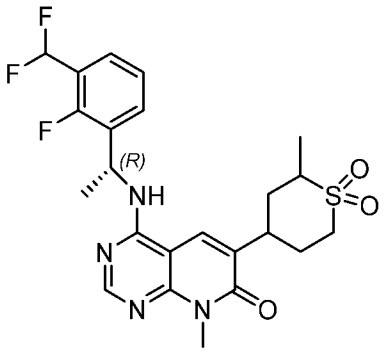
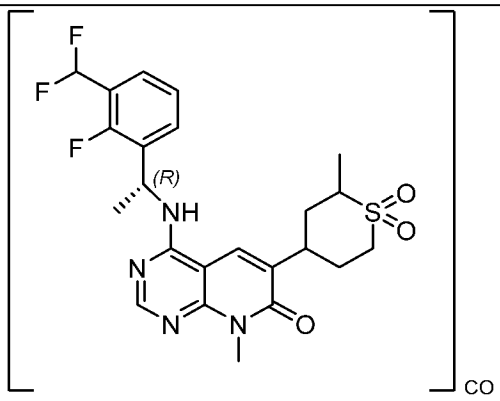
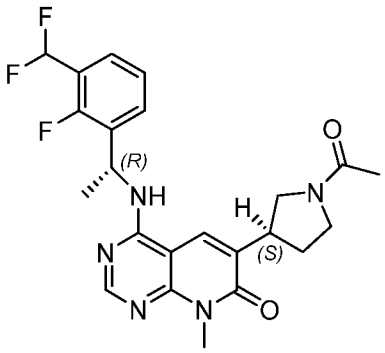
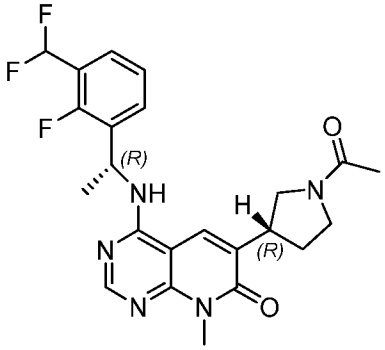
[00490] Следующие примеры с 33-1 по 33-37, показанные в Таблице 13, были синтезированы аналогично Примеру 33.

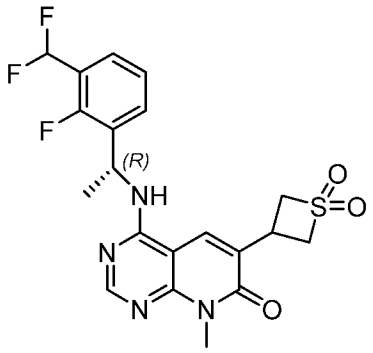
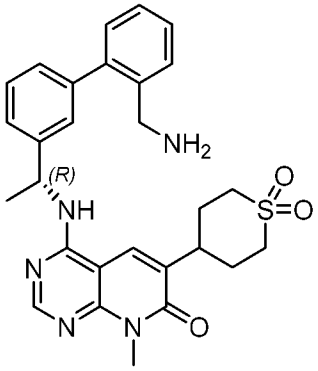
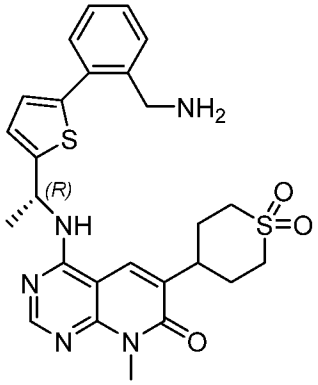
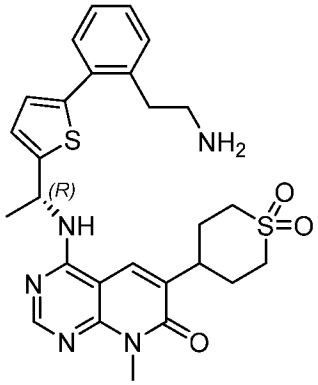
Таблица 13. Пример 33-1 – 33-37

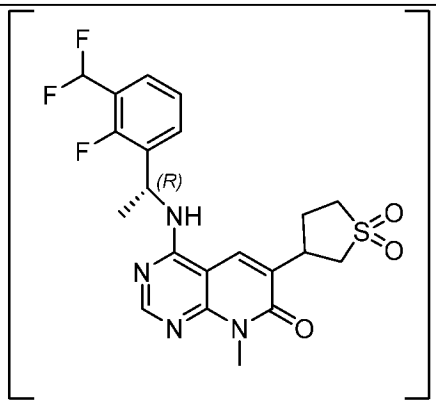
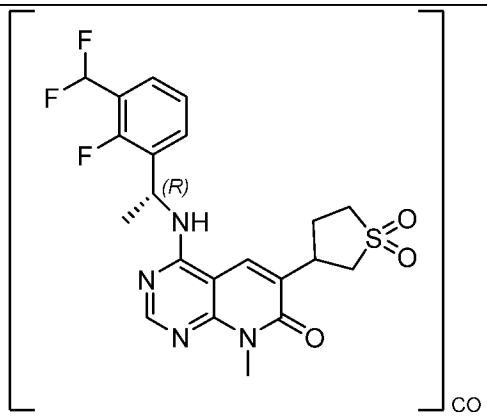
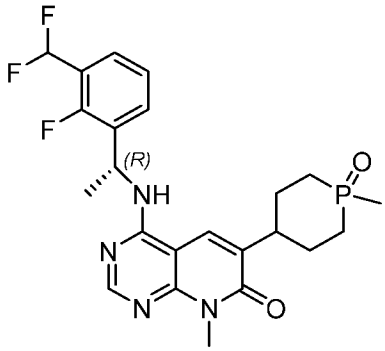
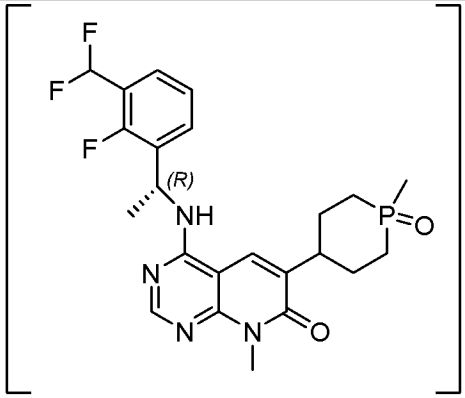
Пример №	Структура	Определенная масса
33-1		467,0
33-2		521,15
33-3		491,1

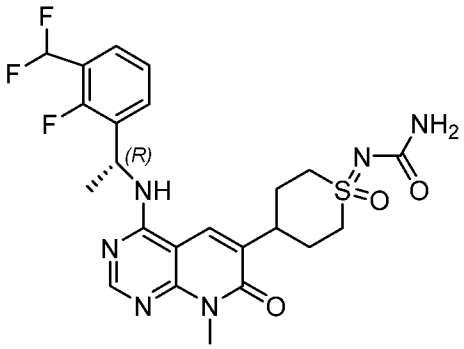
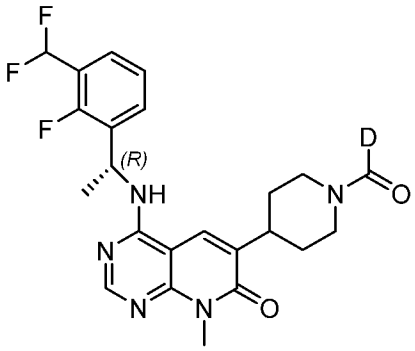
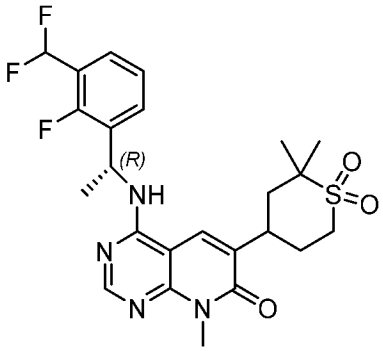
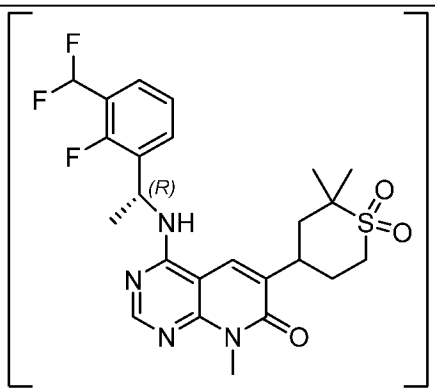
33-4		497,1
33-5		477,1
33-6		499,1
33-7		482,2

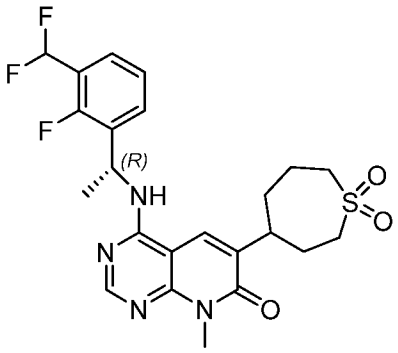
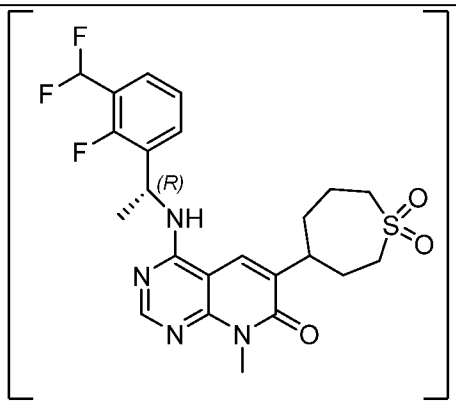
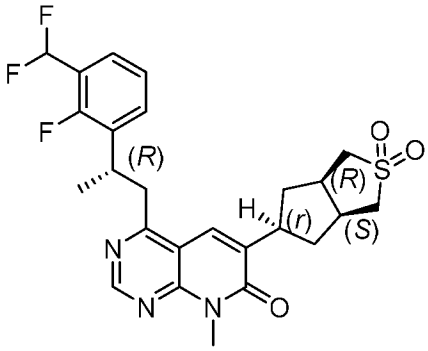
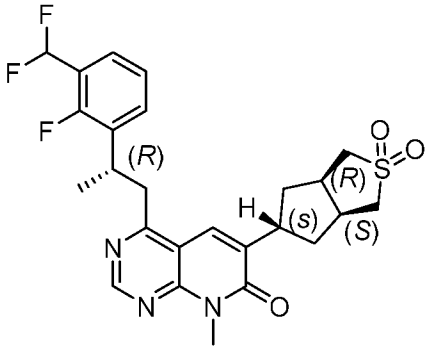
33-8		495,2
33-9		495,1
33-10		496
33-11		446,17

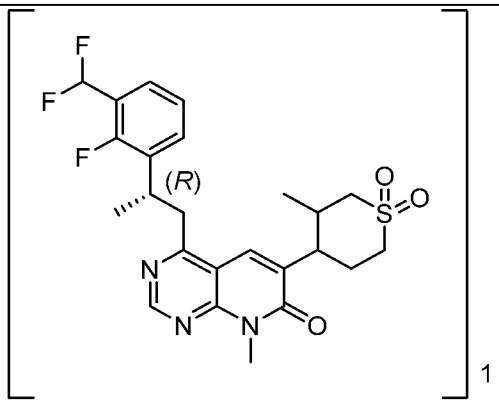
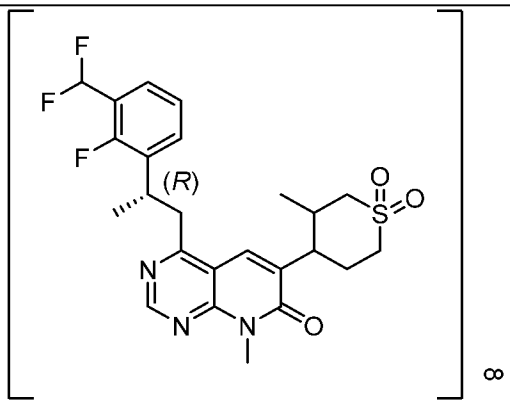
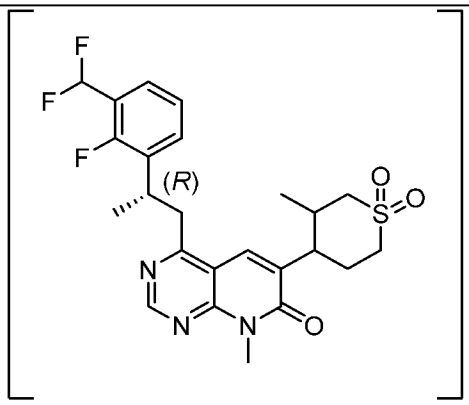
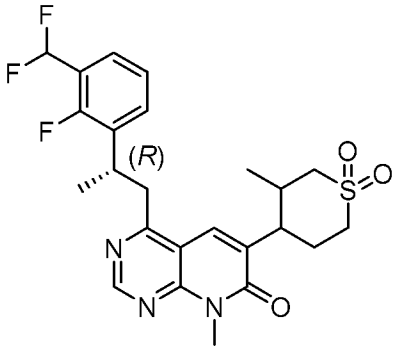
33-12		495,2
33-13		495,1
33-14		460,2
33-15		460,2

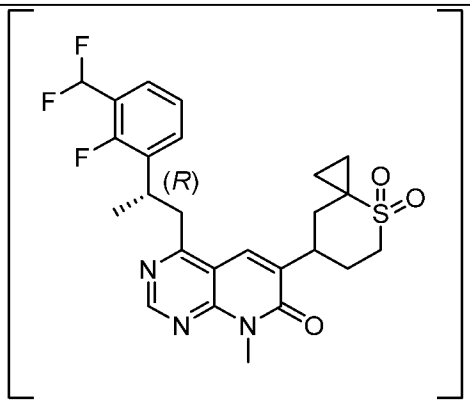
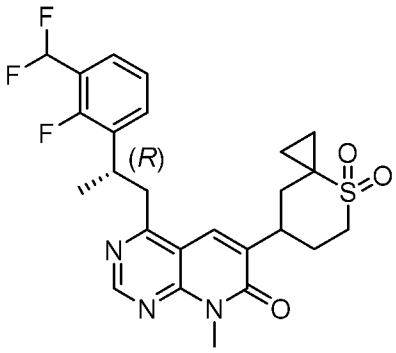
33-16		453,1
33-17		518,1
33-18		524,1
33-19		538,1

33-20		467,1
33-21		467,1
33-22		479,3
33-23		479,4

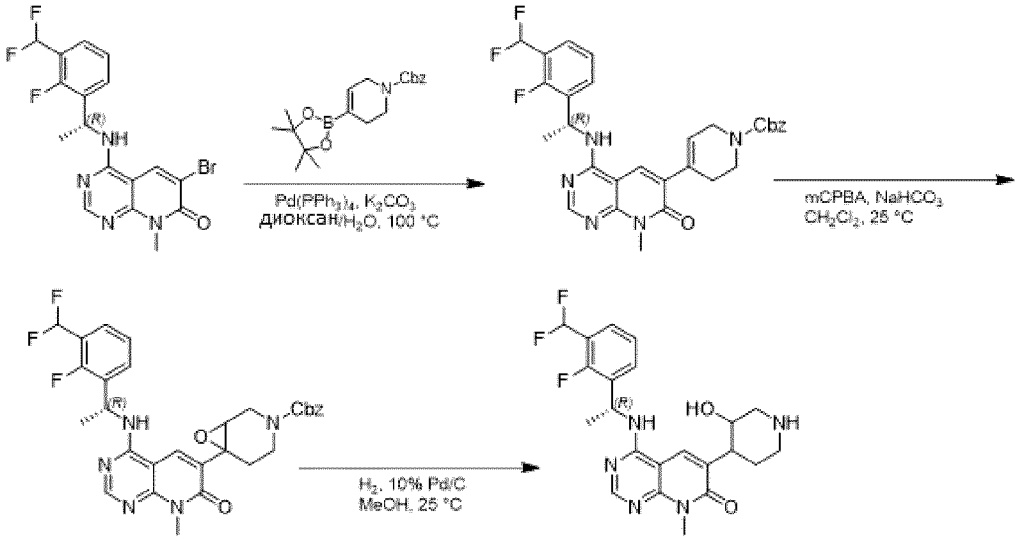
33-24		523,4
33-25		461,2
33-26		509,11
33-27		509,14

33-28		495,1
33-29		495,1
33-30		507,4
33-31		507,7

33-32		495,1
33-33		495,1
33-34		495,1
33-35		495,1

33-36		507,1
33-37		507,1

[00491] Пример 34: Синтез 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(3-гидроксипиперидин-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



[00492] Этап 1.

[00493] Раствор 6-бром-4-[[(*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (279 мг, 653 мкмоль), бензил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1 -карбоксилата (450 мг, 1,31 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (75,2 мг, 65,0 мкмоль) и карбоната калия (270 мг, 1,95 ммоль) в диоксане (8 мл) и H_2O (1,5 мл) перемешивали при 100 °C в течение 4 ч в атмосфере N_2. Смесь упаривали при пониженном давлении, гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc, сушили над $MgSO_4$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток

пропускали через слой силикагеля с получением бензил-(*R*)-4-(4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$: 564,2; полученное 564,3.

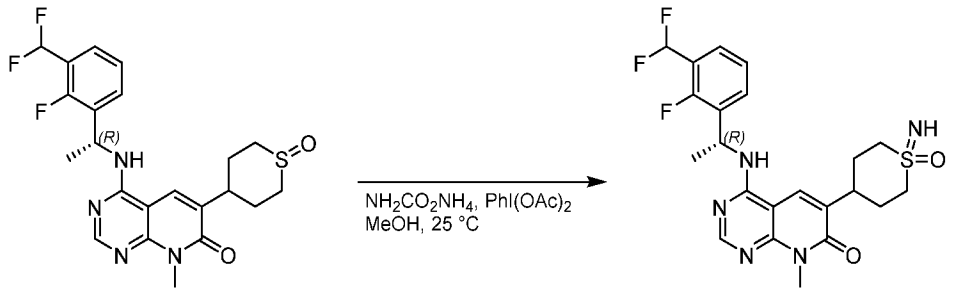
[00494] Этап 2.

[00495] К раствору неочищенного бензил-(*R*)-4-(4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата в сухом ДХМ добавляли $NaHCO_3$ (74,6 мг, 888 мкмоль) и mCPBA (70% масс., 219 мг, 886 мкмоль). . Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 мин. Смесь разбавляли H_2O, экстрагировали ДХМ, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением бензил-6-(4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{30}H_{28}F_3N_5O_4$: 580,2; полученное 580,1.

[00496] Этап 3.

[00497] К смеси бензил 6-(4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата в MeOH (1,0 мл) добавляли 10% Pd/C (102 мг). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в атмосфере водорода из баллона в течение 30 минут. Затем смесь фильтровали через Целит® с дополнительным количеством MeOH и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(3-гидроксипиперидин-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (1,4 мг, выход 0,48% за 3 стадии) в виде формиатной соли. ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{25}F_3N_5O_2$: 448,2; полученное 448,5. ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,57 (с, 1H), 8,35–8,29 (м, 1H), 8,20–8,14 (м, 1H), 7,65–7,55 (м, 1H), 7,54–7,44 (м, 1H), 7,29–7,20 (м, 1H), 7,15–6,88 (м, 1H), 5,86–5,76 (м, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,54–3,46 (м, 1H), 3,41–3,27 (м, 3H), 3,22–3,13 (м, 1H), 2,72–2,59 (м, 1H), 1,87–1,74 (м, 1H), 1,69 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

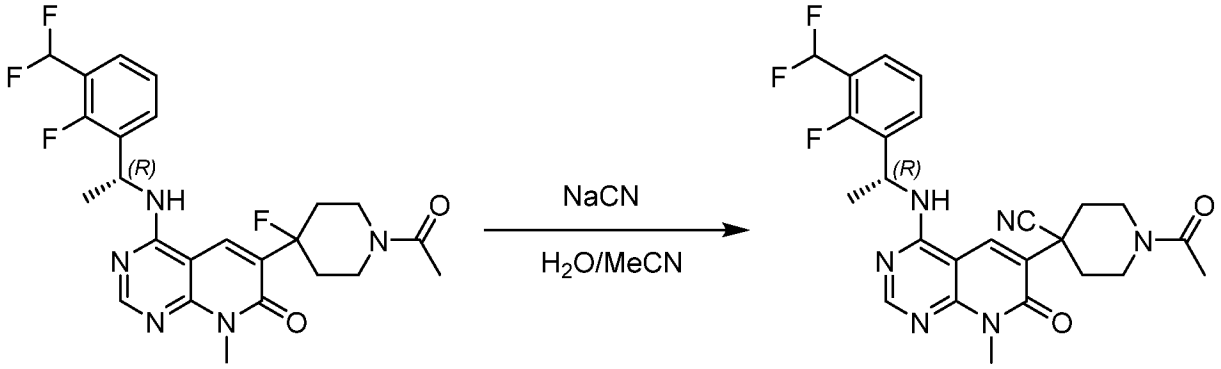
[00498] Пример 35: Синтез (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(1-имино-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-8- метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



[00499] К раствору (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-(1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (320 мг, 689 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли $PhI(OAc)_2$ (666 мг, 2,07 ммоль) и карбамат аммония (215 мг, 2,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 часов. Смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали

препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(1-имино-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (206 мг, выход 62%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{25}F_3N_5O_2S$: 480,2; полученное 480,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,30 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,57 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,48 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,23 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,01 (т, *J* = 54,8 Гц, 1H), 5,77 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,38–3,33 (м, 2H), 3,27–3,23 (м, 3H), 2,35–2,25 (м, 4H), 1,66 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[00500] Пример 36: Синтез 1-ацетил-4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-4-карбонитрила

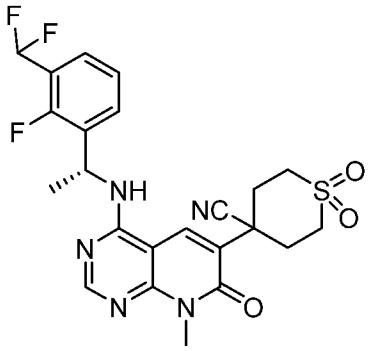
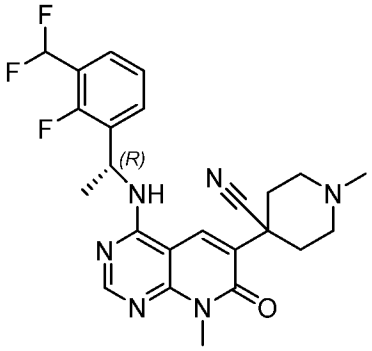
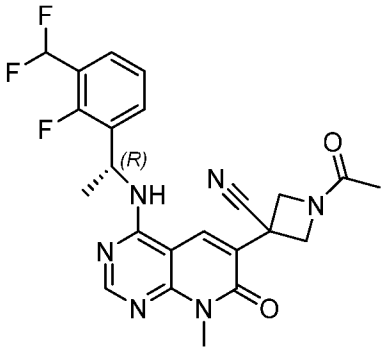
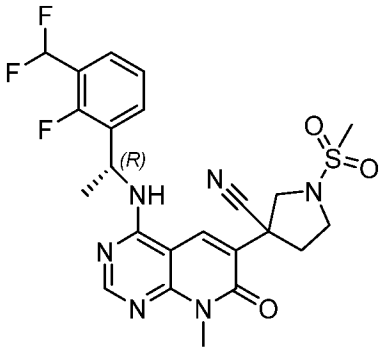


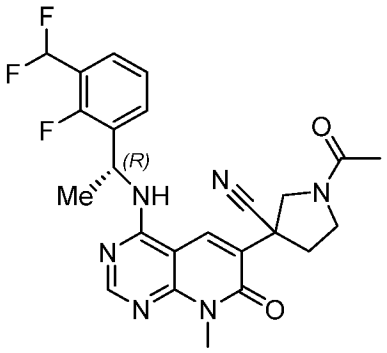
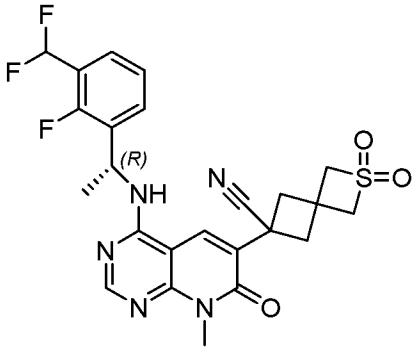
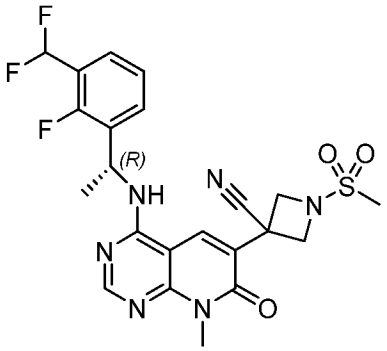
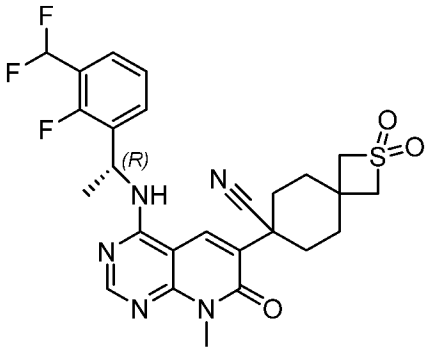
[00501] К раствору 6-(1-ацетил-4-фторпиперидин-4-ил)-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8- метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (170 мг, 0,35 ммоль) в смеси ACN (5,1 мл) и воды (1,2 мл) добавляли цианид натрия (102 мг, 2,08 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-ацетил-4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]-этил]амино}-8-метил-7 -оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-4-карбонитрила (61 мг, выход 35%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{25}H_{25}F_3N_6O_2$: 499,2; полученное 499,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,47 (с, 1H), 7,79 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,51 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,25 – 7,17 (м, 1H), 6,92 (т, *J* = 54,9 Гц, 1H), 6,08 (т, *J* = 6,2 Гц, 1H), 5,86 – 5,69 (м, 1H), 4,85 (д, *J* = 13,9 Гц, 1H), 3,95 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,59 (т, *J* = 13,3 Гц, 1H), 3,05 (т, *J* = 13,2 Гц, 1H), 2,55 – 2,40 (м, 1H), 2,40 – 2,29 (м, 1H), 2,28 – 2,19 (м, 2H), 2,13 (д, *J* = 6,1 Гц, 3H), 1,69 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

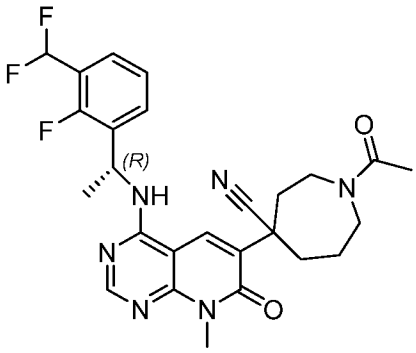
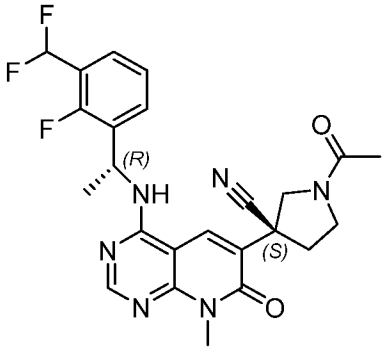
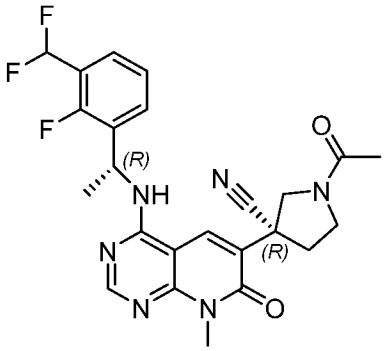
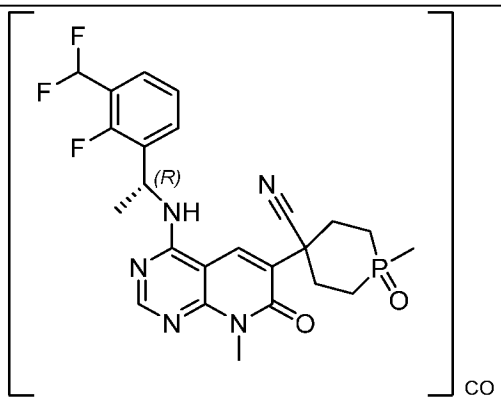
[00502] Следующие примеры с 36-1 по 36-16, показанные в Таблице 14, были синтезированы аналогично Примеру 36.

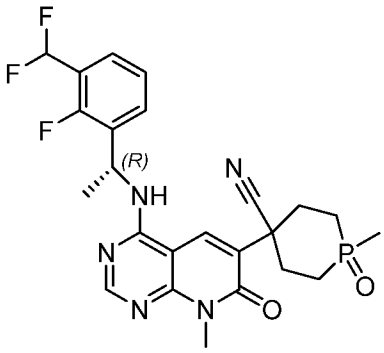
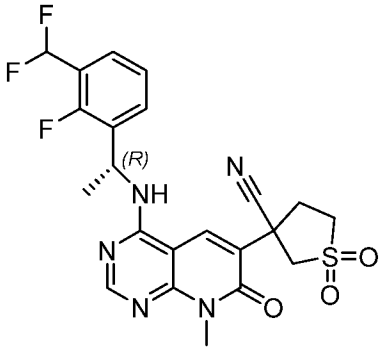
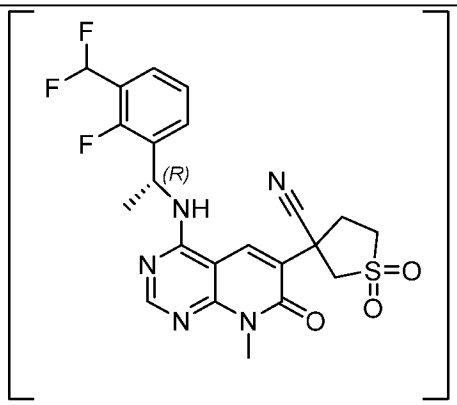
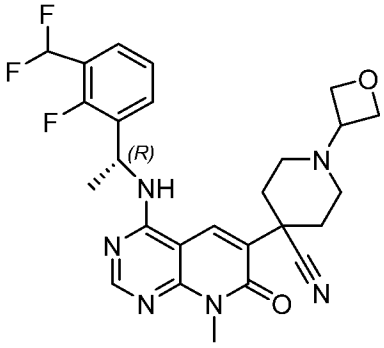
Таблица 14. Пример 36-1 – 36-16

Пример №	Структура	Определенная масса

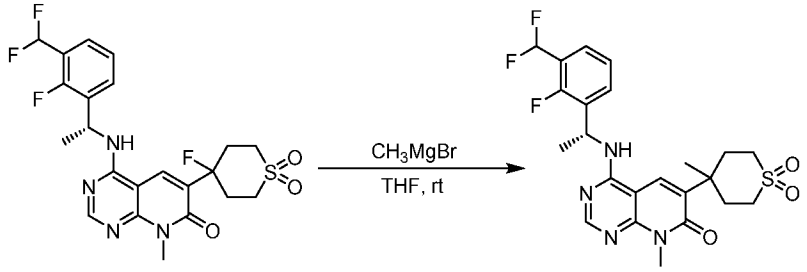
36-1		506,1
36-2		471,2
36-3		471,17
36-4		521,2

36-5		485,2
36-6		518,1
36-7		507,13
36-8		545,92

36-9		513,1
36-10		485,1
36-11		485,1
36-12		504,1

36-13		504,3
36-14		492,1
36-15		492,1
36-16		513,92

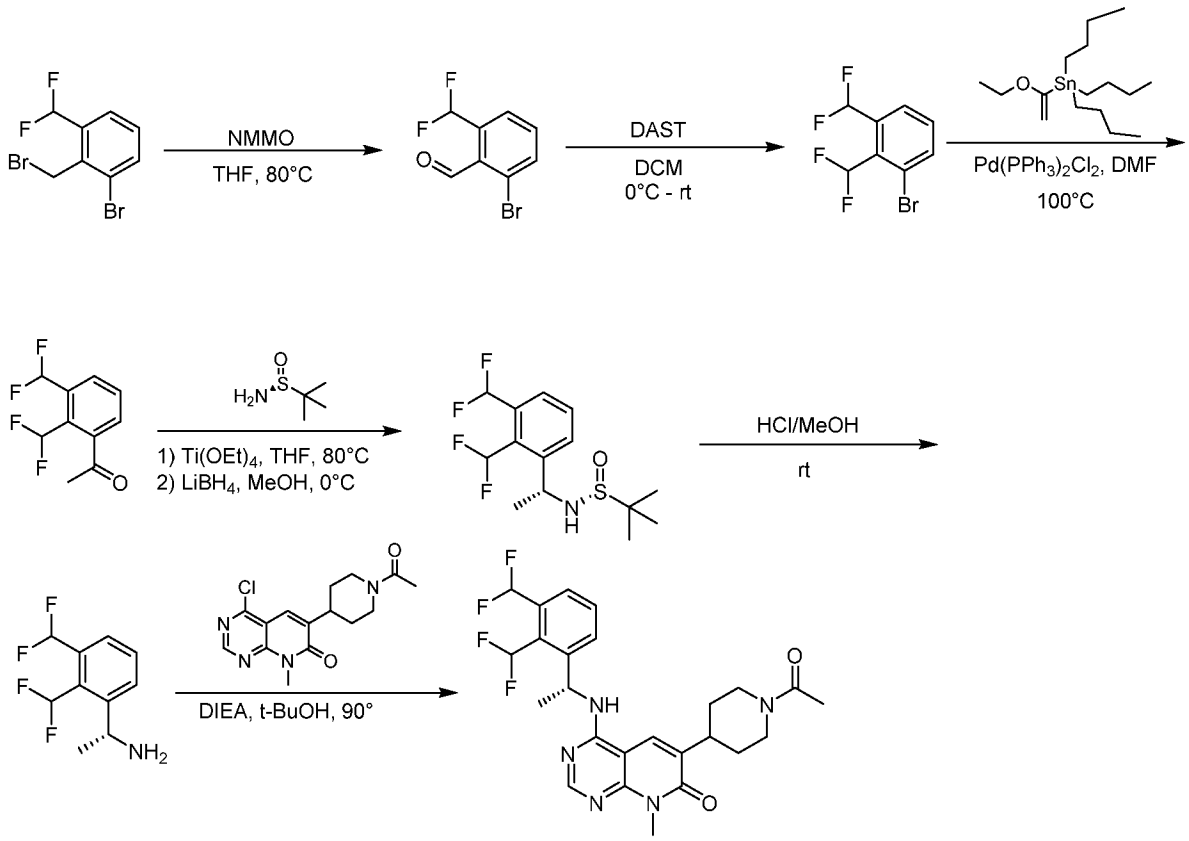
[00503] Пример 37: Синтез 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пир имидин-6-ил)-4-метил-1λ⁶-тиан-1,1-диона



[00504] Этап 1.

[00505] К раствору 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3 -d]пиримидин-6-ил)-4-фтор-1λ^6-тиан-1,1-диона (130 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (5,2 мл) добавляли раствор бромида метилмагния (3,0 М в диэтиловом эфире, 1,3 мл, 3,91 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H, 8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-4-метил-1λ^6-тиан-1,1-дион (53 мг, выход 41%). ЖХМС((ИЭР): рассчитанное для $C_{23}H_{26}F_3N_4O_3S$: 495,2; $[M+H]^+$= 495,2 полученное; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,63 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,31 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 54,4 Гц, 1H), 5,76 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,21 (т, *J* = 11,9 Гц, 2H), 3,02 (т, *J* = 11,0 Гц, 2H), 2,88 – 2,67 (м, 2H), 2,39 – 2,15 (м, 2H), 1,60 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,42 (с, 3H).

[00506] Пример 38: Синтез 6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-{[(1*R*)-1-[2,3-бис(дифторметил)фенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-она



[00507] **Этап 1.**

[00508] К раствору 1-бром-2-(бромметил)-3-(дифторметил)бензола (1 г, 3,33 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 4-метил-4-оксидоморфолин-4-ий (2,46 г). мл, 23 ммоль). Смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 16 часов. Остаток разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-бром-6-(дифторметил)бензальдегида (600 мг, выход 77%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 10,50 (с, 1 H) 7,83 (т, *J* = 7,6 Гц, 2 H) 7,55 - 7,57 (м, 1 H) 7,42 (т, *J* = 56,0 Гц, 1 H).

[00509] **Этап 2.**

[00510] К раствору 2-бром-6-(дифторметил)бензальдегида (1,2 г, 5,1 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли DAST (2,0 мл, 15,3 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли H_2O и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1-бром-2,3-бис(дифторметил)бензола (1,31 г, выход 99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,86 (дд, *J* = 18,8, 7,8 Гц, 2 H) 7,56 - 7,60 (м, 1 H) 7,05 - 7,50 (м, 2 H).

[00511] **Этап 3.**

[00512] К раствору 1-бром-2,3-бис(дифторметил)бензола (1,3 г, 5,1 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (2,1 мл, 6,1 ммоль) в ДМФА (13 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (357 мг, 0,51 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1M HCl для доведения pH до ~2, и смесь перемешивали в течение 2 часов, затем фильтровали и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои выливали в водн. KF и перемешивали в течение 2 часов. Твердые вещества отфильтровывали и органический слой промывали солевым раствором. Добавляли $Ti(OEt)_4$ (1,9 мл, 9,1 ммоль), смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 4 ч, а затем охлаждали до 0 °C. Добавляли MeOH (0,09 мл, 2,3 ммоль), затем $LiBH_4$ (198 мг, 9,1 ммоль), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем добавляли воду и смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением (*R*)-N-[(1*R*)-1-[2,3-бис(дифторметил)фенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (530 мг, выход 71%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{14}H_{21}F_4NOS$: 326,1; полученное 326,2; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 7,57 - 7,71 (м, 3 H) 7,19 - 7,46 (м, 1 H) 6,88 - 7,17 (м, 1 H) 5,04 (кд, *J* = 6,4, 3,2 Гц, 1 H) 3,55 (шир. с, 1 H) 1,59 (д, *J* = 6,8 Гц, 3 H) 1,24 (с, 9 H).

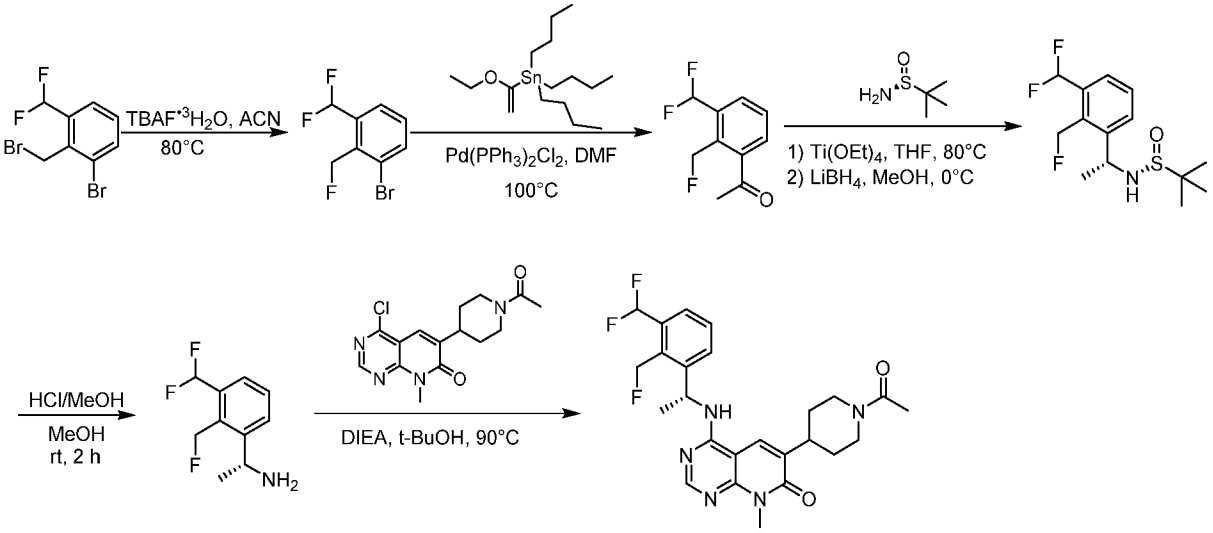
[00513] **Этап 4.**

[00514] К раствору (*R*)-N-[(1*R*)-1-[2,3-бис(дифторметил)фенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (500 мг, 1,54 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (4 M, 0,77 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь доводили до pH = ~9-10 насыщ. NaOH в MeOH и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (1*R*)-1-[2,3-бис(дифторметил)фенил]этанамина (339 мг, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{10}H_{13}F_4N$: 222,1; полученное 222,1; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,95 (д, *J* = 8,0 Гц, 1 H) 7,70 - 7,79 (м, 2 H) 7,00 - 7,49 (м, 2 H) 4,95 (к, *J* = 6,8 Гц, 1 H) 1,58 (д, *J* = 6,4 Гц, 3 H).

[00515] **Этап 5.**

[00516] К раствору (1*R*)-1-[2,3-бис(дифторметил)фенил]этанамина (58 мг, 0,26 ммоль) и 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-хлор-8-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (70 мг, 0,22 ммоль) в *t*-BuOH (1 мл) добавляли DIEA (0,38 мл, 2,18 ммоль). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[2,3-бис(дифторметил)фенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (35 мг, выход 32%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{25}H_{29}F_4N_5O_2$: 506,2; полученное 506,4; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,32 (д, *J* = 2,4 Гц, 1 H) 8,13 (д, *J* = 1,2 Гц, 1 H) 7,77 - 7,79 (м, 1 H) 7,70 - 7,72 (м, 1 H) 7,52 - 7,65 (м, 2 H) 7,21 (т, *J* = 54,8 Гц, 1H) 5,85 (дд, *J* = 6,8, 4,4 Гц, 1 H) 4,70 - 4,74 (м, 1 H) 4,01 - 4,13 (м, 1 H) 3,71 (с, 3 H) 3,13 - 3,27 (м, 2 H) 2,75 (тд, *J* = 12,8, 2,4 Гц, 1 H) 2,15 (с, 3 H) 1,92 - 2,04 (м, 2 H) 1,60 - 1,66 (м, 5 H).

[00517] Пример 39: Синтез 6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-(фторметил)фенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



[00518] Этап 1.

[00519] К раствору 1-бром-2-(бромметил)-3-(дифторметил)бензола (600 мг, 2,0 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли TBAF•3H_2O (1,26 г, 4,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 1-бром-3-(дифторметил)-2-(фторметил)бензола (450 мг, неочищенный). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 7,76 (д, *J* = 8,0 Гц, 1 H) 7,63 (д, *J* = 7,8 Гц, 1 H) 7,35 - 7,39 (м, 1 H) 6,97 (т, *J* = 54,0 Гц, 1 H) 5,74 (д, *J* = 48,0 Гц, 2 H).

[00520] Этап 2.

[00521] К раствору 1-бром-3-(дифторметил)-2-(фторметил)бензола (200 мг, 836 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (0,34 мл, 1,00 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (29 мг, 0,04 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 10 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1M HCl до pH ~2 и смесь перемешивали в течение 2 часов. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои выливали в водн. KF и перемешивали в течение 2 часов. Твердые вещества отфильтровывали и фазы разделяли, органический слой промывали солевым раствором, сушили с Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном

давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1-[3-(дифторметил)-2-(фторметил)фенил]этанона (100 мг, выход 59%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 7,81 (д, *J* = 7,8 Гц, 1 H) 7,75 (д, *J* = 7,8 Гц, 1 H) 7,55 - 7,59 (м, 1 H) 7,03 (т, *J* = 54,0 Гц, 1 H) 5,77 (д, *J* = 48,0 Гц, 2 H) 2,64 (с, 3 H).

[00522] Этап 3.

[00523] К раствору 1-[3-(дифторметил)-2-(фторметил)фенил]этанона (100 мг, 494 мкмоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (119 мг, 0,99 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (410 мкл, 1,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 4 ч, затем охлаждали до 0°C. Добавляли MeOH (20 мкл, 495 мкмоль), затем $LiBH_4$ (43 мг, 1,98 ммоль), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После добавления воды все твердые вещества отфильтровывали и фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением N-[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-(фторметил)фенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, выход 33 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,74 - 7,80 (м, 1 H) 7,50 - 7,57 (м, 2 H) 7,10 (т, *J* = 54,0 Гц, 1 H) 5,72 (д, *J* = 48,0 Гц, 2 H) 1,53 - 1,57 (м, 3 H) 1,19 - 1,26 (м, 9 H).

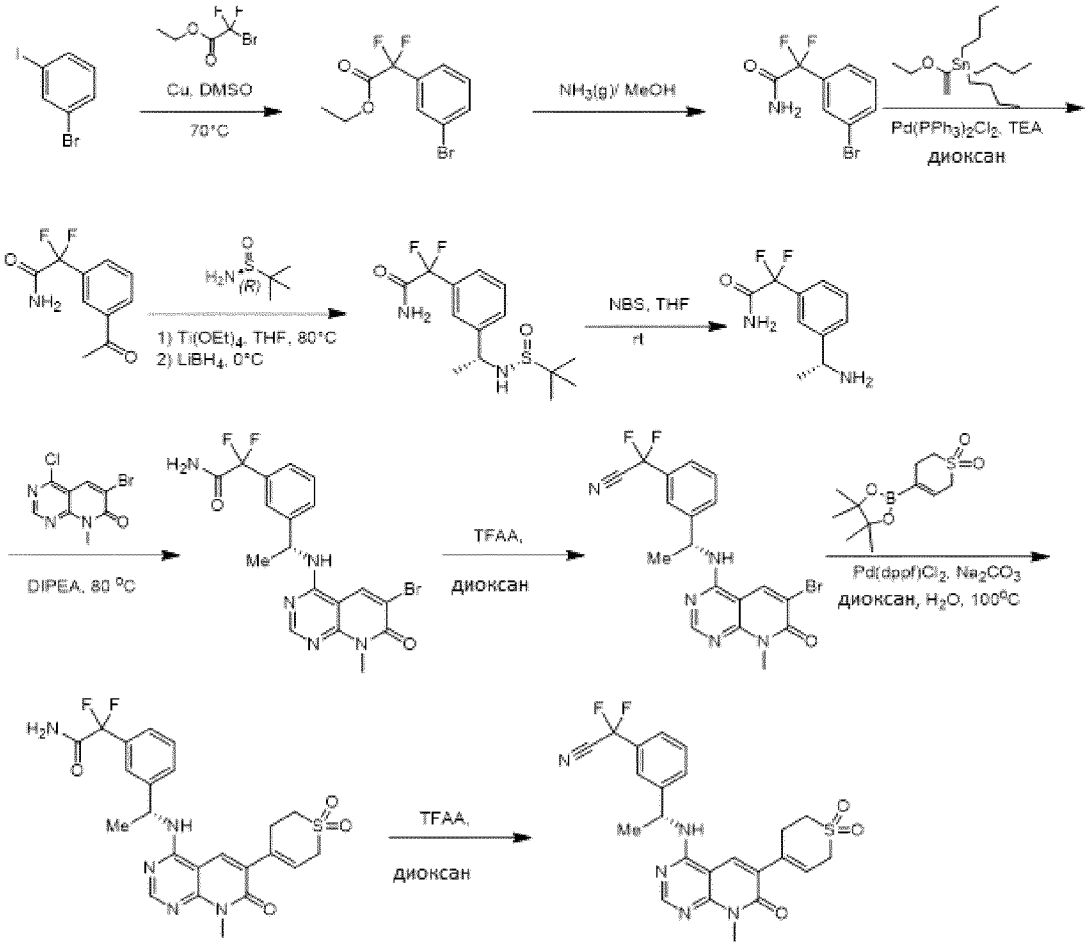
[00524] Этап 4.

[00525] К раствору N-[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-(фторметил)фенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 163 мкиоль) в MeOH (1 мл) добавляли HCl/MeOH (4 M, 81 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем доводили насыщ. NaOH в MeOH до pH = 9 ~ 10. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая (1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-(фторметил)фенил]этанамин (50 мг, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{10}H_{14}F_3N$: 204,1; полученное 204,2.

[00526] Этап 5.

[00527] К раствору (1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-(фторметил)фенил]этанамина (50 мг, 246 мкиоль) и 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-хлор-8 -метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (66 мг, 0,2 ммоль) в *t*-BuOH (1 мл) добавляли DIEA (0,35 мл, 2,05 ммоль). Смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-(фторметил)фенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (20 мг, выход 20%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M - F], рассчитанное для $C_{25}H_{28}F_2N_5O_2$: 468,2; полученное 468,4; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,47 (с, 1 H) 8,12 - 8,15 (м, 1 H) 7,46 - 7,55 (м, 3 H) 6,93 (т, *J* = 54,0 Гц, 1 H) 6,01 - 6,05 (м, 1 H) 5,65 (д, *J* = 14,4 Гц, 1 H) 5,18 (д, *J* = 14,4 Гц, 1 H) 4,68 - 4,77 (м, 1 H) 4,04 - 4,13 (м, 1 H) 3,77 (с, 3 H) 3,26 - 3,30 (м, 1 H) 3,14 - 3,21 (м, 1 H) 2,74 - 2,83 (м, 1 H) 2,14 - 2,28 (м, 3 H) 2,01 - 2,08 (м, 2 H) 1,45 - 1,79 (м, 5 H).

[00528] Пример 40: Синтез 2-{3-[(1*R*)-1-{[6-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-1λ^6-тиопиран-4-ил)-8-метил-7-оксо- 7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}-2,2-дифторацетонитрил



[00529] **Этап 1.**

[00530] К раствору этил 2-бром-2,2-дифторацетата (5,7 мл, 44 ммоль) в ДМСО (30 мл) добавляли порошок меди (3,37 г, 53,2 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли 1-бром-3-иодбензол (5 г, 17,6 ммоль, 2,25 мл) и смесь нагревали до 70 °C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали, фильтрат разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-(3-бромфенил)-2,2-дифторацетамида (2,5 г, неочищенный). ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,42 (шир. с, 1H), 8,09 (шир. с, 1H), 7,75 - 7,79 (м, 2H), 7,57 - 7,59 (м, 1H), 7,48 - 7,52 (м, 1H).

[00531] **Этап 2.**

[00532] К смеси 2-(3-бромфенил)-2,2-дифторацетамида (1,5 г, 6,0 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (2,43 мл, 7,20 ммоль) и $PdCl_2$. $(PPh_3)_2$ (211 мг, 0,30 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Затем смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли насыщенный водный раствор CsF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем фильтровали. Водную фазу экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли 2 н. HCl (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов перед экстракцией EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 2-(3-ацетилфенил)-2,2-дифторацетамида (1 г, выход 78%). ^{1}H ЯМР

(400МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,46 (шир. с, 1H), 8,08 - 8,42 (м, 3H), 7,82 - 7,84 (м, 1H), 7,68 - 7,72 (м, 1H), 2,63 (с, 3H).

[00533] **Этап 3/ 4**

[00534] К раствору 2-(3-ацетилфенил)-2,2-дифторацетамида (1 г, 4,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (3,89 мл, 18,76 ммоль) и 2-метилпропан. -2-сульфинамид (625 мг, 5,2 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 2 часов. После охлаждения до 0 °C добавляли $LiBH_4$ (102 мг, 4,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C. Добавляли воду и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и к экстракту добавляли NBS (184 мг, 1,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем гасили 2 н. HCl (3 мл). Водную фазу промывали MTBE и доводили до pH ~7-8 водным раствором $NaHCO_3$. Воду удаляли в лиофилизаторе и неочищенный остаток помещали в 5:1 ДХМ: MeOH (5 мл), все твердые вещества отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-[3-[(1*R*)-1-аминоэтил]фенил]-2,2-дифторацетамида (300 мг, неочищенный) ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{10}H_{13}F_2N_2O$: 215,1; полученное 215,2.

[00535] **Этап 5.**

[00536] К раствору 2-[3-[(1*R*)-1-аминоэтил]фенил]-2,2-дифторацетамида (0,3 г, 1,4 ммоль) и 6-бром-4-хлор-8-метилпиридо[К 2,3-d]пиримидин-7-она (320 мг, 1,17 ммоль) в *н*-BuOH (5 мл) добавляли DIEA (1 мл, 5,8 ммоль). Смесь нагревали до 80 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 2-[3-[(1*R*)-1-[(6-бром-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил) амино]этил]фенил]-2,2-дифторацетамида (300 мг, выход 57%). ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,98 (с, 1H), 8,45 - 8,47 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,56 - 7,61 (м, 2H), 7,42 - 7,49 (м, 2H), 5,49 - 5,56 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 1,55 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[00537] **Этап 6.**

[00538] К раствору 2-[3-[(1*R*)-1-[(6-бром-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]этил]фенил]-2,2-дифторацетамида (0,25 г, 0,55 ммоль) в диоксане (2,5 мл) добавляли пиридин (0,09 мл, 1,1 ммоль) с последующим добавлением TFAA (0,12 мл, 0,83 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли воду и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 2-[3-[(1*R*)-1-[(6-бром-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил) амино]этил]фенил]-2,2-дифторацетонитрила (150 мг, выход 62%). ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,96 (с, 1H), 8,46 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,49 - 7,68 (м, 1H), 7,66 - 7,74 (м, 1H), 7,59 - 7,63 (м, 1H), 5,45 - 5,59 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 1,57 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[00539] **Этап 7.**

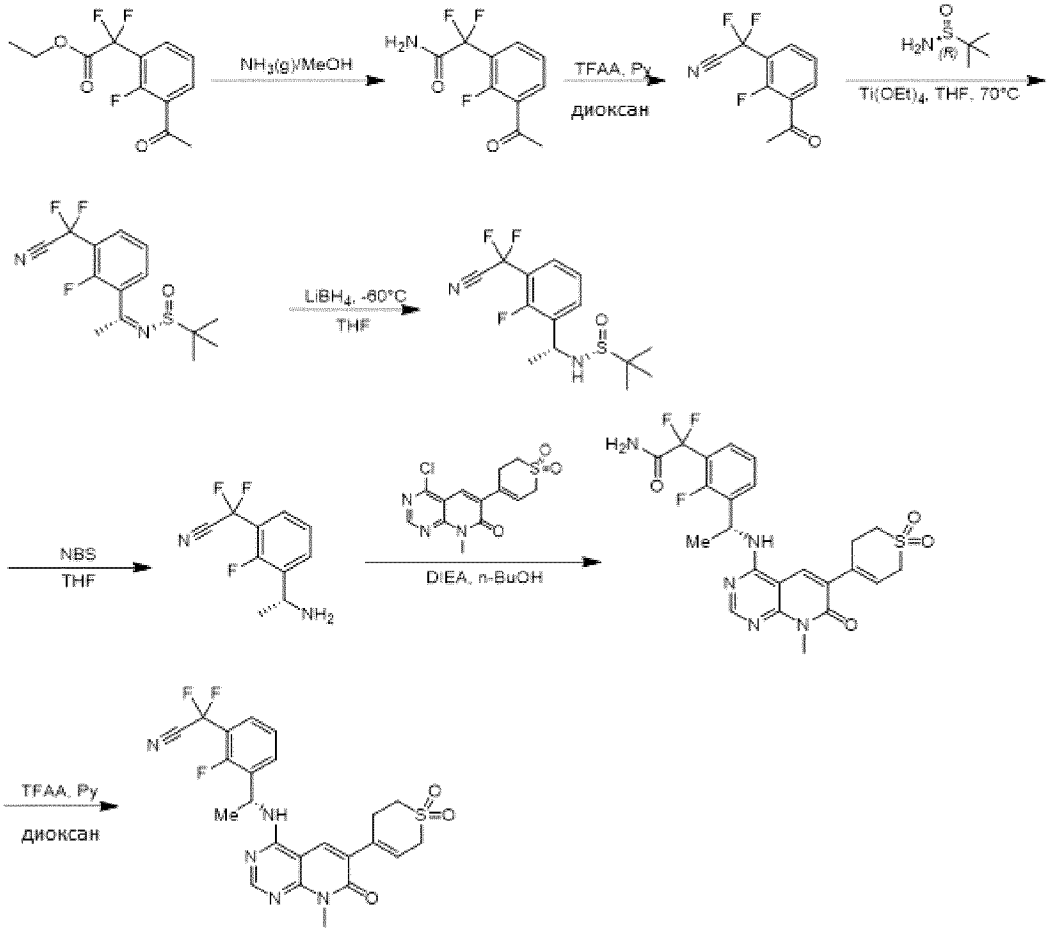
[00540] К раствору 2-[3-[(1*R*)-1-[(6-бром-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]этил]фенил] -2,2-дифторацетонитрила (0,1 г, 0,23 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-тиопиран 1,1-диоксида (118 мг, 0,46 ммоль) в диоксане (1,5 мл) и H_2O (0,3 мл), добавляли Na_2CO_3 (48 мг, 0,46 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (16 мг, 0,023 ммоль) при комнатной температуре

в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 100 °C в атмосфере N_2 и перемешивали в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, получая 2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метил -7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил]-2,2-дифторацетамид (80 мг, выход 69%). ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,36 (с, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,57 - 7,64 (м, 1H), 7,53 - 7,54 (м, 1H), 7,57 (шир. с, 1H), 7,45 - 7,52 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,54 - 5,58 (м, 1H), 3,82 - 3,93 (м, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,05 - 3,08 (м, 3H), 1,56 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

[00541] Этап 8.

[00542] К раствору 2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метил-7-оксо-пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил]-2,2-дифторацетамида (0,07 г, 0,139 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли пиридин (22 мкл, 0,28 ммоль) с последующим добавлением TFAA (29 мкл, 0,21 ммоль) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли воду и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8- метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил]-2,2-дифторацетонитрила (14,3 мг, выход 21%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{22}F_2N_5O_3S$: 486,1; полученное 486,3; ^{1}H ЯМР (400МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,34 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73 - 7,75 (м, 1H), 7,56 - 7,61 (м, 2H), 6,00 - 6,02 (м, 1H), 5,58 - 5,63 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,34 (с, 1H), 3,14 - 3,16(м, 2H), 1,65 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

[00543] Пример 41: Синтез 2-{3-[(1R)-1-{[6-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-1λ^6-тиопиран-4-ил)-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторацетонитрила



[00544] **Этап 1.**

[00545] Раствор этил 2-(3-ацетил-2-фторфенил)-2,2-дифторацетата (3 г, 11 ммоль) в NH_3/MeOH (5 M, 30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая 2-(3-ацетил-2-фторфенил)-2,2-дифторацетамид (2,6 г, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{10}H_{10}F_3NO_2$: 232,1; полученное 232,2.

[00546] **Этап 2.**

[00547] К раствору 2-(3-ацетил-2-фторфенил)-2,2-дифторацетамида (2,6 г, 11 ммоль) в диоксане (26 мл) добавляли пиридин (1,82 мл, 22,5 ммоль), а затем добавление TFAA (3,54 г, 16,9 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 2-(3-ацетил-2-фторфенил)-2,2-дифторацетонитрила (1,5 г, выход 63%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м. д. 8,13 - 8,17 (м, 1H), 7,84 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 2,72 (д, J = 4,8 Гц, 3H).

[00548] **Этап 3.**

[00549] К смеси 2-(3-ацетил-2-фторфенил)-2,2-дифторацетонитрила (1,5 г, 7,0 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (853 мг, 7,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (5,84 мл, 28,2 ммоль). Смесь нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и

смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением (*R,Z*)-N-(1-(3-(цианодифторметил)-2-фторфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,1 г, выход 49%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{14}H_{17}F_3N_2OS$: 317,1; полученное 317.0.

[00550] **Этап 4.**

[00551] К раствору (*R,Z*)-N-(1-(3-(цианодифторметил)-2-фторфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (340 мг, 1,07 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли добавили $LiBH_4$ (23 мг, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -60 °C в течение 0,5 ч, затем гасили H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением (*R*)-N-[(1*R*)-1-[3-[циано(дифтор)метил]-2-фторфенил]этил]-2-метилпропан-2 -сульфинамида (100 мг, выход 29%). ЖХ-МС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{14}H_{19}F_3N_2OS$: 319,1; полученное 319,1.

[00552] **Этап 5.**

[00553] К раствору (*R*)-N-[(1*R*)-1-[3-[циано(дифтор)метил]-2-фторфенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,1 г, 0,31 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли NBS (61 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Водную фазу лиофилизировали и сухой остаток помещали в 5:1 ДХМ: MeOH (2 мл). Твердые вещества отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-[3-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-фторфенил]-2,2-дифторацетонитрила (70 мг, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{10}H_{11}F_3N_2$: 215,1; полученное 215,2.

[00554] **Этап 6.**

[00555] К раствору 2-[3-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-фторфенил]-2,2-дифторацетонитрила (70 мг, 0,33 ммоль) и 4-хлор-6-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (85 мг, 0,26 ммоль) в *н*-BuOH (1 мл) добавляли DIEA (0,28 мл, 1,63 ммоль). Смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8- метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-2-фторфенил]-2,2-дифторацетамида (20 мг, выход 12%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{24}F_3N_5O_4S$: 522,1; полученное 522,4.

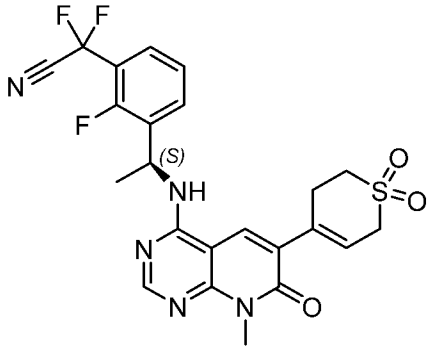
[00556] **Этап 7.**

[00557] К раствору 2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метил-7-оксо-пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-2-фторфенил]-2,2-дифторацетамида (20 мг, 38 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли пиридин (6 мкл, 77 мкмоль), с последующим добавлением TFAA (8 мкл, 58 мкмоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8- метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-

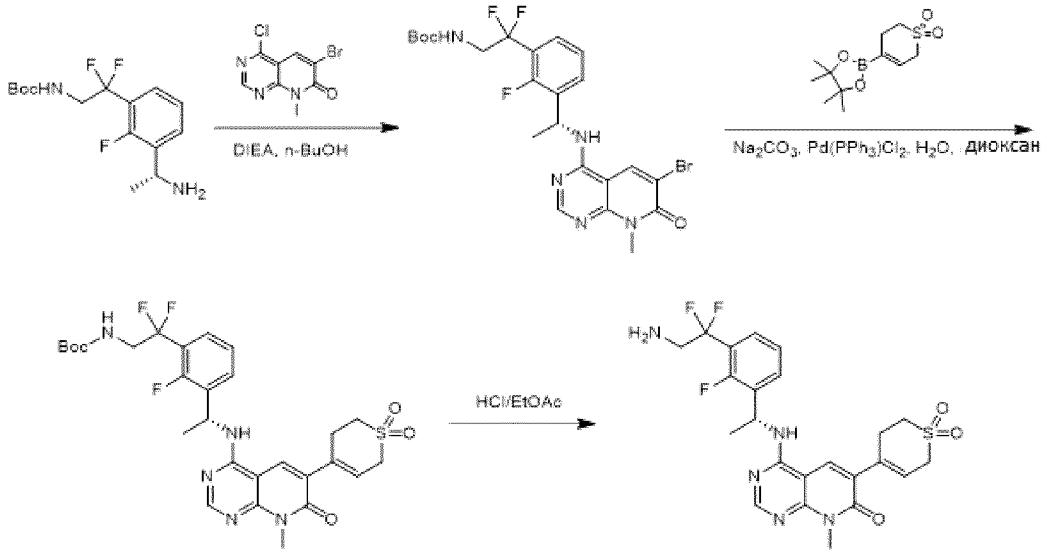
ил]амино]этил]-2-фторфенил]-2,2-дифторацетонитрила (5 мг, выход 26%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{22}F_3N_5O_3S$: 504,1; полученное 504,4; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,31 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 7,74 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,61 (т, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,34 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,03 (т, *J* = 4,4 Гц, 1H), 5,76 - 5,78 (м, 1H), 3,88 (д, *J* = 2,0 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,33 (с, 2H), 3,15 - 3,16 (м, 2H), 1,66 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[00558] Следующие примеры 41–1, приведенные в Таблице 15, синтезировали способом, аналогичным Примеру 41.

Таблица 15. Пример 41-1

Пример №	Структура	Определенная масса
41-1		504

[00559] Пример 42: Синтез 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(2-амино-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидро-2H-1λ⁶-тиопиран-1,1-дион



[00560] Этап 1.

[00561] К раствору *трет*-бутил-N-[2-[3-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-фторфенил]-2,2-дифторэтил]карбамата (110 мг, 0,35 ммоль) в *н*-BuOH (0,5 мл) добавляли 6-бром-4-хлор-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (104 мг, 0,38 ммоль) и DIEA (0,3 мл, 1,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с

получением *трет*-бутил N-[2-[3-[(1*R*)-1-[(6-бром-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d] пиримидин-4-ил)амино]этил]-2-фторфенил]-2,2-дифторэтил]карбамата (100 мг, выход 52%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 8,57 (с, 1 H) 8,34 (с, 1 H)7,46 - 7,54 (м, 2 H) 7,18 - 7,22 (м, 1 H) 6,28 (д, *J* = 6,8 Гц, 1 H) 5,60 (т, *J* = 6,8 Гц, 1 H) 4,84 (т, *J* = 6,4 Гц, 1 H) 3,85(с, 3 H) 3,79 - 3,82 (м, 1 H) 1,76 (д, *J* = 6,8 Гц, 3 H) 1,18 (с, 9 H).

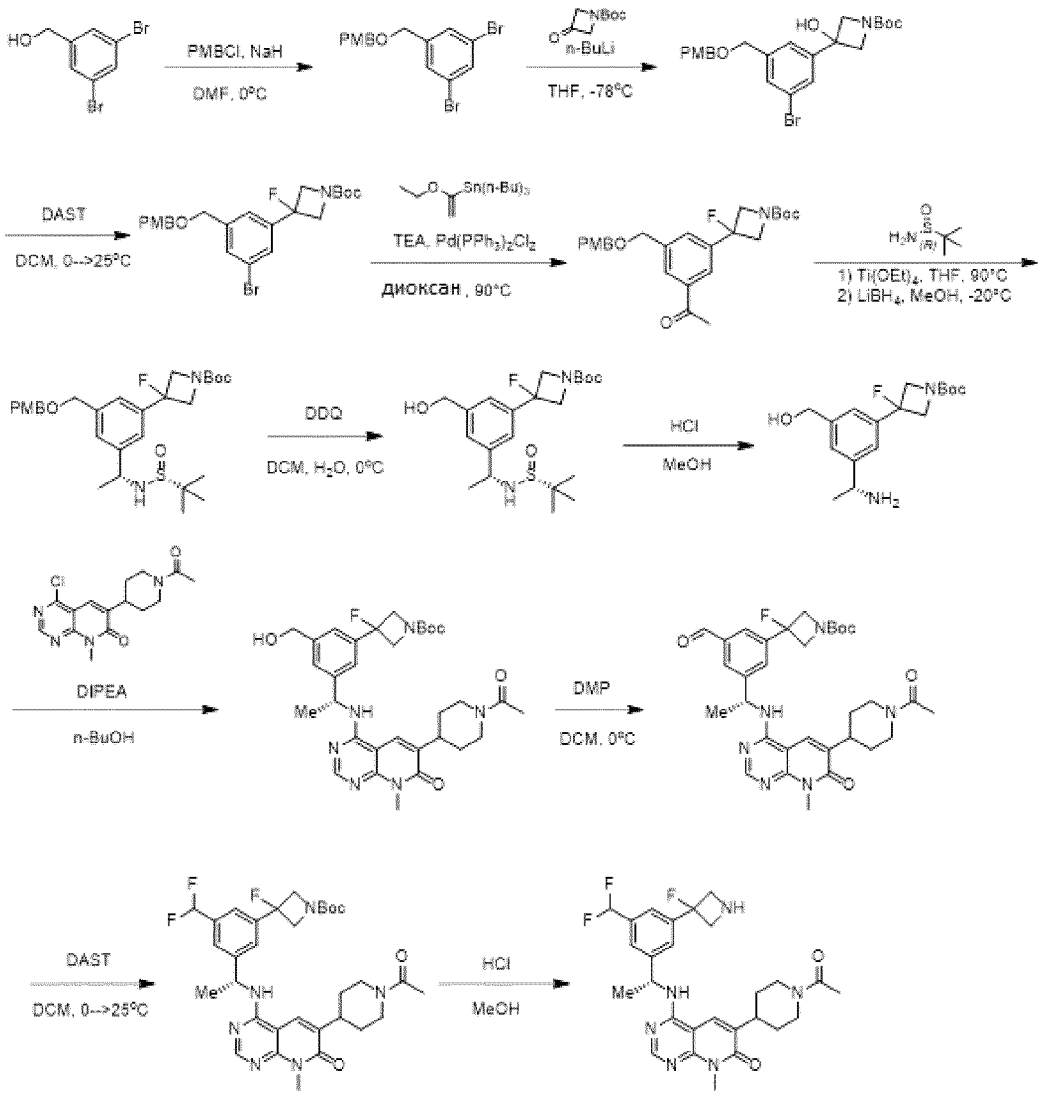
[00562] Этап 2.

[00563] К смеси *трет*-бутил N-[2-[3-[(1*R*)-1-[(6-бром-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил) амино]этил]-2-фторфенил]-2,2-дифторэтил]карбамата (90 мг, 0,16 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-тиопиран 1,1-диоксида (46 мг, 0,18 ммоль) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (11 мг, 16 мкмоль) и Na_2CO_3 (34 мг, 0,32 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 100°C в атмосфере N_2 и перемешивали в течение 10 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил-N-[2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-диоксо -3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-2-фторфенил]-2,2-дифторэтил]карбамата (70 мг, выход 71%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{28}H_{33}F_3N_5O_5S$: 608,21; полученное 608,4.

[00564] Этап 3.

[00565] К раствору *трет*-бутил N-[2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-2-фторфенил]-2,2-дифторэтил]карбамат (70 мг, 0,12 ммоль) в EtOAc (1 мл) добавляли HCl (4 M в EtOAc, 58 мкл, 232 мкмоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(2-амино-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (20 мг, выход 34%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{25}F_3N_5O_3S$: 508,2; полученное 508,3; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 8,48 (с, 1 H) 7,63 (с, 1 H) 7,47 - 7,54 (м, 2 H) 7,20 - 7,25 (м, 1 H) 5,94 (с, 1 H) 5,74 - 5,81 (м, 2 H) 3,82 (с, 2 H) 3,74 (с, 3 H) 3,19 - 3,34 (м, 6 H) 1,70 - 1,72 (м, 3 H).

[00566] Пример 43: Синтез 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-5-(3-фторазетидин-3-ил)фенил]этил]амино]-8-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



[00567] **Этап 1.**

[00568] К раствору (3,5-дибромфенил)метанола (10 г, 37,6 ммоль) в ДМФА (100 мл) при 0 °C добавляли NaH (60 мас.%, 1,80 г, 45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 минут, а затем добавляли PMB-Cl (6,4 мл, 47 ммоль). После перемешивания еще в течение 1 ч реакцию гасили H_2O, экстрагировали EtOAc, промывали соляным раствором, сушили Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1,3-дибром-5-[(4-метоксифенил)метоксиметил]бензола (13 г, выход 90%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м. д. 7,59 - 7,53 (м, 1 H), 7,43 (д, *J* = 1,10 Гц, 2 H), 7,30 - 7,26 (м, 2 H), 6,93 - 6,87 (м, 2 H), 4,50 (с, 2 H), 4,45 (с, 2 H), 3,82 (с, 3 H).

[00569] **Этап 2.**

[00570] К раствору 1,3-дибром-5-[(4-метоксифенил)метоксиметил]бензола (7,5 г, 19 ммоль) в ТГФ (75 мл) в атмосфере N_2 при -78 °C добавляли 2,5 M *н*-BuLi (7 мл, 17,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 ч, затем добавляли *трет*-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилат (3 г, 17 ммоль) в ТГФ (7 мл). Еще через 1 ч при -78 °C насыщ. водн. NH_4Cl был добавлен и смесь экстрагировали EtOAc, сушили с Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с

получением *трет*-бутил-3-[3-бром-5-[(4-метоксифенил)метоксиметил]фенил]-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (7,8 г, выход 84%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м. д. 7,53 - 7,49 (м, 1 H), 7,40 - 7,37 (м, 1 H), 7,35 - 7,31 (м, 1 H), 7,24 - 7,19 (м, 2 H), 6,85 - 6,80 (м, 2 H), 4,46 - 4,38 (м, 4 H), 4,15 - 4,04 (м, 5 H), 1,40 (с, 9 H).

[00571] Этап 3.

[00572] К раствору *трет*-бутил-3-[3-бром-5-[(4-метоксифенил)метоксиметил]фенил]-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (7,8 г, 16 ммоль) в ДХМ (80 мл) при 0 °C добавляли DAST (4,31 мл, 33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил 3-[3-бром-5-[(4-метоксифенил)метоксиметил]фенил]-3-фторазетидин-1-карбоксилата. (5,4 г, выход 69%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+Na], рассчитанное для $C_{23}H_{28}BrFNO_4Na$: 502,1; полученное 502,0.

[00573] Этап 4.

[00574] К раствору *трет*-бутил 3-[3-бром-5-[(4-метоксифенил)метоксиметил]фенил]-3-фторазетидин-1-карбоксилата (5,4 г, 11 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (5,69 мл, 16,86 ммоль) в диоксане (60 мл) в атмосфере N_2, добавляли TEA (3,91 мл, 28,1 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (395 мг, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь подкисляли до pH ~ 2, используя 2M HCl, и перемешивали в течение 1 часа. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический слой выливали в водн. KF и перемешивали в течение 20 мин. Смесь снова фильтровали, органический слой промывали солевым раствором, сушили с Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, получая *трет*-бутил 3-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*трет*-бутилсульфинил]амино]этил]-5-[(4-метоксифенил)метоксиметил]фенил]-3-фторазетидин-1-карбоксилат (4,1 г, выход 82%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м. д. 7,94 (д, *J* = 18,08 Гц, 2 H), 7,65 (с, 1 H), 7,30 (д, *J* = 8,38 Гц, 2 H), 6,91 (д, *J* = 8,38 Гц, 2 H), 4,57 (д, *J* = 13,89 Гц, 4 H), 4,47 - 4,39 (м, 2 H), 4,30 - 4,22 (м, 2 H), 3,82 (с, 3 H), 2,63 (с, 3 H), 1,49 (с, 9 H).

[00575] Этап 5.

[00576] К раствору *трет*-бутил-3-[3-ацетил-5-[(4-метоксифенил)метоксиметил]фенил]-3-фторазетидин-1-карбоксилата (4,1 г, 9,2 ммоль) в ТГФ (45 мл) добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (1,68 г, 13,9 ммоль) и $Ti(OEt)_4$ (3,8 мл, 18,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 ч и затем охлаждали до -20 °C. Добавляли метанол (0,37 мл, 9,2 ммоль) и $LiBH_4$ (1,0 г, 46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем гасили H_2O, экстрагировали ТГФ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*- butyl3-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*трет*-бутилсульфинил]амино]этил]-5-(гидроксиметил)фенил]-3-фторазетидин-1-карбоксилата (2,6 г, выход 47%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м. д. 7,32 - 7,20 (м, 5 H), 6,87 - 6,80 (м, 2 H), 4,53 - 4,48 (м, 1 H), 4,46 (с, 3 H), 4,37 - 4,27 (м, 2 H), 4,22 - 4,12 (м, 2 H), 3,75 (с, 3 H), 1,47 - 1,39 (м, 12 H), 1,16 (с, 9 H).

[00577] Этап 6.

[00578] К раствору *трет*-бутил 3-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*трет*-бутилсульфинил]амино]этил]-5-[(4-метоксифенил)метоксиметил]фенил]-3-фтор-азетидин-1-карбоксилата (2,6 г, 4,7 ммоль) в ДХМ (26 мл) и H_2O (1,3 мл) при 0 °C добавляли DDQ (1,3 г, 5,9 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 2 ч перед тем как насыщ. водн. $NaHCO_3$ добавляли и смесь экстрагировали ДХМ, промывали солевым раствором, сушили с Na_2SO_4 и

растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил 3-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*трет*-бутилсульфинил]амино]этил]-5-(гидроксиметил)фенил]-3-фторазетидин-1-карбоксилата (2 г, выход 98%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{21}H_{34}FN_2O_4S$: 429,2; полученное 429,1.

[00579] **Этап 7.**

[00580] К раствору *трет*-бутил 3-(3-((*R*)-1-((*R*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)-5-(гидроксиметил)фенил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (400 мг, 0,93 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (0,93 мл, 3,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли NaOH в MeOH для доведения pH до ~7. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ с получением (*R*)-*трет*-бутил-3-(3-(1-аминоэтил)-5-(гидроксиметил)фенил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (303 мг, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{17}H_{26}FN_2O_3$:325,2; полученное 325,2.

[00581] **Этап 8.**

[00582] К раствору *трет*-бутил 3-[3-[(1*R*)-1-аминоэтил]-5-(гидроксиметил)фенил]-3-фторазетидин-1-карбоксилата (303 мг, 0,93 ммоль) в *н*-BuOH (6 мл) добавляли 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-хлор-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (330 мг, 1,03 ммоль) и DIPEA (0,49 г). мл, 2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил 3-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-пиперидил) -8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-5-(гидроксиметил)фенил]-3-фторазетидин-1-карбоксилата (280 мг, выход 49 %). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{32}H_{42}FN_6O_5$:609,3; полученное 609.3.

[00583] **Этап 9.**

[00584] К раствору *трет*-бутила 3-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин -4-ил]амино]этил]-5-(гидроксиметил)фенил]-3-фторазетидин-1-карбоксилата (190 мг, 0,31 ммоль) в ДХМ (3,8 мл) при 0 °C добавляли реактив Десс-Мартина. (0,14 мл, 0,47 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часов, затем добавляли H_2O и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, получая *трет*-бутил 3-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-5-формилфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксилат (100 мг, выход 53%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{32}H_{40}FN_6O_5$:607,3; полученное 607.3.

[00585] **Этап 10.**

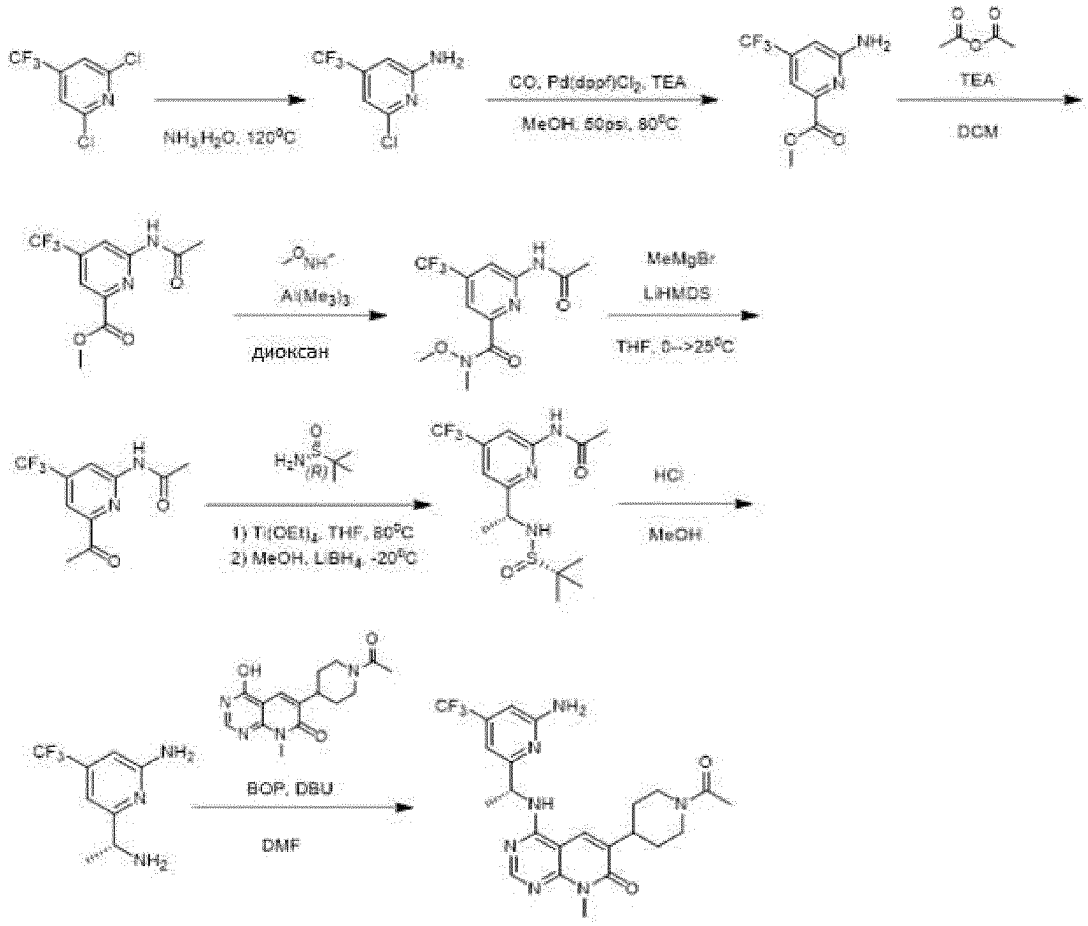
[00586] К раствору *трет*-бутила 3-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин -4-ил]амино]этил]-5-формилфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0 °C добавляли DAST (0,1 мл, 0,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем водн. насыщ. $NaHCO_3$ добавляли и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, получая *трет*-бутил 3-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-

ил]амино]этил]-5-(дифторметил)фенил]-3-фторазетидин-1-карбоксилат (63 мг, выход 68%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{32}H_{40}F_3N_6O_4$:629.3; полученное 629.2.

[00587] Этап 11.

[00588] *трет*-Бутил 3-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-5-(дифторметил)фенил]-3-фторазетидин-1-карбоксилат (40 мг, 64 мкмоль) растворяли в HCl (3 н. в MeOH, 2 мл) После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа. pH реакции доводили до ~7, используя NaOH в MeOH, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-5-(3-фторазетидин-3-ил) фенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (7 мг, выход 20%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{27}H_{32}F_3N_6O_2$: 529,2; полученное 529,3; ^{1}H ЯМР(400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,51 - 8,44 (м, 1 H), 8,30 (с, 1 H), 8,14 (с, 1 H), 7,80 - 7,74 (м, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 7,62 (с, 1 H), 6,81 (т, *J* = 56 Гц, 1 H), 5,64 - 5,55 (м, 1 H), 4,76 - 4,67 (м, 1 H), 4,51 - 4,32 (м, 4 H), 4,11 - 4,02 (м, 1 H), 3,71 (с, 3 H), 3,26 - 3,10 (м, 2 H), 2,81 - 2,71 (м, 1 H), 2,14 (д, *J* = 4 Гц, 3 H), 2,08 - 1,94 (м, 2 H), 1,66 (д, *J* = 4 Гц, 3 H), 1,63 - 1,51 (м, 1 H).

[00589] Пример 44: Синтез 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[1-[6-амино-4-(трифторметил)-2-пиридил]этиламино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин -7-она



[00590] Этап 1.

[00591] Раствор 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридина (1 г, 4,6 ммоль) в NH_3 (30% водный, 17,5 мл, 137

ммоль) перемешивали при 120 °C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 6-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-амина (583 мг, выход 64%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м. д. 7,01 (с, 2 H) 6,80 (с, 1 H) 6,65 (с, 1 H).

[00592] **Этап 2.**

[00593] К раствору 6-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-амина (500 мг, 2,54 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере CO добавляли $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (208 мг, 0,25 ммоль) и TEA (1,06 мл, 7,6 ммоль). Суспензию дегазировали и трижды продували CO. Смесь перемешивали в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм) при 80 °C в течение 20 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением метил 6-амино-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (410 мг, выход 73%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_8H_8F_3N_2O_2$: 221,1; полученное 221,2.

[00594] **Этап 3.**

[00595] К раствору метил 6-амино-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (200 мг, 0,91 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ацетилацетат (0,26 мл, 2,7 ммоль) и TEA (0,19 мл, 1,36 г). ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов, затем добавляли H_2O и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением метил 6-ацетамидо-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (100 мг, выход 42%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{10}H_{10}F_3N_2O_3$: 263,1; полученное 263,1.

[00596] **Этап 4.**

[00597] К раствору этилметил 6-ацетамидо-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (90 мг, 0,34 ммоль) и N-метоксиметанамина (67 мг, 687 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 2M $Al(CH_3)_3$ (0,34 мл, 0,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, затем добавляли H_2O и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 6-ацетамидо-N-метокси-N-метил-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (66 мг, выход 66%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{11}H_{13}F_3N_3O_3$: 292,08; полученное 292,05.

[00598] **Этап 5.**

[00599] К раствору 6-ацетамидо-N-метокси-N-метил-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (50 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °C добавляли 1M LiHMDS (0,17 мл, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут перед добавлением 2M MeMgBr (0,3 мл. 0,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 30 мин. Затем добавляли H_2O и смесь экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили с Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ с получением N-[6-ацетил-4-(трифторметил)-2-пиридил]ацетамида (27 мг, выход 64%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{10}H_{10}F_3N_2O_2$: 247,1; полученное 247,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м. д. 8,66 (с, 1 H) 7,90 (с, 1 H) 2,68 (с, 3 H) 2,23 (с, 3 H).

[00600] **Этап 6.**

[00601] К раствору N-[6-ацетил-4-(трифторметил)-2-пиридил]ацетамида (150 мг, 609,30 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (89 мг, 0,73 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (0,25 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 11 ч, затем охлаждали до -20°C и добавляли MeOH (25 мкл, 0,61 ммоль) и $LiBH_4$ (13 мг, 0,61 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли ледяную воду и отфильтровывали образовавшиеся твердые вещества. Фильтрат экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением N-[6-[(1*R*)-1-(1,1-диметилэтилсульфиниламино)этил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]ацетамида (50 мг, выход 23%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м. д. 8,33 (с, 1 H) 7,49 (с, 1 H) 4,57 (к, *J* = 6,91 Гц, 1 H) 2,20 (с, 3 H) 1,54 (д, *J* = 6,84 Гц, 3 H) 1,26 (с, 9 H).

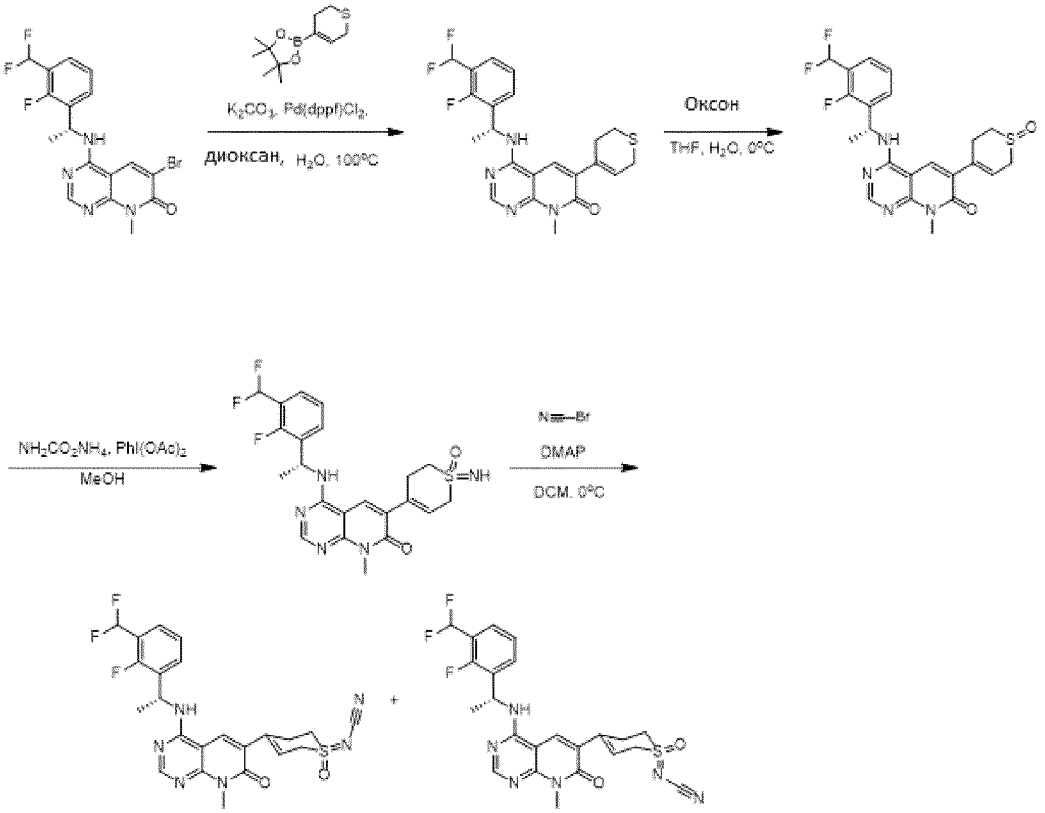
[00602] Этап 7.

[00603] К раствору N-[6-[(1*R*)-1-(1,1-диметилэтилсульфиниламино)этил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]ацетамида (45 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли 4M HCl в MeOH (0,16 мл, 0,640 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 6-[(1*R*)-1-аминоэтил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амина (26 мг, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_8H_{11}F_3N_3$: 206,1; полученное 206,2.

[00604] Этап 8.

[00605] К раствору 6-[(1*R*)-1-аминоэтил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амина (26 мг, 126,72 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли BOP (90 мг, 0,2 ммоль) и DBU (57 мл, 0,38 ммоль), затем 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-гидрокси-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (57 мг, 0,19 ммоль) . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и затем фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[1-[6-амино-4-(трифторметил)-2-пиридил]этиламино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (5,7 мг, выход 7%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{27}F_3N_7O_2$: 490,2; полученное 490,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м. д. 8,32 (с, 1 H) 8,14 (с, 1 H) 6,74 (с, 1 H) 6,63 (с, 1 H) 5,38 -5,37 (м, 1 H) 4,72 (д, *J* = 14,06 Гц, 1 H) 4,07 (д, *J* = 13,08 Гц, 1 H) 3,77 - 3,69 (м, 3 H) 3,25 - 3,09 (м, 2 H) 2,76 (т, *J* = 12,59 Гц, 1 H) 2,15 (с, 3 H) 2,07 - 1,89 (м, 2 H) 1,72 - 1,62 (м, 2 H) 1,60 (д, *J* = 6,97 Гц, 3 H).

[00606] Примеры 45 и 46: Синтез [4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d] пиримидин-6-ил]-1-оксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-1-илиден]цианамида и [4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2- фторфенил]этил]амино]-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-оксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-1-илиден]цианамида



[00607] **Этап 1.**

[00608] Смесь 6-бром-4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7 -она (5 г, 11,7 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2Н-тиопиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5,3 г, 23,4 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (856 мг, 1,17 ммоль) и K_2CO_3 (4,85 г, 35 ммоль) в диоксане (50 мл) и H_2O (10 мл) дегазировали и трижды продували N_2. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(3,6-дигидро-2Н-тиопирана-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (4,2 г, выход 80%). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,29 (с, 1 Н) 8,20 (с, 1 Н) 7,55 (т, *J* = 7,4 Гц, 1 Н) 7,47 (т, *J* = 7,0 Гц, 1 Н) 7,22 (т, *J* = 7,8 Гц, 1 Н) 7,00 (т, *J* = 55,0 Гц, 1 Н) 6,21 - 6,19 (м, 1 Н) 5,76 (к, *J* = 7,0 Гц, 1 Н) 3,68 (с, 3 Н) 3,34 - 3,31 (м, 2 Н) 2,86 - 2,83 (м, 2 Н) 2,70 - 2,68 (м, 2 Н) 1,64 (д, *J* = 6,8 Гц, 3 Н).

[00609] **Этап 2.**

[00610] К раствору 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(3,6-дигидро-2Н-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (4 г, 9,0 ммоль) в ТГФ (50 мл) и H_2O (10 мл) при 0 °C добавляли оксон (2,8 г, 4,6 ммоль) . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем гасили водн. $Na_2S_2O_3$, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-6-(1-оксо-3,6-дигидро-2Н-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (3 г, выход 72%). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,30 (с, 1 Н) 8,26 (с, 1 Н) 7,56 (т, *J* = 7,4 Гц, 1 Н) 7,47 (т, *J* = 7,0 Гц, 1 Н) 7,22 (т, *J* = 7,6 Гц, 1 Н) 7,00 (т, *J* = 54,8 Гц, 1 Н) 6,09 - 6,05 (м, 1 Н) 5,79 - 5,73 (м, 1 Н) 3,78 - 3,73 (м, 1 Н) 3,67 (с, 3 Н) 3,50 - 3,44 (м, 1 Н) 3,28 - 3,22 (м, 1 Н)

3,12 - 3,05 (м, 1 H) 2,98 - 2,93 (м, 2 H) 1,64 (д, *J* = 6,8 Гц, 3 H).

[00611] **Этап 3.**

[00612] К раствору 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-6-(1-оксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (2,6 г, 5,6 ммоль) в MeOH (60 мл), добавляли (диацетоксииодо)бензол (5,4 г, 16,9 ммоль) и аммиачно-карбаминовую кислоту (1,76 г, 22,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-((1-имино-1-оксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (560 мг, выход 21%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{23}F_3N_5O_2S$: 478,1; полученное 478,0.

[00613] **Этап 4.**

[00614] К раствору 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(1-имино-1-оксо-3,6-дигидро-2H -тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (100 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0 °C добавляли DMAP (28 мг, 0,23 ммоль) и бромистый циан. (31 мкл, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили H_2O, экстрагировали ДХМ, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной SFC с получением [4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-7-оксо- пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-оксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-1-илиден]цианамида (29,2 мг, выход 28%, конфигурация сульфоксимина выбрана произвольно) и [4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-оксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-1-илиден]цианамида (25,3 мг, выход 24%, конфигурация сульфоксимина выбрана произвольно).

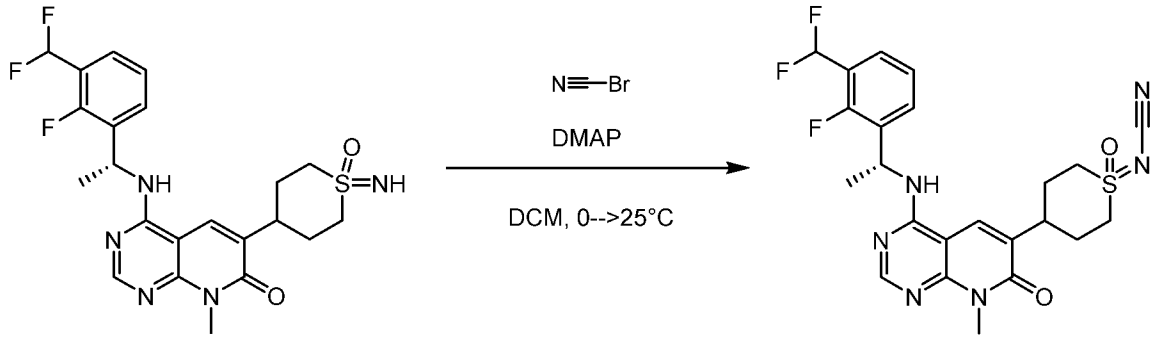
[00615] [4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-оксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-1-илиден]цианамид:

[00616] ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{22}F_3N_6O_2S$: 503,1; полученное 503,1; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ м. д. 8,29 (с, 1 H) 7,98 (с, 1 H) 7,61 (т, *J* = 7,0 Гц, 1 H) 7,49 (т, *J* = 7,0 Гц, 1 H) 7,25 (т, *J* = 7,4 Гц, 1 H) 7,01 (t. *J* = 54,8 Гц, 1 H) 6,87 (шир. д, *J* = 5,6, 1 H) 6,19 - 6,17 (м, 1 H) 5,75 - 5,68 (м, 1 H) 4,29 - 4,18 (м, 2 H) 3,69 - 3,63 (м, 2 H) 3,61 (с, 3 H) 3,33 - 3,36 (м, 1 H) 3,21 - 3,12 (м, 1 H) 1,63 (д, *J* = 7,2 Гц, 3 H).

[00617] [4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-оксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-1-илиден]цианамид:

[00618] ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{22}F_3N_6O_2S$: 503,1; полученное 503,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил -d_3) δ м. д. 8,29 (с, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,62 (т, *J* = 7,2 Гц, 1 H) 7,49 (т, *J* = 7,0 Гц, 1 H) 7,25 (т, *J* = 7,8 Гц, 1 H) 7,01 (т, *J* = 54,8 Гц, 1 H) 6,92 (br d, *J* = 6,8 Гц, 1 H) 6,20 (т, *J* = 4,4 Гц, 1 H) 5,76 - 5,68 (м, 1 H) 4,29 - 4,17 (м, 2 H) 3,69 - 3,65 (м, 2 H) 3,61 (с, 3 H) 3,31 - 3,15 (м, 2 H) 1,63 (д, *J* = 7,2 Гц, 3 H).

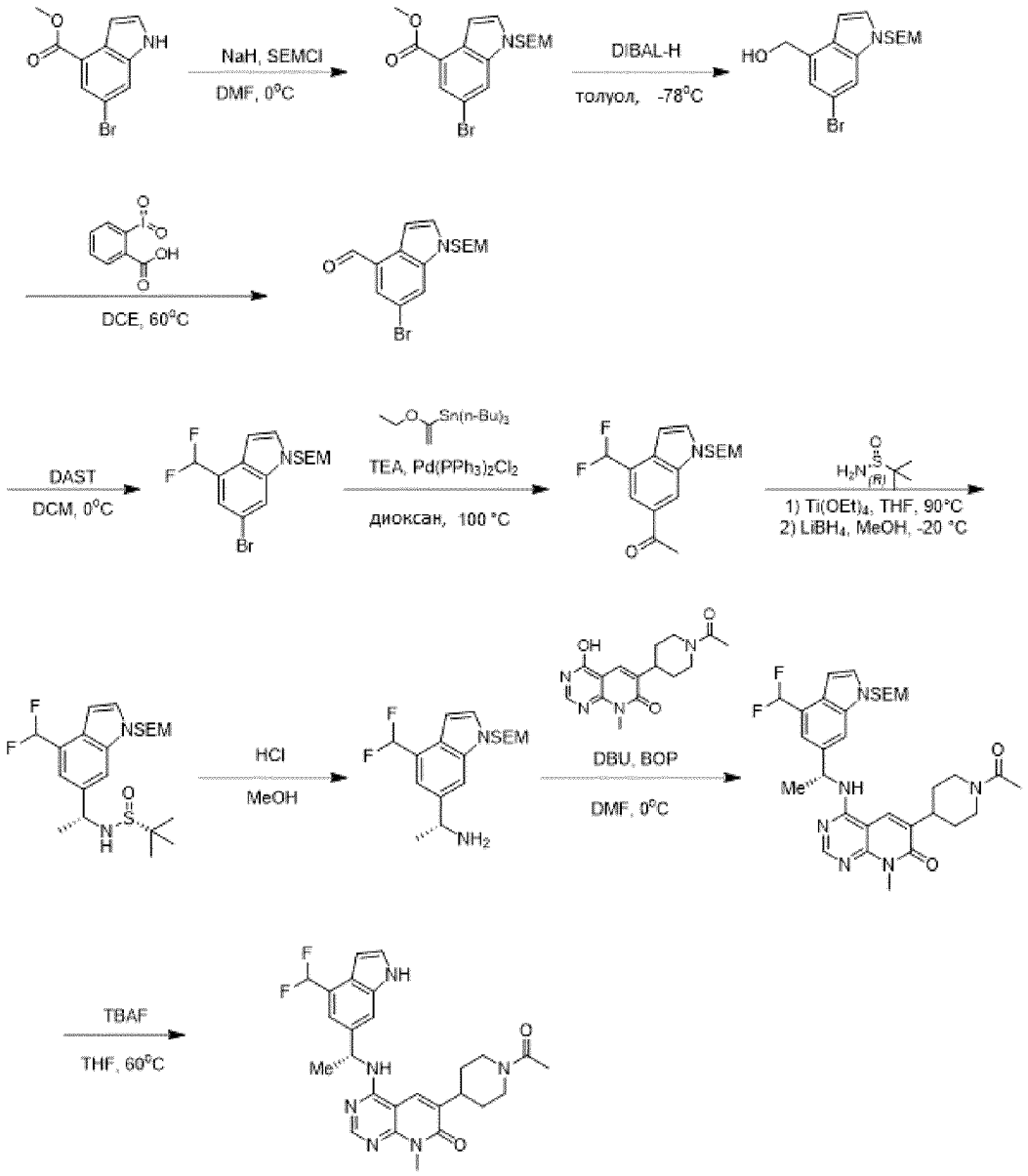
[00619] **Пример 47: Синтез [4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d] пиримидин-6-ил]-1-оксотиан-1-илиден]цианамида**



[00620] **Этап 1.**

[00621] К раствору 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(1-имино-1-оксотиан-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (150 мг, 0,31 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °C добавляли DMAP (42 мг, 0,34 ммоль) и цианогенбромид (46 мкл, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, затем добавляли H_2O и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением [4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-7-оксо- пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-оксотиан-1-илиден]цианамид (17,3 мг, выход 11%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{24}F_3N_6O_2S$: 505,2; полученное 505,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,44 (шир. д, *J* = 7,2 Гц, 1 H) 8,34 (с, 1 H) 8,28 (с, 1 H) 7,61 (т, *J* = 7,2 Гц, 1 H) 7,52 (т, *J* = 7,0 Гц, 1 H) 7,31 (т, *J* = 7,8 Гц, 1 H) 7,25 (т, *J* = 54,4 Гц, 1 H) 5,76 - 5,68 (м, 1 H) 3,81 - 3,76 (м, 4 H) 3,59 (с, 3 H) 3,38 - 3,11 (м, 1 H) 2,35 - 2,15 (м, 4 H) 1,60 (д, *J* = 7,2 Гц, 3 H).

[00622] **Пример 48: Синтез 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-1H-индол-6-ил]этил]амино]-8-метил-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-она**



[00623] **Этап 1.**

[00624] К раствору метил 6-бром-1H-индол-4-карбоксилата (3 г, 11,8 ммоль) в ДМФА (36 мл) при 0 °C добавляли NaH (60 мас.%, 708 мг, 17,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли SEM-Cl (3,1 мл, 17,7 ммоль). Еще через 2 часа реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водн. насыщ. NH_4Cl, сушили Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением метил 6-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-4-карбоксилата (3,6 г, выход 79%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,98 - 7,91 (м, 2H), 7,48 (д, J = 4 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 4 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,51 - 3,46 (м, 2H), 0,87 - 0,82 (м, 2H), -0,08 (с, 9H).

[00625] **Этап 2.**

[00626] К раствору метил 6-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-4-карбоксилата (3,6 г, 9,4 ммоль) в толуоле (130 мл) при -78 °C добавляли DIBAL-H (37,5 мл, 37,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили 1M HCl, экстрагировали EtOAc, сушили Na_2SO_4 и растворитель удаляли при

пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением [6-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-4-ил]метанола (2,7 г, выход 81%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,62 (с, 1H), 7,36 - 7,24 (м, 2H), 6,59 (д, *J* = 2 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 3,48 (т, *J* = 8,0 Гц, 2H), 0,85 (т, *J* = 8,0 Гц, 2H), -0,08 (с, 9H).

[00627] **Этап 3.**

[00628] К раствору [6-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-4-ил]метанола (2,7 г, 7,6 ммоль) в ДХЭ (220 мл) добавляли 2-йодилбензойную кислоту (3,2 г, 11,4 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 8 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 6-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-4-карбальдегида (2,17 г, выход 81%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 10,15 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,81 (д, *J* = 2 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 2 Гц, 1H), 7,24 - 7,16 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 3,54 - 3,46 (м, 2H), 0,86 (т, *J* = 8 Гц, 2H), -0,08 (с, 9H).

[00629] **Этап 4.**

[00630] К раствору 6-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-4-карбальдегида (1,3 г, 3,7 ммоль) в ДХМ (13 мл) при 0 °C добавляли DAST (4,8 мл, 37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем гасили H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 2-[[6-бром-4-(дифторметил)индол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (590 мг, выход 43%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{15}H_{21}BrF_2NOSi$: 376,1; полученное 376,2.

[00631] **Этап 5.**

[00632] К раствору трибутил(1-этоксивинил)станнана (0,79 мл, 2,4 ммоль) и 2-[[6-бром-4-(дифторметил)индол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (590 мг, 1,57 ммоль) в диоксане (6 мл) в атмосфере азота добавляли ТЭА (0,54 мл, 3,9 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (110 мг, 0,16 ммоль). Смесь трижды продували N_2 и затем перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкисляли до pH=2 с помощью 1M HCl и перемешивали в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои перемешивали в течение 2 ч с водн. KF. Твердые вещества удаляли фильтрованием, органический слой фильтрата промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1-[4-(дифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-6-ил]этанона (460 мг, выход 86%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{17}H_{24}F_2NO_2Si$: 340,2; полученное 340,2.

[00633] **Этап 6.**

[00634] К раствору 2-метилпропан-2-сульфинамида (107 мг, 0,88 ммоль) и 1-[4-(дифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-6-ил]этанона (150 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (0,34 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 8 ч, а затем охлаждали до -20 °C, после чего добавляли $LiBH_4$ (11 мг, 0,49 ммоль) и метанол (18 мкл, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 30 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении.

Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением *(R)*-N-[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-6-ил]этил]-2-метил- пропан-2-сульфинамида (80 мг, выход 41%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{21}H_{35}F_2N_2O_2SSi$: 445,2; полученное 445,2.

[00635] **Этап 7.**

[00636] К раствору *(R)*-N-[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-6-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,11 ммоль) в метаноле (0,5 мл) добавляли HCl в метаноле (4M в MeOH, 42 мл, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем доводили до pH ~8, используя NaOH в MeOH. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая (1*R*)-1-[4-(дифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-6-ил]этанамин (30 мг, неочищенный). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м. д. 7,79 (с, 1H), 7,50 (д, *J* = 4 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,03 (т, *J* = 55,6 Гц, 1H), 6,67 (д, *J* = 2 Гц, 1H), 5,62 - 5,54 (м, 2H), 4,64 - 4,56 (м, 1H), 3,48 (т, *J* = 8 Гц, 2H), 1,69 (д, *J* = 8 Гц, 3H), 0,83 (т, *J* = 8 Гц, 2H), -0,10 (с, 9H).

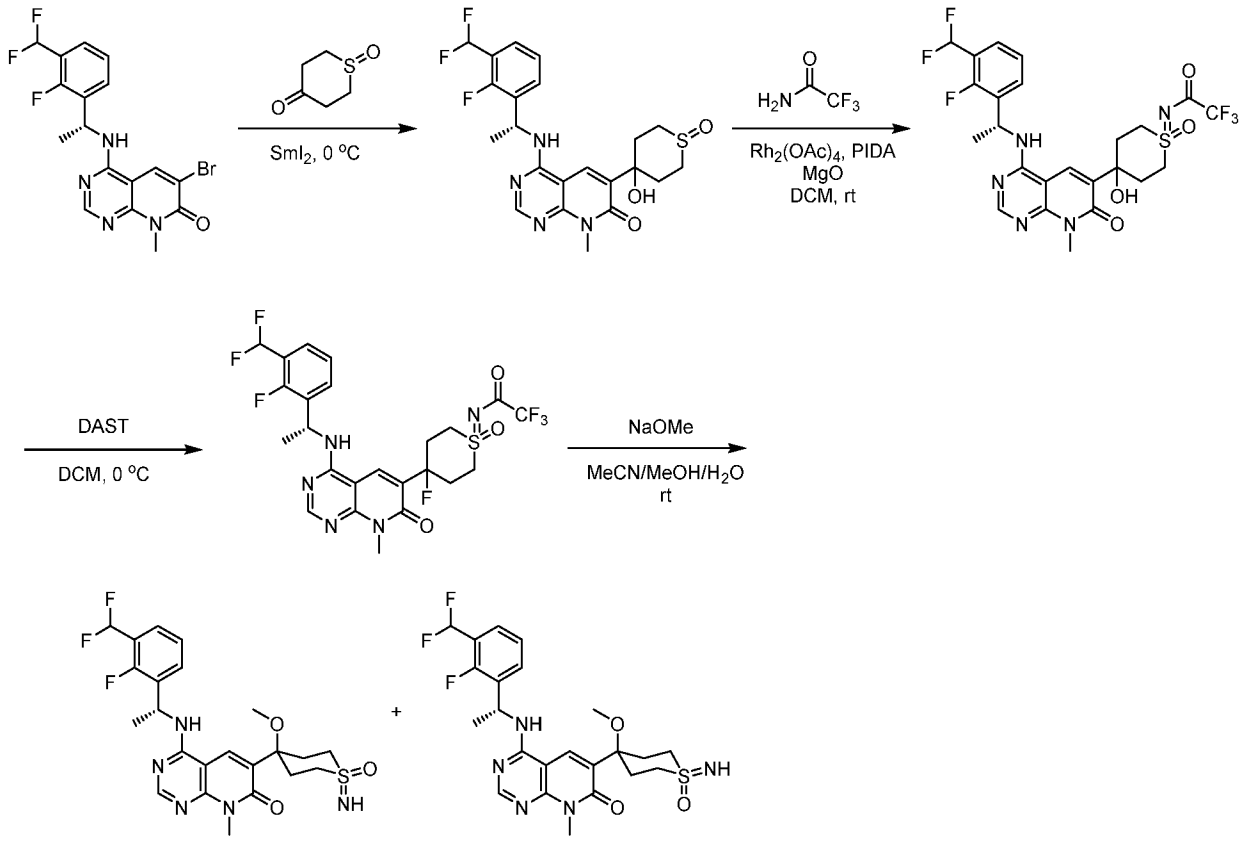
[00637] **Этап 8.**

[00638] К раствору 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-гидрокси-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (48 мг, 0,16 ммоль) и (1*R*)-1-[4-(дифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-6-ил]этанамина (30 мг, 0,09 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0 °C добавляли DBU (66 мкл, 0,44 ммоль) и BOP (58 мг, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили H_2O, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ с получением 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-6 -ил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (40 мг, выход 63%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{32}H_{43}F_2N_6O_3Si$: 625,3; полученное 625,4.

[00639] **Этап 9.**

[00640] К раствору 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-6-ил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (32 мг, 51 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляли 1M TBAF в ТГФ (256 мкл, 256 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 48 ч. После охлаждения до кт добавляли H_2O и экстрагировали смесь EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-1H-индол-6-ил]этил] амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (2,5 мг, выход 10%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{26}H_{29}F_2N_6O_2$: 495,2; полученное 495,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,34 (д, *J* = 4 Гц, 1H), 8,15 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 2H), 6,96 (т, *J* = 55,8 Гц, 1H), 6,58 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,75 - 5,65 (м, 1H), 4,70 (д, *J* = 12 Гц, 2H), 4,10 - 3,99 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,20 - 3,11 (м, 1H), 2,74 (т, *J* = 12 Гц, 1H), 2,13 (д, *J* = 4 Гц, 3H), 2,05 - 1,88 (м, 2H), 1,70 (д, *J* = 8,0 Гц, 3H), 1,65 - 1,50 (м, 2H).

[00641] **Примеры 49 и 50:** Синтез 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((1*S*,4*s*)-1-имино-4-метокси-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она и 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил) амино)-6-((1*R*,4*r*)-1-имино-4-метокси-1-оксидогексагидро-116-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



[00642] **Этап 1.**

[00643] К раствору 6-бром-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-он (1,0 г, 2,3 ммоль) и S-оксид тиан-4-она (930 мг, 7,0 ммоль) в ТГФ (50 мл) иодид самария (0,1 М раствор в ТГФ, 164 мл, 16,4 ммоль) добавляют при 0 °C. После перемешивания в течение 1 ч при 0 °C добавляли еще одну порцию йодида самария (0,1 М раствор в ТГФ, 50 мл, 5 ммоль) и смесь перемешивали еще в течение 1 ч при 0 °C перед тем, как насыщ. водн. NH_4Cl добавляли и смесь смешивали с EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с обращенной фазой с получением 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(4-гидрокси-1-оксо- $1\lambda^4$-тиан-4-ил)-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (169 мг, выход 15%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,63 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,45 – 7,03 (м, 2H), 5,75 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,99 (д, *J* = 9,6 Гц, 4H), 2,86 – 2,75 (м, 2H), 1,71 (с, 2H), 1,59 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

[00644] **Этап 2.**

[00645] Раствор 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(4-гидрокси-1-оксо-$1\lambda^4$-тиан-4-ил)-8 -метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (150 мг, 0,31 ммоль), трифторацетамида (71 мг, 0,6 ммоль), димера ацетата родия (II) (6 мг, 0,01 ммоль), (диацетоксииод)бензола (151 мг, 0,47 ммоль) и оксида магния (50 мг, 1,25 ммоль) в сухом ДХМ (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По истечении этого времени снова добавляли трифторацетамид, димер ацетата родия (II), (диацетоксииод)бензол и оксид магния теми же порциями и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 72 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой Целита®, промывали ДХМ и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией

с получением *N*-[4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо -7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-4-гидрокси-1-оксо-1λ^6-тиан-1-илиден]-2,2,2-трифторацетамида (82 мг, 44% ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,70 (д, *J* = 9,8 Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,64 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,45 – 7,00 (м, 2H), 6,09 (с, 1H), 5,77 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,90 – 3,77 (м, 4H), 3,59 (с, 3H), 3,26 – 3,13 (м, 2H), 2,06 – 2,01 (м, 2H), 1,58 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[00646] **Этап 3.**

[00647] К раствору *N*-[4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-4-гидрокси-1-оксо-1λ^6-тиан-1-илиден]-2,2,2-трифторацетамида (80 мг, 0,13 ммоль) в сухом ДХМ (2,4 мл) в атмосфере аргона добавляли DAST (27 мкл, 0,20 ммоль) при 0 °C. После 1 ч перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь гасили 1,0 М водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *N*-[4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]-этил]амино}-8-метил-7-оксо- 7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-4-фтор-1-оксо-1λ^6-тиан-1-илиден]-2,2,2-трифторацетамид (73 мг, неочищенный) ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,78 – 8,70 (м, 1H), 8,63 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 8,38 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 7,62 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,44 – 7,03 (м, 2H), 5,73 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 4,11 – 3,83 (м, 4H), 3,66 – 3,46 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,38 – 2,21 (м, 2H), 1,57 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[00648] **Этап 4.**

[00649] К раствору *N*-[4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-4-фтор-1-оксо-1λ^6-тиан-1-илиден]-2,2,2-трифторацетамида (60 мг, 0,10 ммоль) в смеси ацетонитрила (1,5 мл), метанол (750 мкл) и воды (300 мкл), добавляли метоксид натрия (49 мг, 0,91 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь гасили насыщ. водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((1*S*,4*s*)-1-имино-4-метокси-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (7,0 мг, 13 %, сульфоксиминовая конфигурация выбрана произвольно) и 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((1*R*,4*r*)-1-имино-4- метокси-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (7,1 мг, выход 14%, конфигурация сульфоксимина выбрана произвольно).

[00650] 4-(((*R)*-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((1*S*,4*s*)-1-имино-4-метокси-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран -4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он:

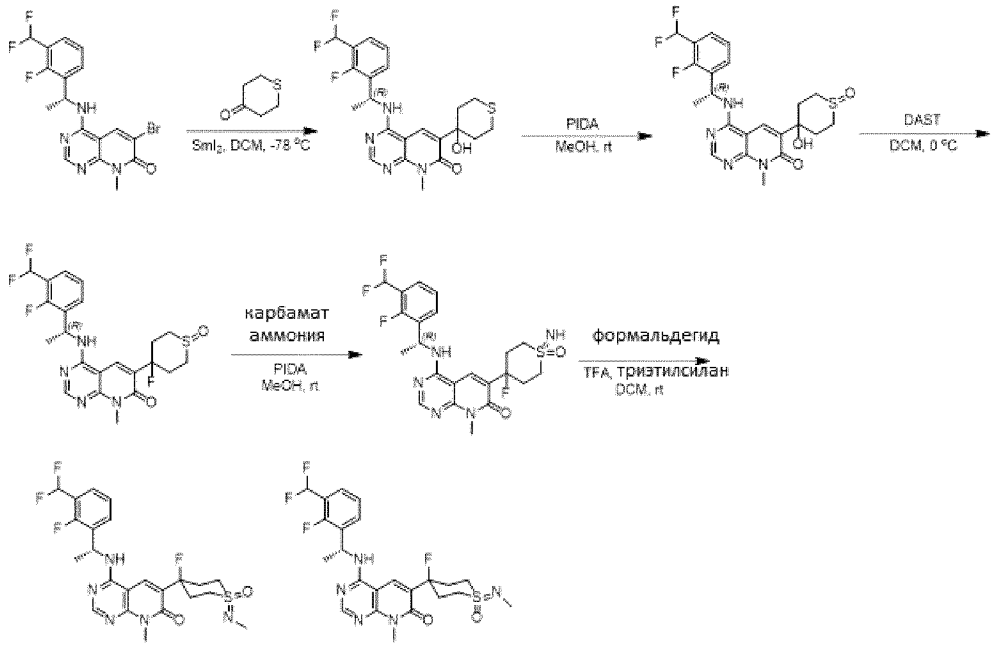
[00651] ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{26}F_3N_5O_3S$: 510,2; полученное 509,8; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 3,8 Гц, 2H), 7,62 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,30 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 54,4 Гц, 1H), 5,74 (р, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,55 (с, 4H), 3,20 (ddd, *J* = 20,2, 6,5, 3,1 Гц, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,99 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 2,85 – 2,69 (м, 2H), 2,38 (дд, *J* = 22,9, 9,3 Гц, 2H), 1,58 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[00652] 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((1*R*,4*r*)-1-имино-4-метокси-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран -4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он:

[00653] ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{26}F_3N_5O_3S$: 510,2; полученное 509,7; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 6,2 Гц, 2H), 7,62 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,50 (т, *J* = 7,0

Гц, 1H), 7,30 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 54,3 Гц, 1H), 5,74 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,30 – 3,14 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,93 (д, *J* = 13,4 Гц, 2H), 2,78 (т, *J* = 14,5 Гц, 2H), 2,39 (т, *J* = 13,8 Гц, 2H), 1,58 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[00654] Примеры 51 и 52: Синтез 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((1*S*,4*s*)-4-фтор-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро -1l6-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она и 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((1*R*,4*r*)-4-фтор-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



[00655] Этап 1.

[00656] 6-бром-4-{[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H- пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-он (2,5 г, 5,9 ммоль) и тетрагидро-4H-тиопиран-4-он (1,43 г, 11,7 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (90 мл) и охлаждали раствор до -78 °C. SmI_2 (0,1 M раствор в ТГФ, 414 мл, 41,4 ммоль) охлаждали до -78 °C и канюлировали в реакционную смесь. После перемешивания в течение 30 мин при -78 °C реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, добавляли насыщ. раствор NH_4Cl и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы сушат над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(4-гидрокситиан-4-ил)-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (2,34 г, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{23}F_3N_4O_2S$: 464,2; полученное 464,6.

[00657] Этап 2.

[00658] 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(4-гидрокситиан-4-ил)-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (2,3 г, 5,0 ммоль) и иодбензолдиацетат (2,5 г, 7,5 ммоль) растворяли в MeOH (67 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(4-гидрокси-1-оксо-1λ^6-тиан-4-ил)-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,3 г, выход = 54%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,63 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,30 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 54,3

Гц, 1H), 5,81 – 5,69 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,03 – 2,75 (м, 6H), 1,77 – 1,65 (м, 2H), 1,59 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[00659] **Этап 3.**

[00660] 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(4-фтор-1-оксо-1λ^4-тиан-4-ил)-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,08 г, 2,24 ммоль), йодбензолдиацетат (1,80 г, 5,60 ммоль) и карбамат аммония (860 мг, 8,95 ммоль) растворяли в MeOH (27 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли 1,0 M водн. HCl (75 мл) и EtOAc (75 мл) Фазы разделяли и органическую фазу экстрагировали 1,0 M водн. HCl. Водную фазу нейтрализовали 2,0 M водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(4- фтор-1-имино-1-оксо-1λ^6-тиан-4-ил)-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (830 мг, выход = 74%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,70 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,63 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 54,4 Гц, 1H), 5,74 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 3,93 (с, 0,5H), 3,70 (с, 0,5H), 3,57 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 3,11 – 3,02 (м, 6H), 2,14 – 2,00 (м, 2H), 1,57 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

[00661] **Этап 4.**

[00662] 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(4-гидрокси-1-оксо-1λ^6-тиан-4-ил)-8-метил- 7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,33 г, 2,78 ммоль) растворяли в безводном ДХМ (40 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли DAST (622 мкл, 4,7 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1,0 M водным раствором $NaHCO_3$. Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(4 -фтор-1-оксо-1λ^4-тиан-4-ил)-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,08 г, неочищенный). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 8,61 – 8,54 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,63 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 7,34 – 7,26 (м, 1H), 7,24 (т, J = 54,4 Гц, 1H), 5,76 – 5,71 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,33 – 2,74 (м, 6H), 2,17 – 2,02 (м, 1H), 1,93 – 1,78 (м, 1H), 1,57 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

[00663] **Этап 5.**

[00664] 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-6-(4-фтор-1-имино-1-оксо-1λ^6-тиан-4-ил)- 8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (300 мг, 0,6 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (12 мл). К перемешиваемой смеси добавляли водн. формальдегид (37 мас.%, 190 мкл, 2,41 ммоль) и трифторуксусную кислоту (185 мкл, 2,42 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли триэтилсилан (385 мкл, 2,41 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток разделяли между водой и ДХМ. Добавляли $NaHCO_3$ (твердый) для доведения pH до нейтрального. Водную фазу промывали ДХМ и объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-(((R)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((1*S*,4*s*)-4-фтор-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (32 мг, 11 %, сульфоксиминовая конфигурация выбрана произвольно) и 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((1*R*,4*r*)-4-фтор-1- (метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (73 мг, выход 25%, конфигурация сульфоксимина выбрана

произвольно).

[00665] 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((1*S*,4*s*)-4-фтор-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он:

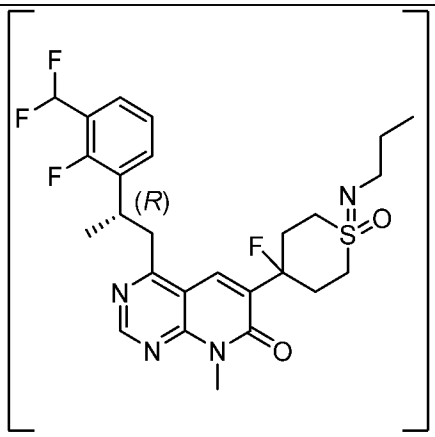
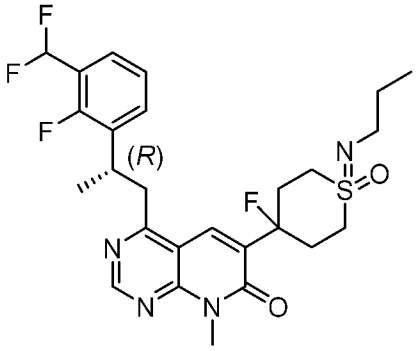
[00666] ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{26}F_4N_5O_2S$: 512,2; полученное 511,8; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,67 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,56 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,35 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,28 (т, *J* = 54,4 Гц, 1H), 5,79 (р, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,64 – 3,56 (м, 5H), 3,18 (dt, *J* = 43,0, 13,8 Гц, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,17 (дд, *J* = 14,1, 7,6 Гц, 2H), 1,62 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

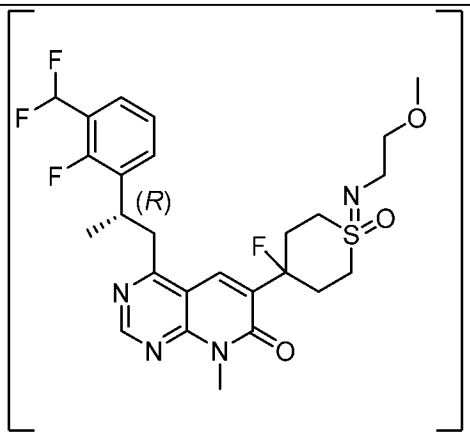
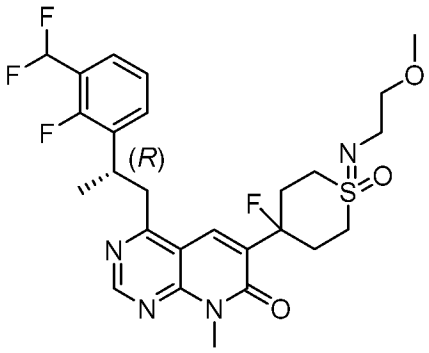
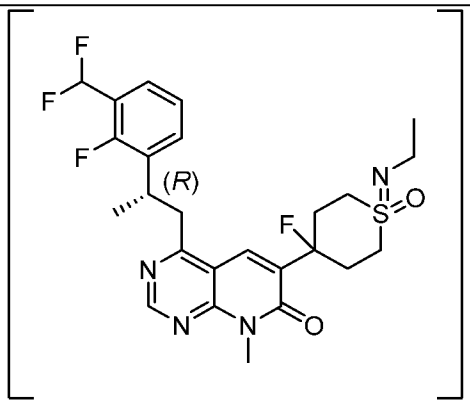
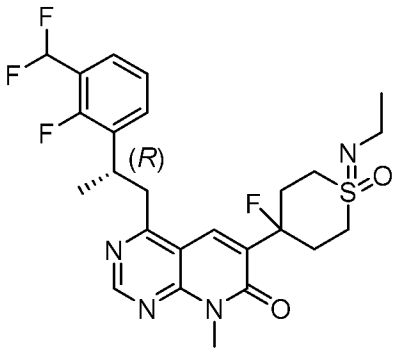
[00667] 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((1*R*,4*r*)-4-фтор-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6 -тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он:

[00668] ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{26}F_4N_5O_2S$: 512,2; полученное 511,8; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,63 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,30 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,23 (т, *J* = 54,4 Гц, 1H), 5,74 (р, *J* = 6,9 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,30 – 3,10 (м, 6H), 2,73 (с, 3H), 2,21 – 2,11 (м, 2H), 1,57 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

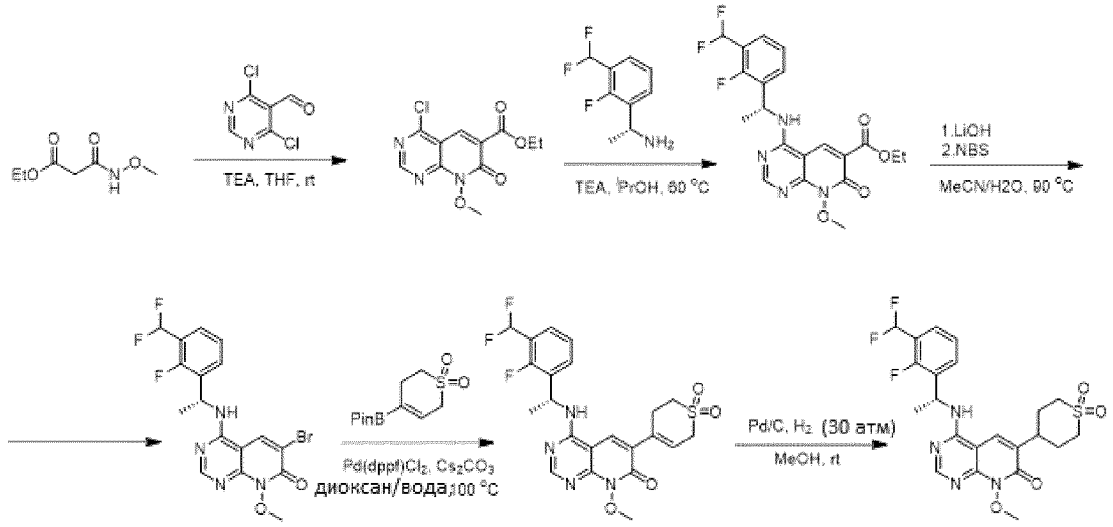
[00669] Следующие Примеры с 51-1 по 51-6, показанные в Таблице 16, были синтезированы аналогично Примеру 51 и 52.

Таблица 16. Пример 51-1 – 51-6

Пример №	**Структура**	**Определенная масса**
51-1		540,1
51-2		540,1

51-3		556,1
51-4		556,1
51-5		526,1
51-6		526,1

[00670] Пример 53: Синтез 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метокси-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]п иримидин-6-ил)-1λ⁶-тиан-1,1-диона



[00671] **Этап 1.**

[00672] К раствору 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (3,45 г, 19,49 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл), добавляли этил 2-[(метокси)карбамоил]ацетат (4,17 г, 25,34 ммоль) и триэтиламин (6,22 мл, 44,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток суспендировали в воде и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением этил 4-хлор-8-метокси-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (2,8 г, выход = 51%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,05 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 4,34 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 1,32 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

[00673] **Этап 2.**

[00674] К раствору этил 4-хлор-8-метокси-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6- карбоксилата (2,80 г, 9,87 ммоль) в изопропаноле (84 мл) (1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2- фторфенил]этан-1-амина (2,23 г, 9,87 ммоль) гидрохлорида и триэтиламин (4,13 мл, 29,61 ммоль) были добавлены. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением этил 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метокси- 7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (3,3 г, выход 76%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,05 (с, 1H), 8,96 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,71 – 7,61 (м, 1H), 7,52 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 54,4 Гц, 1H), 5,80 – 5,66 (м, 1H), 4,33 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,32 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

[00675] **Этап 3.**

[00676] К раствору этил 4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метокси-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (3,3 г, 7,6 ммоль) в смеси ацетонитрила (50 мл) и воды (50 мл), добавляли моногидрат гидроксида лития (825 мг, 19,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 35 °C и добавляли NBS (1,35 г, 7,56 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру на уровне 35-45°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли еще одну порцию NBS (1,35 г, 7,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, сушили и очищали с

помощью флэш-хроматографии с получением 6-бром-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метокси-7H, 8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,2 г, выход = 24%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,00 (с, 1H), 8,58 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,64 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,52 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (т, J=56 Гц, 1H), 5,74 – 5,65 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,57 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

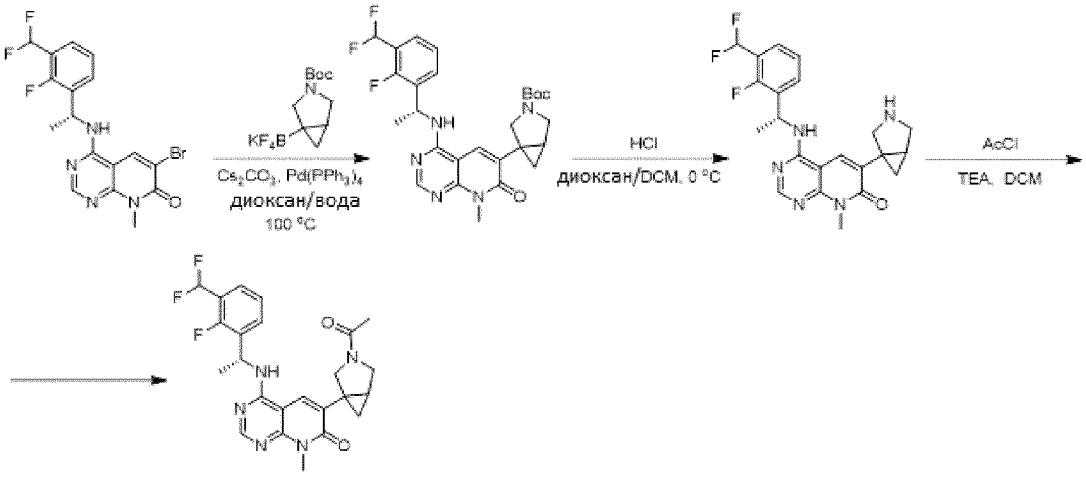
[00677] Этап 4.

[00678] 6-бром-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метокси-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (821 мг, 1,24 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (23 мл) и воде (2,8 мл). Добавляли пинаколовый эфир 1,1-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-2H-тиопиран-4-илбороновой кислоты (384 мг, 1,49 ммоль) и карбонат цезия (930 мг, 2,85 ммоль). Раствор продували Ar в течение 10 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl_2 (61 мг, 0,06 ммоль) и смесь продували Ar еще 10 мин. Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры все твердые вещества отфильтровывали и растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении с получением 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метокси-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидро-2H-1-тиопиран-1,1-диона (889 мг, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{22}F_3N_4O_4S$: 495,1; полученное 495,1.

[00679] Этап 5.

[00680] 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метокси-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидро-2H-1-тиопиран-1,1-дион (877 мг, 1,17 ммоль) растворяли в MeOH (23 мл). Затем добавляли Pd/C (20 мас.%, 175 мг) и реакционную смесь помещали в реактор Парра в атмосфере H_2 (30 бар) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита® и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)- 2-фторфенил]этил]амино}-8-метокси-7-оксо-7H, 8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-1λ^6- тиан-1,1-диона (128 мг, выход 26%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{24}F_3N_4O_4S$: 497,1; полученное 497,0; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,63 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,52 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,32 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 54,3 Гц, 1H), 5,73 (р, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,48 – 3,38 (м, 3H, перекрывающийся с H_2O пик 3,21 – 3,11 (м, 2H), 2,24 – 2,11 (м, 4H), 1,60 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[00681] Пример 54: Синтез 6-{3-ацетил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил}-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}- 8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



[00682] **Этап 1.**

[00683] 6-бром-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метокси-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (700 мг, 1,64 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (17,5 мл) и воде (5,6 мл). Добавляли (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторборат калия (710 мг, 2,46 ммоль) и карбонат цезия (2,67 г, 8,19 ммоль). Раствор продували Ar в течение 10 мин, затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (322 мг, 0,27 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при 100 °C. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением *трет*-бутил 1-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо -7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (930 мг, выход 99%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{27}H_{31}F_3N_5O_3$: 530,2; полученное 530,8.

[00684] **Этап 2.**

[00685] К раствору *трет*-бутил 1-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (846 мг, 1,6 ммоль) в ДХМ (4,2 мл) HCl (4 М в диоксане, 4,0 мл, 16 ммоль) добавляли при 0 °C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением гидрохлорида 6-{3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил}-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,05 г, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{23}F_3N_5O$: 430,2; полученное 430,4.

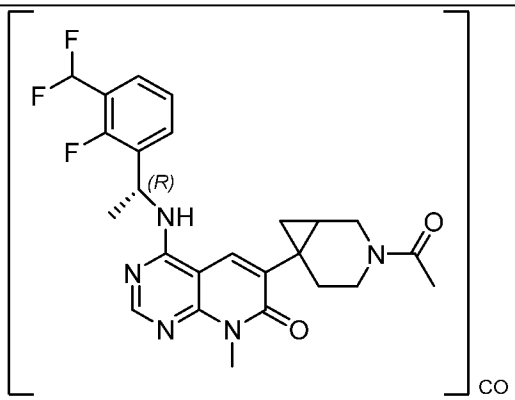
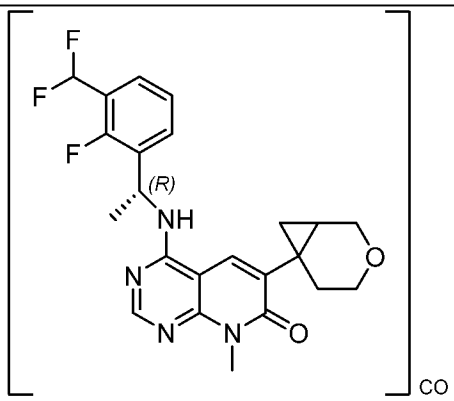
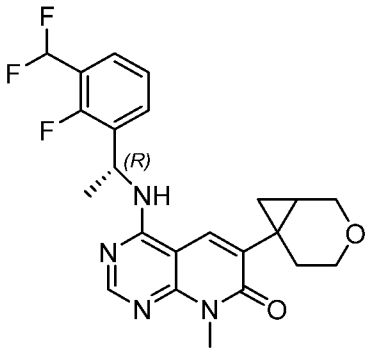
[00686] **Этап 3.**

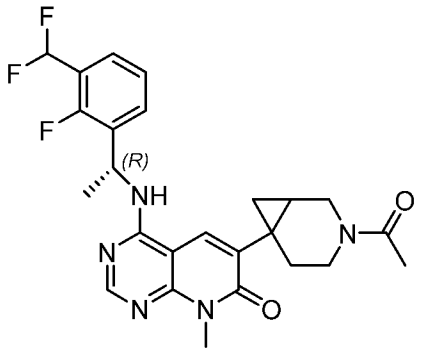
[00687] К раствору гидрохлорида 6-{3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил}-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (882 мг, 1,89 ммоль) и триэтиламина (1,32 мл, 9,47 ммоль) в ДХМ (26,5 мл) добавляли по каплям ацетилхлорид (122 мкл, 1,70 ммоль)) . Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре перед гашением водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 6-{3-ацетил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил}-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)- 2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (580 мг, выход 64%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{25}F_3N_5O_2$: 472,2; полученное 472,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,40 – 8,26 (м, 3H), 7,62 (т, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,30 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H),

7,24 (т, *J* = 54,4 Гц, 1H), 5,73 (к, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,95 – 3,82 (м, 1H), 3,82 – 3,66 (м, 2H), 3,57 (д, *J* = 4,2 Гц, 3H), 3,51 – 3,39 (м, 1H), 1,94 (д, *J* = 8,9 Гц, 3H), 1,59 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,22 – 1,13 (м, 1H), 0,91 – 0,80 (м, 1H), 0,79 – 0,68 (м, 1H).

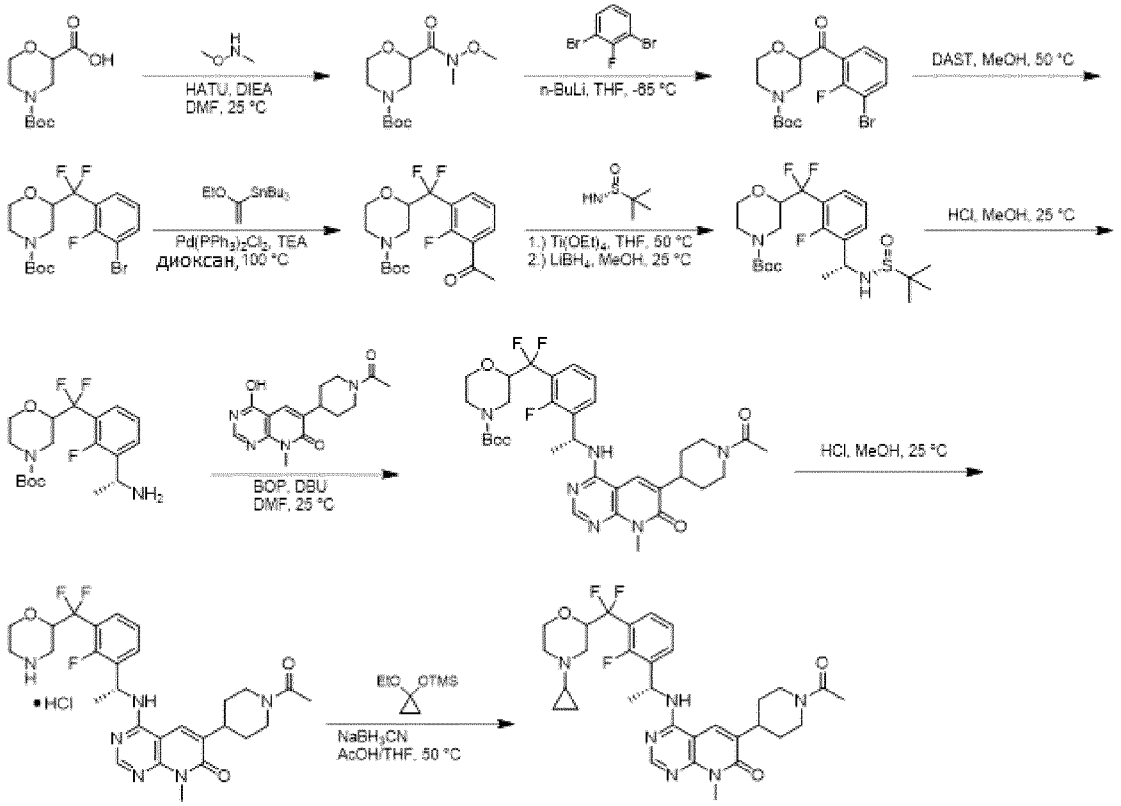
[00688] Следующие примеры с 54-1 по 54-4, показанные в Таблице 17, были синтезированы аналогично Примеру 54.

Таблица 17. Пример 54-1 – 54-4

Пример №	**Структура**	**Определенная масса**
54-1		486,2
54-2		445,1
54-3		445,11

54-4		486,2

[00689] Пример 55: Синтез 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[3-[(4-циклопропилморфолин-2-ил)-дифторметил]-2-фторфенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



[00690] Этап 1.

[00691] К раствору 4-*трет*-бутоксикарбонилморфолин-2-карбоновой кислоты (10 г, 43 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли HATU (25 г, 65 ммоль), гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (6,3 г, 65 ммоль) и DIEA (38 мл, 216 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 12 ч, затем H_2O была добавлена и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил 2-[метокси(метил)карбамоил]морфолин-4-карбоксилата (5 г, выход 42%). ^{1}H ЯМР (400МГц, метанол-d_4) δ м. д. 4,45 - 4,35 (м, 1H), 4,11 - 3,91 (м, 2H), 3,86 - 3,72 (м, 4H), 3,59 (тд, *J* = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,09 - 2,86 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

[00692] **Этап 2.**

[00693] К раствору 1,3-дибром-2-фторбензола (4,0 г, 15,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2,0 М раствор *н*-BuLi в гексанах (8,6 мл, 17,2 ммоль) при -65 °C. Затем добавляли *трет*-бутил 2-[метокси(метил)карбамоил]морфолин-4-карбоксилат (4,3 г, 15,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -65 °C в течение 1 ч, а затем H_2O добавляли при кт и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы обрабатывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил 2-(3-бром-2-фторфенил)морфолин-4-карбоксилата (4,0 г, выход 66%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M-55], рассчитанное для $C_{12}H_{12}BrFNO_4$: 332,0; полученное 332,0.

[00694] **Этап 3.**

[00695] К раствору *трет*-бутил-2-(3-бром-2-фторбензоил)морфолин-4-карбоксилата (2,00 г, 5,15 ммоль) в DAST (5,0 мл, 37,8 ммоль) добавляли MeOH (208 мкл, 5,15 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Затем смесь разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил 2-[(3-бром-2-фторфенил)-дифторметил]морфолин-4-карбоксилата (1,5 г, выход 70%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{16}H_{20}BrF_3NO_3$: 410,1; полученное 410,2.

[00696] **Этап 4.**

[00697] Смесь трет-бутил-2-[(3-бром-2-фторфенил)-дифторметил]морфолин-4-карбоксилата (1,50 г, 3,66 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (1,85 мл, 5,5 ммоль), TEA (1,27 мл, 9,14 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (257 мг, 366 мкмоль) в диоксане (10 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 4 ч в атмосфере N_2. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли водный раствор HCl (2 M, 10 мл) и перемешивали еще в течение 1 часа. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат экстрагировали EtOAc. В объединенные органические экстракты приливали водный раствор KF (20 мл, ~1 г KF). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, фильтровали, обрабатывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением трет-бутил 2-[(3-ацетил-2-фторфенил)-дифторметил]морфолин-4-карбоксилата (1,0 г, выход 73%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{18}H_{23}F_3NO_4$: 374,2; полученное 374,2.

[00698] **Этап 5.**

[00699] К раствору *трет*-бутил-2-[(3-ацетил-2-фторфенил)-дифторметил]морфолин-4-карбоксилата (1,0 г, 2,7 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (1,7 мл, 8,0 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (649 мг, 5,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 4 часов. Затем к смеси добавляли $LiBH_4$ (175 мг, 8,04 ммоль) и MeOH (108 мкл, 2,68 ммоль) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь выливали в смесь 1:1 H_2O (20 мл) и ТГФ (20 мл). Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил 2-[[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*трет*-бутилсульфинил]амино]этил]-2-фторфенил]-дифтор- метил]морфолин-4-карбоксилата (700 мг, выход 55%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,67 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,27 (т, J = 15,6 Гц, 1H), 4,09 - 4,02 (м, 2H), 3,84 - 3,80 (м, 2H), 3,49 - 3,42 (м, 1H), 3,15 – 2,96 (м, 2H), 1,54 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,19 (с, 9H).

[00700] Этап 6.

[00701] К раствору *трет*-бутил 2-[[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*трет*-бутилсульфинил]амино]этил]-2-фторфенил]-дифторметил]морфолина-4- карбоксилата (550 мг, 1,15 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 4 M раствор HCl в MeOH (287 мкл, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего NaOH in MeOH добавляли для доведения pH до ~7. Затем смесь выливали в MeOH (2 мл) и ДХМ (20 мл) и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-2-[[3-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-фторфенил]-дифторметил]морфолин-4-карбоксилата (300 мг, неочищенный). ^{1}H ЯМР (400МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,66 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 3,6 Гц, 1H), 7,32 - 7,23 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,40 (м, 1H), 4,09 - 4,07 (м, 2H), 3,86 - 3,83 (м, 2H), 3,51 - 3,46 (м, 1H), 3,10 - 2,89 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,42 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

[00702] Этап 7.

[00703] К раствору *трет*-бутил-2-[[3-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-фторфенил]-дифторметил]морфолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DBU (181 мкл, 1,20 ммоль), BOP (230 мг, 0,52 ммоль) и 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-гидрокси-8-метилпиридо[2,3-d] пиримидин-7-он (133 мг, 0,44 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли H_2O (30 мл) и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы фильтровали и обрабатывали солевым раствором, сушили на безводным Na_2SO_4, и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ с получением *трет*-бутил-2-[[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-2-фторфенил]дифторметил]морфолин-4-карбоксилата (150 мг, выход 57%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{33}H_{42}F_3N_6O_5$: 659,3; полученное 659,4.

[00704] Этап 8.

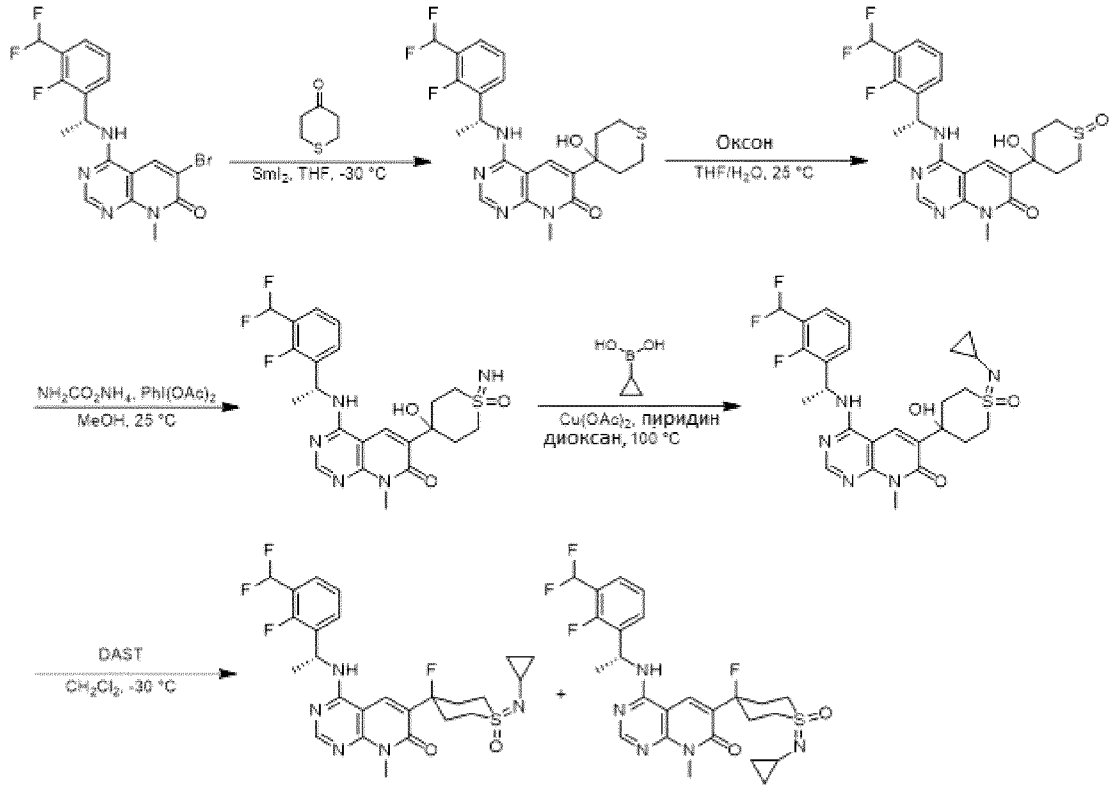
[00705] К раствору *трет*-бутил 2-[[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d] пиримидин-4-ил]амино]этил]-2-фторфенил]дифторметил]морфолин-4-карбоксилата (150 мг, 228 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли к 4 M раствору HCl в MeOH (228 мкл, 0,91 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли NaOH в MeOH, чтобы довести pH до ~ 7. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ с получением 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[3-[дифтор(морфолин-2-ил)метил]-2- фторфенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она HCl соль (120 мг, выход 33%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{28}H_{34}F_3N_6O_3$: 559,3; полученное 559,3.

[00706] Этап 9.

[00707] К раствору 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[3-[дифтор(морфолин-2-ил)метил]-2-фторфенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (120 мг, 215 мкмоль) в AcOH (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (27 мг, 430 мкмоль) и (1-этоксициклопропокси)-триметилсилан (65 мкл, 322 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Затем смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали

препаративной ВЭЖХ, получая 6-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[3-[(4-циклопропилморфолин-2-ил)-дифторметил]-2-фторфенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (25 мг, выход 19%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{31}H_{38}F_3N_6O_3$: 599,3; полученное 599,3; ^{1}H ЯМР (400МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,31 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,54 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,40 (т, *J* = 7,2 Гц 1H), 7,19 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,78 - 5,75 (м, 1H), 4,71 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 4,15 - 4,03 (м, 3H), 3,86 - 3,84 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,50 (т, *J* = 4 Гц, 1H), 3,28 - 3,15 (м, 2H), 3,13 - 3,04 (м, 1H), 2,92 - 2,85 (м, 1H), 2,80 - 2,72 (м, 1H), 2,51 - 2,42 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,15 - 2,02 (м, 1H), 2,01 – 1,97 (м, 1H), 1,97 – 1,93 (м, 1H), 1,65 - 1,62 (м, 5H), 0,55 - 0,47 (м, 4H).

[00708] Примеры 56 и 57: Синтез 6-((1*R*,4*r*)-1-(циклопропилимино)-4-фтор-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил) -2-фторфенил)этил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она и 6-((1*S*,4*s*)-1-(циклопропилимино)-4-фтор-1- оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



[00709] Этап 1.

[00710] К раствору 6-бром-4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин- 7-она (1,0 г, 2,34 ммоль) и тетрагидротиопиран-4-она (272 мг, 2,34 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -30 °C добавляли 0,1 M раствор SmI_2 в ТГФ (70,2 мл, 7,02 ммоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при -30 °C в течение 2 ч, а затем обрабатывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (20 мл), фильтруют и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(4-гидроксителтрагидротиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (720 мг, выход 65%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{24}F_3N_4O_2S$: 465,2; полученное 465,2.

[00711] Этап 2.

[00712] К раствору 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(4-гидрокситетрагидротиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (300 мг, 646 мкмоль) в ТГФ (5 мл) и H_2O (1 мл) при 0 °C добавляли Oxone (198 мг, 323 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем гасили добавлением водного раствора $Na_2S_2O_3$ (10 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(4-гидрокси-1-оксотиан-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (170 мг, выход 46%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{24}F_3N_4O_3S$: 481,1; полученное 481,1.

[00713] **Этап 3.**

[00714] 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(4-гидрокси-1-оксотиан-4-ил)-8-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,11 г, 2,31 ммоль), $PhI(OAc)_2$ (2,23 г, 6,93 ммоль) и карбамат аммония (721 мг, 9,24 ммоль) суспендировали в MeOH (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(4-гидрокси-1-имино-1-оксотиан-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он а (990 мг, выход 86%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,46 (с, 1H) 8,33 (с, 1H) 7,58 (т, *J* = 8 Гц, 1H) 7,48 (т, *J* = 6 Гц, 1H) 7,23 (т, *J* = 8 Гц, 1H) 7,00 (т, *J* = 56 Гц, 1H) 5,82 - 5,77 (м, 1H) 3,70 (с, 3H) 3,66 - 3,59 (м, 2H) 3,11 - 3,06 (м, 2H) 2,96 - 2,89 (м, 2H) 2,26 - 2,21 (м, 2H) 1,66 (д, *J* = 8 Гц, 3H).

[00715] **Этап 4.**

[00716] Смесь 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(4-гидрокси-1-имино-1-оксотиан-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,00 г, 2,02 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (550 мг, 3,03 ммоль) и пиридина (391 мкл, 4,84 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре на открытом воздухе. Добавляли циклопропилбороновую кислоту (347 мг, 4,04 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 6-(1-циклопропилимино-4-гидрокси-1-оксотиан-4-ил)-4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (800 мг, выход 73%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{25}H_{29}F_3N_5O_3S$: 536,2; полученное 536,2.

[00717] **Этап 5.**

[00718] К раствору 6-(1-циклопропилимино-4-гидрокси-1-оксотиан-4-ил)-4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (300 мг, 560 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли DAST (148 мкл, 1,12 ммоль) при -30 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 5 ч, затем водн. насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл) был добавлен и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-((1*R*,4*r*)-1-(циклопропилимино)-4-метокси-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (18,6 мг, выход = 6%, стереохимия сульфоксимина определена произвольно) и 6-((1*S*,4*s*)-1-(циклопропилимино)-4-метокси-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-

метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (32,2 мг, выход=11%, стереохимия сульфоксимина определена произвольно).

[00719] 6-((1R,4r)-1-(циклопропилимино)-4-фтор-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он:

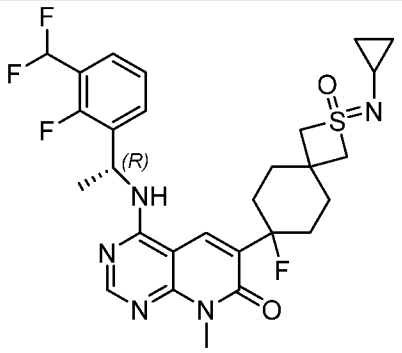
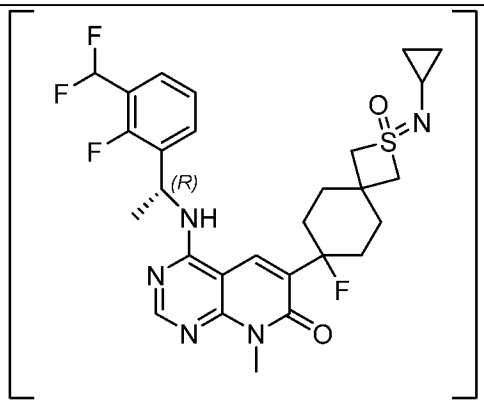
[00720] ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{25}H_{28}F_4N_5O_2S$: 538,2; полученное 538,1; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,68 (д, *J* = 4 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H) 8,37 (с, 1H) 7,63 (т, *J* = 8 Гц, 1H) 7,51 (т, *J* = 6 Гц, 1H) 7,37 - 7,10 (м, 2H) 5,77 - 5,70 (м, 1H) 3,57 (с, 3H) 3,42 - 3,39 (м, 2H) 3,28 - 3,08 (м, 4H) 2,56 - 2,53 (м, 1H) 2,09 - 2,04 (м, 2H) 1,57 (д, *J* = 8 Гц, 3H) 0,54 - 0,47 (м, 2H) 0,45 - 0,40 (м, 2H).

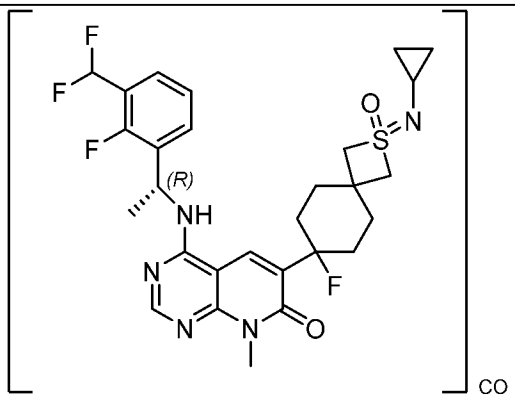
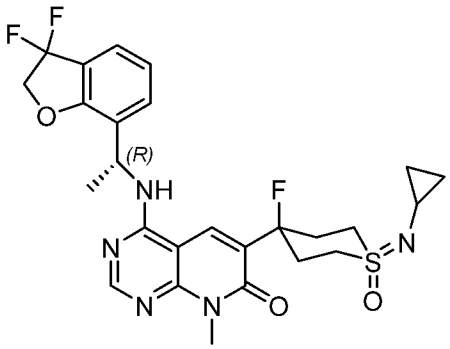
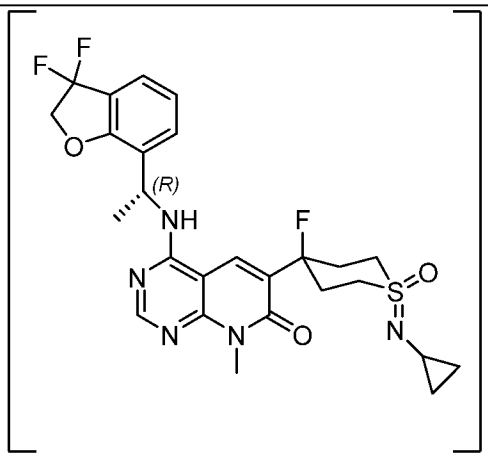
[00721] 6-((1*S*,4*s*)-1-(циклопропилимино)-4-фтор-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он:

[00722] ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{25}H_{28}F_4N_5O_2S$: 538,2; полученное 538,1; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,69 (д, *J* = 8 Гц, 1H) 8,59 (с, 1H) 8,37 (с, 1H) 7,63 (т, *J* = 8 Гц, 1H) 7,51 (т, *J* = 6 Гц, 1H) 7,37 - 7,10 (м, 2H) 5,78 - 5,71 (м, 1H) 3,58 (с, 3H) 3,30 - 3,13 (м, 6H) 2,59 - 2,55 (м, 1H) 2,16 - 2,14 (м, 2H) 1,57 (д, *J* = 8 Гц, 3H) 0,51 - 0,47 (м, 2H) 0,37 - 0,34 (м, 2H).

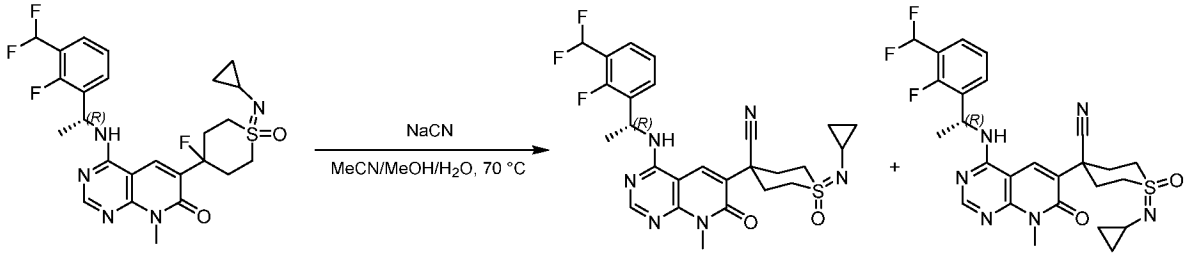
[00723] Следующие примеры с 56-1 по 56-5, показанные в Таблице 18, были синтезированы аналогично Примеру 56 и 57.

Таблица 18. Пример 56-1 – 56-5

Пример №	Структура	Определенная масса
56-1		578,12
56-2		578,05

56-3		578,05
56-4		548,1
56-5		548,1

[00724] Примеры 58 и 59. Синтез (1*R*,4*r*)-1-(циклопропилимино)-4-(4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-7-оксо -7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)гексагидро-1l6-тиопиран-4-карбонитрила 1-оксида и (1*S*,4*s*)-1-(циклопропилимино)-4-(4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)гексагидро -1l6-тиопиран-4-карбонитрила 1-оксида



[00725] Этап 1.

[00726] К раствору 6-(1-циклопропилимино-4-фтор-1-оксотиан-4-ил)-4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (210 мг, 391 мкмоль) в MeCN (1 мл), MeOH (0,6 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли NaCN (115 мг, 2,34 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 10 ч, а затем выливали в водный раствор Na_2CO_3 для доведения pH до ~10. Смесь экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ и препаративной SFC с получением (1*R*,4*r*)-1-(циклопропилимино)-4-(4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)гексагидро-1l6-тиопиран-4-карбонитрила 1-оксид (9,1 мг, 15% выход, стереохимия сульфоксимина определена произвольно) и (1*S*,4*s*)-1-(циклопропилимино)-4-(4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8 -метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)гексагидро-1l6-тиопиран-4-карбонитрила 1-оксида (7,0 мг, выход 12%, стереохимия сульфоксимина определена произвольно) .

[00727] (1*R*,4*r*)-1-(циклопропилимино)-4-(4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)гексагидро-1l6-тиопиран-4-карбонитрил 1-оксид:

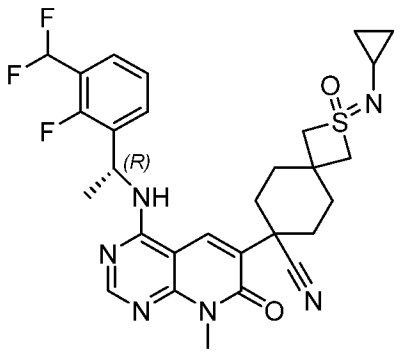
[00728] ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{26}H_{28}F_3N_6O_2S$: 545,2; полученное 545,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,64 (д, *J* = 4 Гц, 1H) 8,38 (д, *J* = 8 Гц, 2H) 7,63 (т, *J* = 6 Гц, 1H) 7,52 (т, *J* = 6 Гц, 1H) 7,37 - 7,10 (м, 2H) 5,78 - 5,71 (м, 1H) 3,85 - 3,71 (м, 2H) 3,61 (с, 3H) 3,24 - 3,21 (м, 2H) 2,78 (д, *J* = 12 Гц, 2H) 2,42 - 2,33 (м, 3H) 1,60 (д, *J* = 8 Гц, 3H) 0,51 - 0,47 (м, 2H) 0,36 - 0,34 (м, 2H).

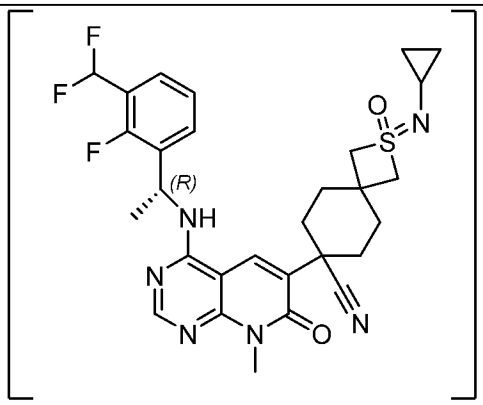
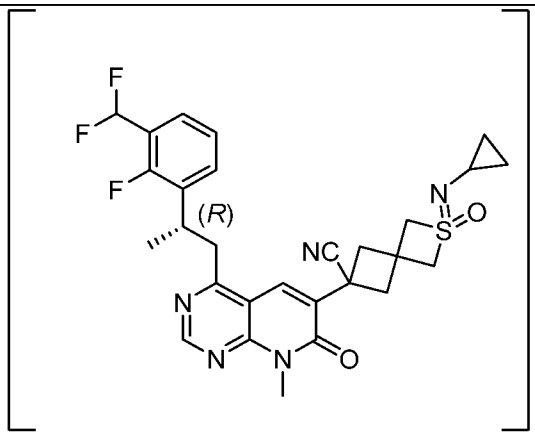
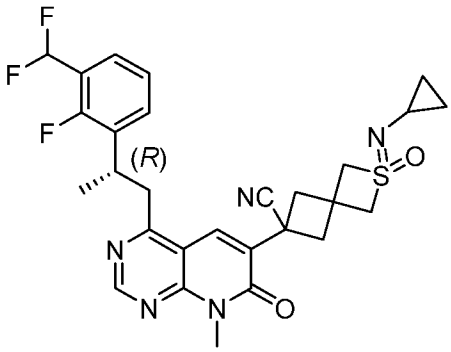
[00729] (1*S*,4*s*)-1-(циклопропилимино)-4-(4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)гексагидро-1l6-тиопиран-4-карбонитрила 1-оксид:

[00730] ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{26}H_{28}F_3N_6O_2S$: 545,2.

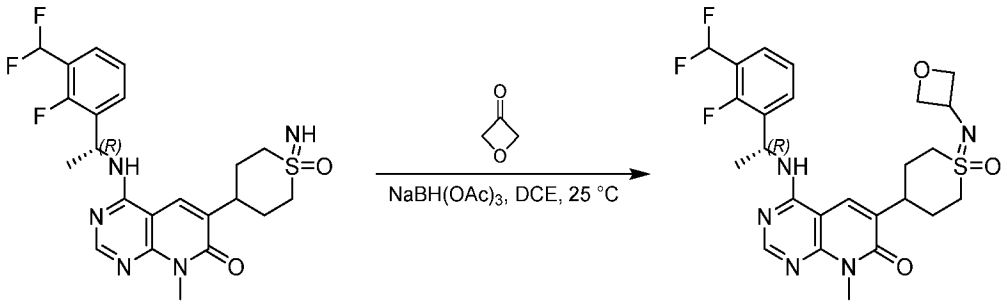
[00731] Следующие примеры с 58-1 по 58-4, показанные в Таблице 19, были синтезированы аналогично Примеру 58 и 59.

Таблица 19. Пример 58-1 – 58-4

Пример №	Структура	Определенная масса
58-1		585,2

58-2		585,21
58-3		557,1
58-4		557,1

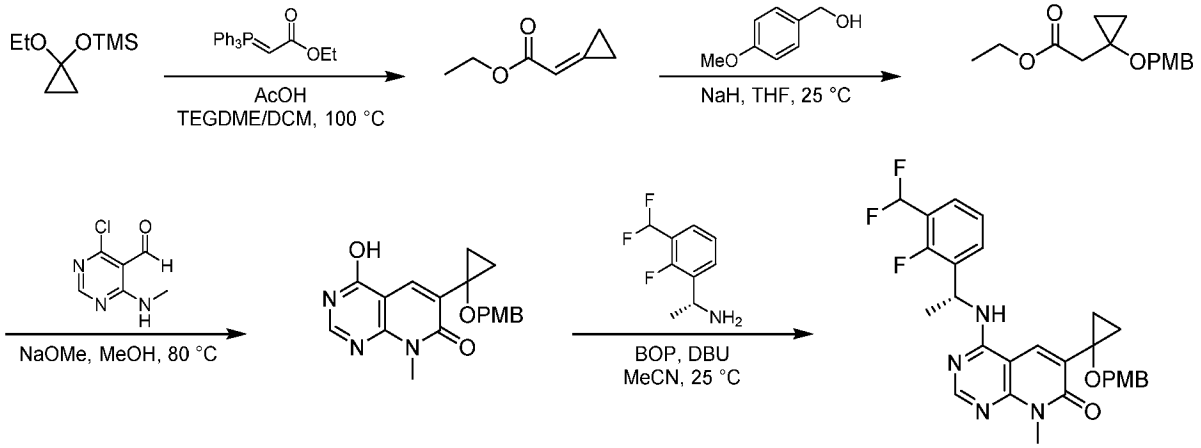
[00732] Пример 60: Синтез 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-6-[1-(оксетан-3-илимино)-1-оксо-тиан-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



[00733] К раствору 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(1-имино-1-оксотиан-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (280 мг, 584 мкмоль) и оксетан-3-она (168 мг, 2,34 ммоль) в ДХЭ (5 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (371 мг, 1,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50 °C в

течение 36 ч, затем разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы обрабатывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ, а затем препаративной SFC с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил- 6-[1-(оксетан-3-илимино)-1-оксотиан-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (9,8 мг, выход 3%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{25}H_{29}F_3N_5O_3S$: 536,2; полученное 536,2; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,46 (br d, *J* = 7,1 Гц, 1H) 8,32 (с, 1 H) 8,26 (с, 1H) 7,60 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H) 7,51 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H) 7,30 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H) 7,24 (т, *J* = 54,4 Гц, 1H) 5,76 - 5,68 (м, 1H) 4,70 - 4,60 (м, 3H) 4,43 - 4,41 (м, 2H) 3,58 (с, 3H) 3,24 - 3,18 (м, 5H) 2,19 - 2,10 (м, 4H) 1,59 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[00734] Пример 61: Синтез 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-[1-[(4-метоксифенил)метокси]циклопропил]-8-метил- пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



[00735] Этап 1.

[00736] К раствору [(1-этоксициклопропил)окси]триметилсилана (6,0 мл, 29,8 ммоль) и уксусной кислоты (853 мл, 14,9 ммоль) в диметиловом эфире тетраэтиленгликоля (20 мл) добавляли раствор этил 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (9,35 г, 26,9 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 ч в пробирке под давлением. После охлаждения до комнатной температуры ДХМ растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением этил 2-циклопропилиденацетата (3,0 г, выход 80%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 6,23–6,18 (м, 1H), 4,20 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,47–1,40 (м, 2H), 1,29 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,25–1,17 (м, 2H).

[00737] Этап 2.

[00738] К раствору NaH (60 мас.%, 159 мг, 3,96 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанол (7,4 мл, 59,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли этил-2-циклопропилиденацетат (2,5 г, 19,8 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли H_2O и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением этил 2-[1-[(4-метоксифенил)метокси]циклопропил]ацетата (160 мг, выход 3%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 7,17–7,12 (м, 2H), 6,80–6,75 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,18 (к, J = 8,0 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,58 (с, 2H), 1,20 (т, *J* = 8,0 Гц, 3H), 0,92–0,86 (м, 2H), 0,64–0,58 (м, 2H).

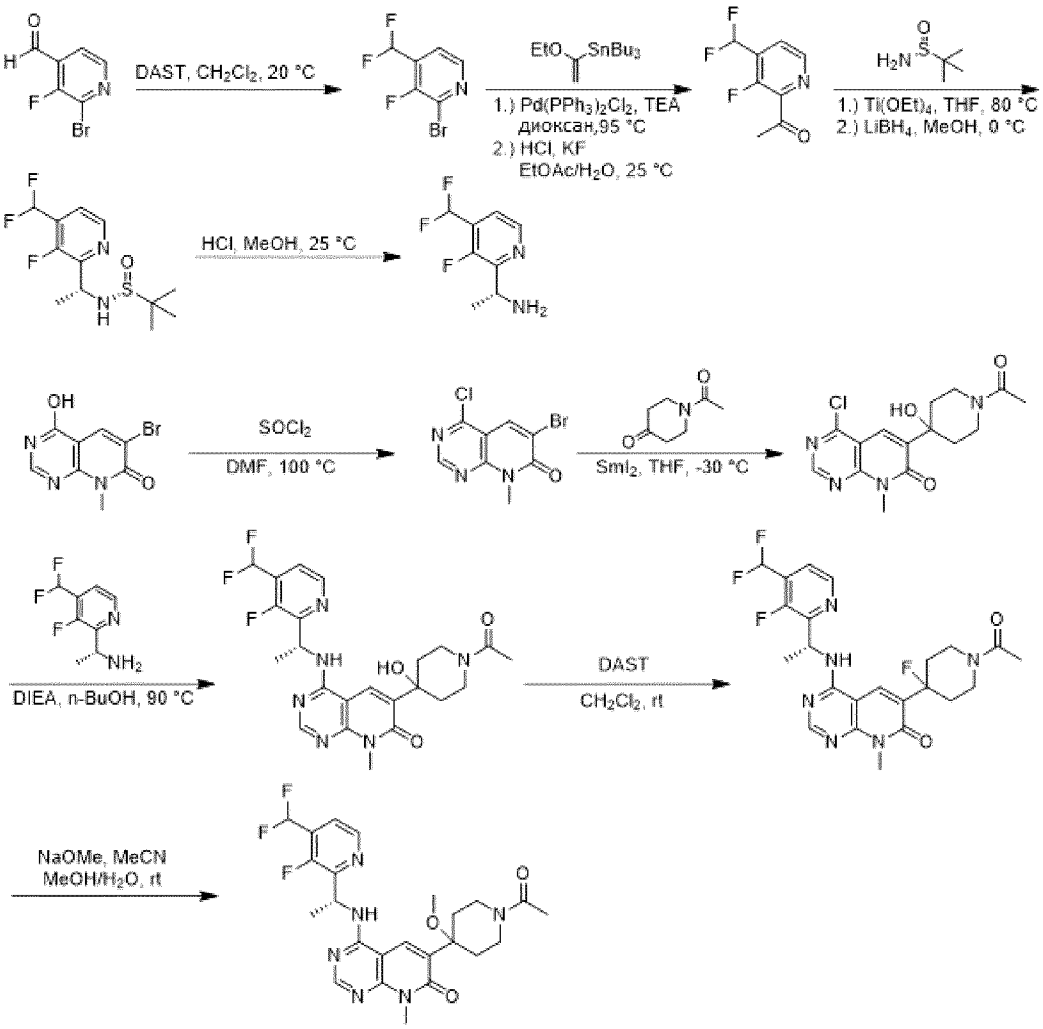
[00739] Этап 3.

[00740] К раствору 4-хлор-6-(метиламино)пиримидин-5-карбальдегида (300 мг, 1,75 ммоль) и (4-метоксифенил)метил 2-[1-[(4-метоксифенил)метокси]циклопропил]ацетата (748 мг, 2,10 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли NaOMe в MeOH (30%, 1,57 г, 8,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-гидрокси-6-[1-[(4-метоксифенил)метокси]циклопропил]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (150 мг, выход 24%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{19}H_{20}N_3O_4$: 354,1; полученное 354,0.

[00741] Этап 4.

[00742] К раствору 4-гидрокси-6-[1-[(4-метоксифенил)метокси]циклопропил]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (90 мг, 255 мкмоль) в MeCN (2 мл) добавляли DBU (115 мкл, 764 мкмоль), BOP (169 мг, 382 мкмоль) и (1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этанамин (72 мг, 382 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-[1-[(4-метоксифенил)метокси]циклопропил]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (100 мг, выход 85%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{28}H_{28}F_3N_4O_3$: 525,2; полученное 525,1; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,45 (br d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,68–7,62 (м, 1H), 7,55–7,48 (м, 1H), 7,40–7,11 (м, 4H), 6,84–6,78 (м, 2H), 5,78–5,69 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 1,60 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,18–1,13 (м, 2H), 1,07–1,02 (м, 2H).

[00743] Пример 62: Синтез 6-(1-ацетил-4-метокси-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-3-фтор-2-пиридил]этил]амино]-8-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



[00744] **Этап 1.**

[00745] К раствору 2-бром-3-фторпиридин-4-карбальдегида (4,5 г, 22,1 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли DAST (5,8 мл, 44,1 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли H_2O и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 2-бром-4-(дифторметил)-3-фторпиридина (3,5 г, выход 70%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,45 (д, J = 4 Гц, 1H), 7,73 (т, J = 4 Гц, 1H), 7,46–7,19 (м, 1H).

[00746] **Этап 2.**

[00747] К смеси 2-бром-4-(дифторметил)-3-фторпиридина (3,5 г, 15,5 ммоль) и TEA (5,4 мл, 38,7 ммоль) в диоксане (36 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (7,8 мл, 23,2 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (544 мг, 774 мкмоль). Смесь трижды продували N_2, затем перемешивали при 95 °C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли водный раствор HCl (4 M, 54 мл) (pH ~2) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем фильтровали и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты выливали на водный KF и перемешивали в течение 2 часов. Все твердые вещества удаляли фильтрованием, фильтрат обрабатывали солевым раствором, сушили над

Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1-[4-(дифторметил)-3-фтор-2-пиридил]этанона (2,7 г, выход 92%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,70 (д, *J* = 4 Гц, 1H), 7,95–7,92 (м, 1H), 7,49–7,23 (м, 1H), 2,64 (с, 3H).

[00748] **Этап 3.**

[00749] К раствору 1-[4-(дифторметил)-3-фтор-2-пиридил]этанона (1,7 г, 9,0 ммоль), (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,2 г, 18,0 ммоль) в ТГФ (17 мл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (7,46 мл, 36,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 часа. После охлаждения до 0 °C добавляли MeOH (364 мкл, 9,0 ммоль) и $LiBH_4$ (783 мг, 36,0 ммоль) и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с последующей препаративной ВЭЖХ с получением *N*-[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-3-фтор-2-пиридил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (410 мг, выход 15%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,58 (д, *J* = 4 Гц, 1H), 7,62–7,59 (м, 1H), 7,46–7,19 (м, 1H), 5,65 (д, *J* = 8 Гц, 1H), 4,84–4,77 (м, 1H), 1,47 (д, *J* = 8 Гц, 3H), 1,08 (с, 9H).

[00750] **Этап 4.**

[00751] К раствору *N*-[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-3-фтор-2-пиридил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (200 мг, 680 мкмоль) в MeOH (8 мл) добавляли HCl в MeOH (4 M, 340 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли раствор NaOH в MeOH, чтобы довести pH до ~8, смесь упаривали при пониженном давлении, чтобы удалить большую часть растворителя, и смесь фильтровали, получая (1*R*)-1-[4-(дифторметил) -3-фтор-2-пиридил]этанамин (130 мг, выход 85%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,62 (д, *J* = 4 Гц, 1H), 7,67–7,64 (м, 1H), 7,49–7,21 (м, 1H), 4,59–4,54 (м, 1H), 1,42 (д, *J* = 8 Гц, 3H).

[00752] **Этап 5.**

[00753] Раствор 6-бром-4-гидрокси-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,80 г, 7,03 ммоль), ДМФА (1,08 мл, 14,1 ммоль) и $SOCl_2$ (36 мл) нагревали до 100 °C в течение 2 часов. Затем смесь упаривали при пониженном давлении. Добавляли водный раствор $NaHCO_3$ до pH ~7 и смесь перемешивали в течение 30 мин. После экстракции EtOAc объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 6-бром-4-хлор-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (2,0 г, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_8H_6BrClN_3O$: 273,9; полученное 275,1.

[00754] **Этап 6.**

[00755] Смесь 6-бром-4-хлор-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,50 г, 1,82 ммоль) и 1-ацетилпиперидин-4-она (224 мкл, 1,82 ммоль) в ТГФ (5 мл) дегазировали и продували N_2. Раствор йодида самария (II) в ТГФ (0,1 M, 55 мл, 5,5 ммоль) добавляли при -30 °C и смесь перемешивали при -30 °C в течение 1 ч перед тем как водн. насыщ. $NaHCO_3$ был добавлен и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 6-(1-ацетил-4-гидрокси-4-пиперидил)-4-хлор-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,5 г, выход 21% за 2 этапа). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{15}H_{18}ClN_4O_3$: 337,1; полученное 337,1.

[00756] Этап 7.

[00757] К раствору 6-(1-ацетил-4-гидрокси-4-пиперидил)-4-хлор-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (276 мг, 820 мкмоль) в *н*-BuOH (2 мл) добавляли (1*R*)-1-[4-(дифторметил)-3-фтор-2-пиридил]этанамин (130 мг, 684 мкмоль) и DIEA (238 мкл, 1,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 6-(1-ацетил-4-гидрокси-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-3-фтор-2-пиридил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (280 мг, выход 84%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{26}F_3N_6O_3$: 491,2; полученное 491,1.

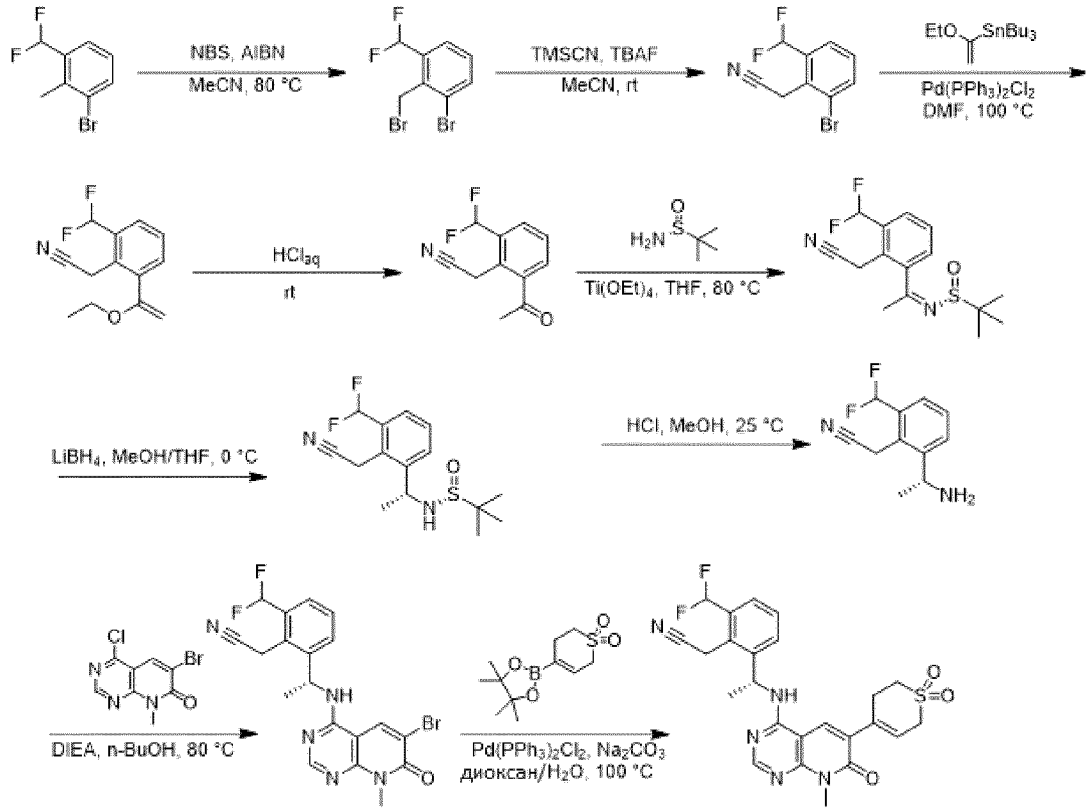
[00758] Этап 8.

[00759] К раствору 6-(1-ацетил-4-гидрокси-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-3-фтор-2-пиридил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (140 мг, 285 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DAST (75 мкл, 0,57 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли TEA и H_2O и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 6-(1-ацетил-4-фтор-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-3-фтор-2- пиридил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (140 мг, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{25}F_4N_6O_2$: 493,2; полученное 493,2.

[00760] Этап 9.

[00761] К раствору 6-(1-ацетил-4-фтор-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-3-фтор-2-пиридил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (140 мг, неочищенный) в MeOH (0,6 мл), MeCN (1 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли NaOMe (138 мг, 2,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 часов, затем разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(1-ацетил-4-метокси-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[4-(дифторметил)-3-фтор-2- пиридил]этил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (23 мг, выход 16% за 2 стадии). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{28}F_3N_6O_3$: 505,2; полученное 505,2; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,74 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,52 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,57 (т, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,48–7,20 (м, 1H), 5,84 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,30 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 3,70 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,40–3,34 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,89–2,76 (м, 1H), 2,30–1,96 (м, 7H), 1,60 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[00762] Пример 63: Синтез 2-[2-(дифторметил)-6-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метил- 7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил]ацетонитрила



[00763] **Этап 1.**

[00764] *N*-бромсукцинимид (4,06 г, 22,80 ммоль) и AIBN (1,25 г, 7,60 ммоль) добавляли к раствору 1-бром-3-(дифторметил)-2-метилбензола (4,20 г, 19,0 ммоль) в MeCN (42 мл). Перемешивали при 80 °C в течение 3 ч, затем выливали в воду и экстрагировали MTBE. Объединенные органические фазы обрабатывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1-бром-2-(бромметил)-3-(дифторметил)бензола (5,5 г, выход 97%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ м. д. 7,74 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (т, *J* = 54,8 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H).

[00765] **Этап 2.**

[00766] Триметилсилилцианид (1,63 мл, 13,0 ммоль) добавляли к раствору 1-бром-2-(бромметил)-3-(дифторметил)бензола (3,00 г, 10,0 ммоль) в MeCN (30 мл). К смеси добавляли раствор TBAF (1 M в ТГФ, 13 мл, 13 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали MTBE. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-[2-бром-6-(дифторметил)фенил]ацетонитрила (2,3 г, выход 93%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ м. д. 7,80 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (т, *J* = 54,4 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H).

[00767] **Этап 3.**

[00768] К смеси 2-[2-бром-6-(дифторметил)фенил]ацетонитрила (1,00 г, 4,06 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (143 мг, 203 мкмоль) и трибутил(1 -этоксивинил)станнан (1,65 мл, 4,88 ммоль) Смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. После охлаждения до комнатной температуры смесь

обрабатывали насыщенным водным раствором CsF, перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали. Водную фазу фильтрата экстрагировали MTBE, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении, получая 2-[2-(дифторметил)-6-(1-этоксивинил)фенил]ацетонитрил (2,0 г, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{13}H_{14}F_2NO$: 238,1; полученное 238,4.

[00769] **Этап 4.**

[00770] 2-[2-(дифторметил)-6-(1-этоксивинил)фенил]ацетонитрил (2 г, неочищенный) растворяли в водном растворе HCl (2 M, 20,00 мл, 40 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои обрабатывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 2-[2-ацетил-6-(дифторметил)фенил]ацетонитрила (0,76 г, выход 89% за две стадии). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (т, J = 54,4 Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 2,70 (с, 3H).

[00771] **Этап 5.**

[00772] К смеси 2-[2-ацетил-6-(дифторметил)фенил]ацетонитрила (500 мг, 2,39 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (579 мг, 4,78 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (1,98 мл, 9,56 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 10 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды, фильтровали и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы обрабатывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением (*R*)-*N*-(1-(2-(цианометил)-3-(дифторметил)фенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (700 мг, выход 94%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{15}H_{19}F_2N_2OS$: 313,1; полученное 313,1.

[00773] **Этап 6.**

[00774] К раствору (*R*)-*N*-(1-(2-(цианометил)-3-(дифторметил)фенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (700 мг, 2,24 ммоль) и MeOH (91 мкл, 2,24 ммоль) в ТГФ (7 мл) добавляли $LiBH_4$ (73 мг, 3,36 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч, затем выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы обрабатывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с последующей препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-(цианометил)-3-(дифторметил)фенил)этил)-2- метилпропан-2-сульфинамида (350 мг, выход 50%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{15}H_{21}F_2N_2OS$: 315,1; полученное 315,1.

[00775] **Этап 7.**

[00776] К раствору (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-(цианометил)-3-(дифторметил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (350 мг, 1,11 ммоль) в MeOH (3,5 мл) добавляли HCl в MeOH (4 M, 557 мкл, 2,23 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли раствор NaOH в MeOH до pH ~8 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли смесью MeOH/ДХМ, отфильтровывали твердые вещества и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 2-[2-[(1*R*)-1-аминоэтил]-6-(дифторметил)фенил]ацетонитрила (0,30 г, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для

$C_{11}H_{13}F_2N_2$: 211,1; полученное 211,2.

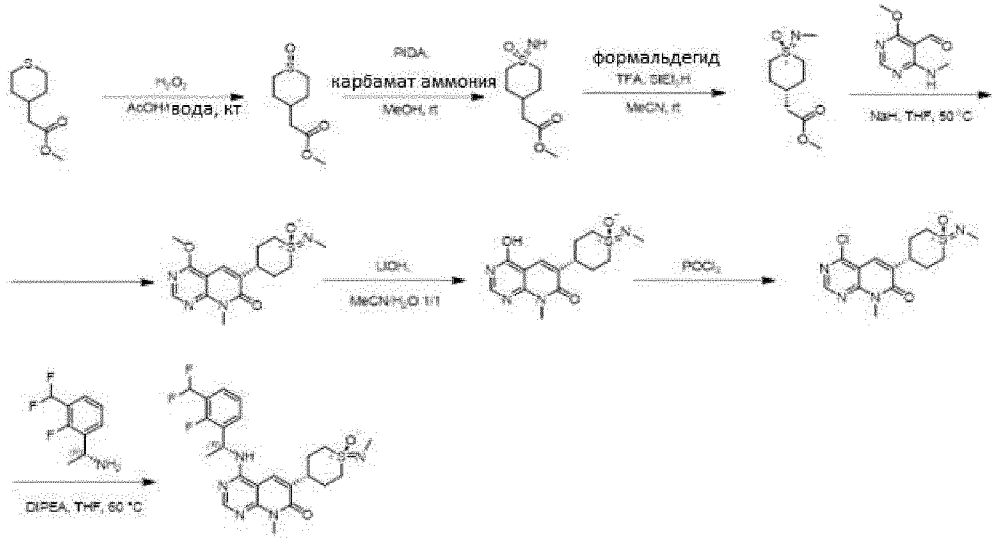
[00777] Этап 8.

[00778] К раствору 2-[2-[(1*R*)-1-аминоэтил]-6-(дифторметил)фенил]ацетонитрила (150 мг, неочищенный) в *н*-BuOH (1,5 мл) добавляли 6-бром-4-хлор -8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (196 мг, 714 мкмоль) и DIEA (621 мкл, 3,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч, затем выливали в воду, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с EtOAc, получая 2-[2-[(1*R*)-1-[(6-бром-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]этил]-6-(дифторметил)фенил]ацетонитрил (70 мг, выход 28% за две стадии). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{19}H_{17}BrF_2N_5O$: 448,1; полученное 448,1.

[00779] Этап 9.

[00780] К смеси 2-[2-[(1*R*)-1-[(6-бром-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]этил]-6 -(дифторметил)фенил]ацетонитрила (60 мг, 134 мкмоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-тиопиран1,1-диоксида (69 мг, 268 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,4 мл) добавляли Na_2CO_3 (28 мг, 268 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (9 мг, 13 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соли муравьиной кислоты 2-[2-(дифторметил)-6-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран- 4-ил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил]ацетонитрила (15 мг, выход 22%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{24}F_2N_5O_3S$: 500,2; полученное 500,3; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,64 (с, 1H), 7,39-7,27 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,04 (т, *J* = 54,8 Гц, 1H), 5,89–5,50 (м, 1H), 4,51–4,46 (м, 1H), 3,78–3,65 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,31–3,25 (м, 2H), 3,11–3,10 (м, 2H), 2,37–2,06 (м, 2H), 1,68–1,23 (м, 3H).

[00781] Пример 64: Синтез 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-((1*R*,4*r*)-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро -1l6-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



[00782] Этап 1.

[00783] Метил 2-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетат (20,0 г, 115 ммоль) растворяли в AcOH (125 мл). Добавляли водный раствор пероксида водорода (35 мас.%, 13,8 мл, 161 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc и водой и pH доводили до ~8 с помощью $NaHCO_3$. Любой оставшийся пероксид гасили избытком водн. насыщ. Na_2SO_3 Водный слой насыщали NaCl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением метил 2-(1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетата (13 г, неочищенный). ^{1}H ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ м. д. 3,67 (с, 6H), 3,38 – 3,27 (д, 2H), 3,05 – 2,98 (д, 2H), 2,78 – 2,68 (т, 2H), 2,55 – 2,40 (т, 2H), 2,29 (д, 2H), 2,25 (д, 2H), 2,20 – 2,08 (м, 4H), 2,05 - 1,95 (м, 2H), 1,80 - 1,70 (д, 2H), 1,54 - 1,39 (к, 2H).

[00784] **Этап 2.**

[00785] Метил 2-(1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетат (10,70 г, 56,24 ммоль), иодбензолдиацетат (39,85 г, 123,7 ммоль) и карбамат аммония (17,56 г, 225,0 ммоль) растворяли в метаноле (80 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Все твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат промывали гептаном. Растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенный продукт растирают с MeCN, получая 2-(1-имино-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)уксусную кислоту (11,54 г, неочищенный). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ м. д. 8,19 (с, 2H), 3,60 (с, 6H), 3,10 – 2,88 (м, 8H), 2,34 (д, 2H), 2,28 (д, 2H), 2,05 – 2,00 (м, 2H), 1,95 - 1,85 (м, 4H), 1,72 - 1,58 (м, 4H).

[00786] **Этап 3.**

[00787] К раствору метил 2-(1-имино-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)ацетата (11,54 г, 56,20 ммоль) в MeCN (200 мл) добавляли формальдегид в воде (37 мас.%, 16,85 мл, 224,8 ммоль) и ТФУ (17,32 мл, 224,8 ммоль). Через 30 мин при комнатной температуре добавляли триэтилсилан (35,9 мл, 224,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Объем растворителя уменьшали при пониженном давлении до разделения на 2 фазы, после чего добавляли 200 мл водн. насыщ. раствора NaHCO3 и 250 мл EtOAc. Водную фазу экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в 200 мл метанола и промывали гептаном. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением метил 2-((1*r*,4*r*)-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)ацетата (3,8 г, выход 31%, стереохимия выбрана произвольно) и метил 2-((1*s*,4*s*)-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)ацетата 3,1 г, выход 25%, стереохимия выбрана произвольно).

[00788] 2-((1*r*,4*r*)-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)ацетат: ^{1}H ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ м. д. 3,58 (с, 3H), 3,15 – 3,02 (д, 2H), 2,98 – 2,85 (т, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,34 (д, 2H), 2,05 - 1,95 (м, 1H), 1,98 - 1,85 (д, 2H), 1,68 - 1,53 (к, 2H).

[00789] 2-((1*s*,4*s*)-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)ацетат:^{1}H ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ м. д. 3,58 (с, 3H), 3,21 – 3,08 (д, 2H), 3,04 – 2,95 (т, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,16 (д, 2H), 2,08 - 1,95 (м, 1H), 1,90 - 1,80 (д, 2H), 1,62 - 1,43 (к, 2H).

[00790] **Этап 4/5**

[00791] NaH (60% масс., 287 мг, 7,18 ммоль) добавляли к раствору 4-метокси-6-(метиламино)пиримидин-5-карбальдегида (400 мг, 2,39 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °C в атмосфере N_2. Затем добавляли метил-2-((1*r*,4*r*)-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)ацетат (1,05 г, 4,79 ммоль) и смесь перемешивали при

50°C в течение 8 ч. После охлаждения до кт растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в ДХМ. Органическую фазу промывали H_2O и солевым раствором. Добавляли моногидрат гидроксида лития (150 мг, 3,57 ммоль) и смесь перемешивали при 50 °C в течение 8 ч, охлаждали до кт и растворитель частично удаляли при пониженном давлении. Добавляли HCl (5 н.) до pH ~7. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 4-метокси-8-метил-6-((1*r*,4*r*)-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)пиридо[2, 3-d]пиримидин-7(8H)-она (210 мг, 41%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{14}H_{19}N_4O_3S$: 323,1; полученное 323,1.

[00792] **Этап 6.**

[00793] 4-гидрокси-8-метил-6-((1*r*,4*r*)-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (210 мг, 0,99 ммоль) суспендировали в $POCl_3$ (4 мл). Суспензию перемешивали при 110°C в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры избыток $POCl_3$ удаляли при пониженном давлении и получали неочищенный 4-хлор-8-метил-6-((1r,4r)-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он использовали непосредственно на следующей стадии, предполагая количественный выход. ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{14}H_{18}N_4O_3S$: 341,1; полученное 341,4.

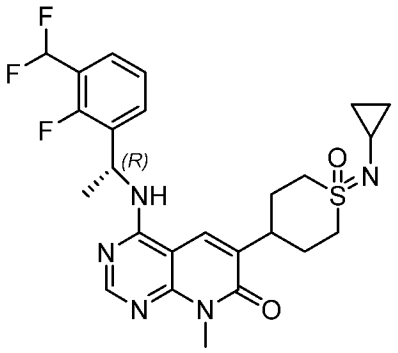
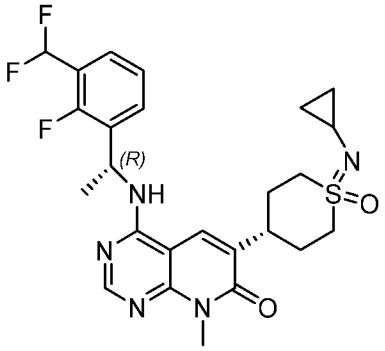
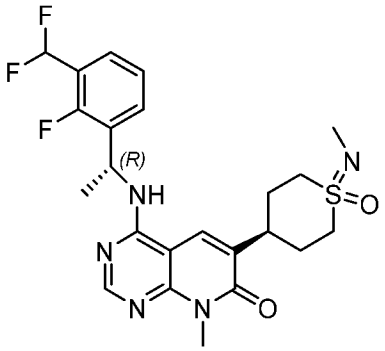
[00794] **Этап 7.**

[00795] 4-хлор-8-метил-6-((1*r*,4*r*)-1-(метилимино)-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (337 мг, 0,99 ммоль) суспендировали в ТГФ (5 мл). Добавляли DIPEA (660 мг, 5,11 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре перед тем как (*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин (322 мг, 1,70 ммоль) был добавлен. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры и разбавления ДХМ органическую фазу промывали насыщ. водным NH_4Cl и солевым раствором Добавляли метоксид натрия (362 мг, 6,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После добавления насыщ. водного раствора NH_4Cl, смесь экстрагировали ДХМ и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-((1*R*,4*r*)-1-(циклопропилимино)-4-метокси-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (47,3 мг, выход 12 %, стереохимия сульфоксимина выбрана произвольно). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{23}H_{27}F_3N_5O_2S$: 494,2; полученное 494,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,52 (т, 1H), 7,23 (т, 1H), 6,94 (т, 1H), 6,30 (д, 1H), 5,81 (р, 1H), 3,75 (с, 3H),3,50 - 3,32 (м, 5H), 2,90 (с, 3H), 2,50 (к, 2H), 2,32 (д, 2H), 1,74 (д, 3H).

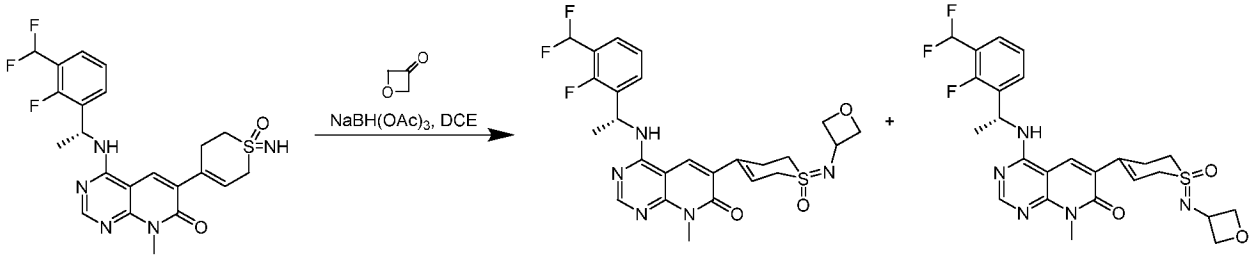
[00796] Следующие примеры с 64-1 по 64-3, показанные в Таблице 20, были синтезированы аналогично Примеру 64.

Таблица 20. Пример 64-1 – 64-3

Пример №	Структура	Определенная масса

64-1		520,2
64-2		520,2
64-3		494,2

[00797] Примеры 65 и 66: Синтез 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-((*S*)-1-(оксетан-3-илимино)-1 -оксидо-1,2,3,6-тетрагидро-1l6-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она и 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-((*S*)-1-(оксетан-3-илимино)-1-оксидо-1,2,3,6-тетрагидро-1l6-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она



[00798] Этап 1.

[00799] К раствору 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(1-имино-1-оксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (200 мг, 419 мкмоль) и оксетан-3-она (60

мг, 838 моль) в ДХЭ (4 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (266 мг, 1,26 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем разбавляли H_2O и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-((*S*)-1- (оксетан-3-илимино)-1-оксидо-1,2,3,6-тетрагидро-1l6-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (17 мг, выход 34%, стереохимия сульфоксимина определена произвольно) и 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-((*R*)-1-(оксетан-3-илимино)-1-оксидо-1,2,3,6-тетрагидро-1l6-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (11 мг, выход 22 %, стереохимия сульфоксимина выбрана произвольно).

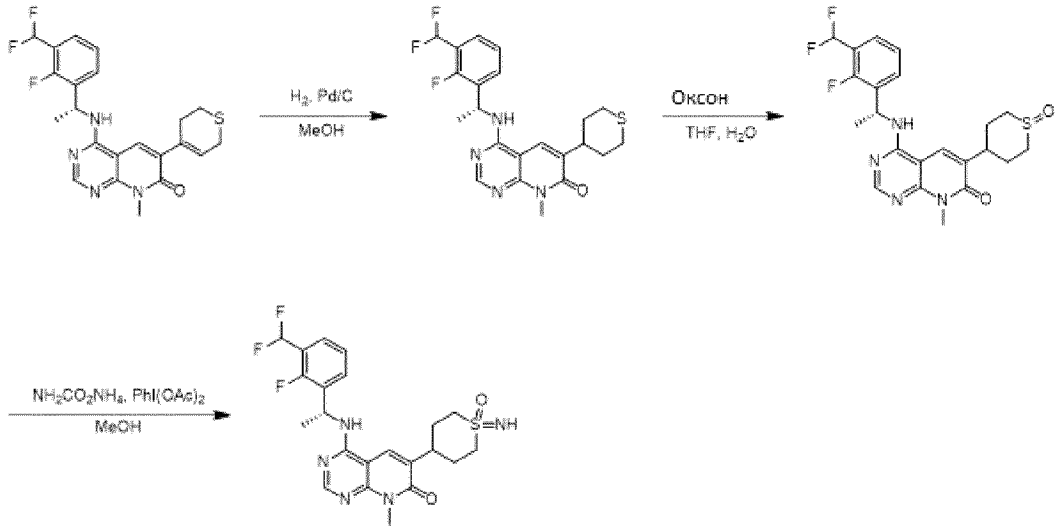
[00800] 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-((*S*)-1-(оксетан-3-илимино)-1-оксидо-1,2,3,6-тетрагидро-1l6-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он:

[00801] ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{25}H_{27}F_3N_5O_3S$: 534,2; полученное 534,1; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ м. д. 8,28 (с, 1 H) 7,95 (с, 1 H) 7,60 (т, *J* = 7,2 Гц, 1 H) 7,49 (т, *J* = 7,0 Гц, 1 H) 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 1 H) 7,01 (т, *J* = 54,6 Гц, 1 H) 6,85 (д, *J* = 7,4 Гц, 1 H) 6,14 - 6,11 (м, 1 H) 5,75 - 5,66 (м, 1 H) 4,76 - 4,72 (м, 2 H) 4,69 - 4,62 (м, 1 H) 4,49 - 4,45 (м, 2 H) 3,87 - 3,49 (м, 2 H) 3,61 (с, 3 H) 3,24 (т, *J* = 6,2 Гц, 2 H) 3,12 - 2,98 (м, 2 H) 1,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 3 H).

[00802] 4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метил-6-((*S*)-1-(оксетан-3-илимино)-1-оксидо-1,2,3,6-тетрагидро-1l6-тиопиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он:

[00803] ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{25}H_{27}F_3N_5O_3S$: 534,2; полученное 534,1; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ м. д. 8,28 (с, 1 H) 7,95 (с, 1 H) 7,60 (т, *J* = 7,2 Гц, 1 H) 7,49 (т, *J* = 7,0 Гц, 1 H) 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 1 H) 7,01 (т, *J* = 54,8 Гц, 1 H) 6,85 (д, *J* = 6,8 Гц, 1 H) 6,14 - 6,11 (м, 1 H) 5,75 - 5,66 (м, 1 H) 4,76 - 4,72 (м, 2 H) 4,68 - 4,62 (м, 1 H) 4,49 - 4,45 (м, 2 H) 3,87 - 3,74 (м, 2 H) 3,61 (с, 3 H) 3,26 - 3,22 (м, 2 H) 3,06 - 3,03 (м, 2 H) 1,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 3 H).

[00804] Пример 67: Синтез 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(1-имино-1-оксотиан-4-ил)-8-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она



[00805] Этап 1.

[00806] К раствору 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-6-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1 г, 2,24 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (1 г, 10 мас.%) в атмосфере Ar. Смесь дегазировали под вакуумом и продували H_2 3 раза. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунтов на кв. дюйм) при 80 °C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-6-тетрагидротиопиран-4-илпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (550 мг, выход 55%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,28 (с, 1 H) 8,17 (с, 1 H) 7,56 (т, *J* = 7,4 Гц, 1 H) 7,47 (т, *J* = 6,8 Гц, 1 H) 7,22 (т, *J* = 7,8 Гц, 1 H) 7,00 (т, *J* = 55,0 Гц, 1 H) 5,77 (к, *J* = 7,0 Гц, 1 H) 3,69 (с, 3 H) 3,00 - 2,86 (м, 3 H) 2,70 - 2,66 (м, 2 H) 2,20 - 2,16 (м, 2 H) 1,90 - 1,79 (м, 2 H) 1,66 (д, *J* = 7,2 Гц, 3 H).

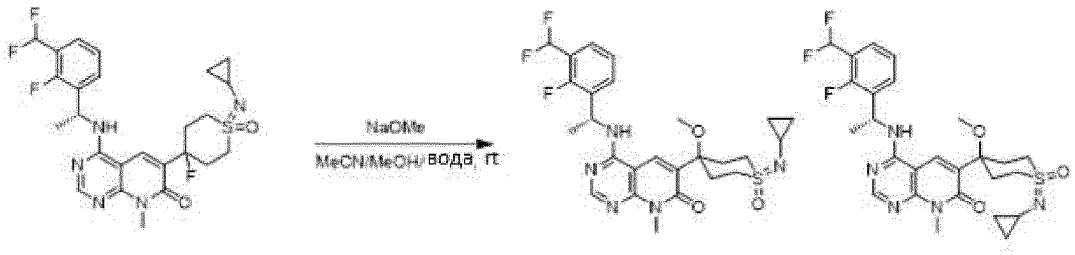
[00807] Этап 2.

[00808] К раствору 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-6-тетрагидротиопиран-4-илпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (250 мг, 557 мкмоль) в ТГФ (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли Оксон (175 мг, 284 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего добавляли водный раствор $Na_2S_2O_3$ (10 мл). После экстракции EtOAc объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-6-(1-оксотиан-4- ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (200 мг, выход 75%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,29 (с, 1 H) 8,24 (с, 1 H) 7,57 (т, *J* = 7,2 Гц, 1 H) 7,47 (т, *J* = 7,0 Гц, 1 H) 7,00 (т, *J* = 55,0 Гц, 1 H) 5,78 (к, *J* = 7,0 Гц, 1 H) 3,69 (с, 3 H) 3,22 - 3,14 (м, 3 H) 2,96 - 2,88 (м, 2 H) 2,48- 2,35 (м, 2 H) 1,99 - 1,95 (м, 2 H) 1,66 (д, *J* = 7,2 Гц, 3 H).

[00809] Этап 3.

[00810] К раствору 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино]-8-метил-6-(1-оксотиан-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (320 мг, 689 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли (диацетоксииод)бензол (665 мг, 2,07 ммоль) и аммиак карбаминовую кислоту (215 мг, 2,76 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фтор- фенил]этил]амино]-6-(1-имино-1-оксотиан-4-ил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (206 мг, выход 62%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{22}H_{25}F_3N_5O_2S$: 480,2; полученное 480,1; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,30 (с, 1 H) 8,28 (с, 1 H) 7,57 (т, *J* = 7,4 Гц, 1 H) 7,48 (т, *J* = 7,0 Гц, 1 H) 7,23 (т, *J* = 7,8 Гц, 1 H) 7,01 (т, *J* = 54,8 Гц, 1 H) 5,77 (к, *J* = 7,0 Гц, 1 H) 3,71 (с, 3 H) 3,38 - 3,33 (м, 2 H) 3,27 - 3,23 (м, 3 H) 2,35 - 2,25 (м, 4 H) 1,66 (д, *J* = 7,2 Гц, 3 H).

[00811] Примеры 68 и 69: Синтез 6-((1*R*,4*r*)-1-(циклопропилимино)-4-метокси-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она и 6-((1*S*,4*s*)-1-(циклопропилимино)-4-метокси-1 -оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин- 7(8H)-она



[00812] Этап 1.

[00813] К раствору 6-[1-(циклопропилимино)-4-фтор-1-оксо-1λ⁶-тиан-4-ил]-4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7- он (400 мг, 0,74 ммоль) в смеси ACN (50 мл), MeOH (30 мл) и воды добавляли (10 мл) метоксида натрия (362 мг, 6,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем гасили насыщ. водным NH_4Cl. После экстракции ДХМ объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-((1*R*,4r)-1-(циклопропилимино)-4-метокси-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (47,3 мг, выход = 12%, стереохимия сульфоксимина определена произвольно) и 6-((1S,4s)-1-(циклопропилимино)-4-метокси-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (60,2 мг, выход=15%, стереохимия сульфоксимина определена произвольно).

[00814] 6-((1*R*,4r)-1-(циклопропилимино)-4-метокси-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он: ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{26}H_{30}F_3N_5O_3S$: 550,2; полученное 550,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 3,8 Гц, 2H), 7,66 – 7,57 (м, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,30 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 54,4 Гц, 1H), 5,80 – 5,69 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,30 – 3,11 (м, 7H), 2,82 – 2,67 (м, 2H), 2,43 – 2,22 (м, 3H), 1,59 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 0,55 – 0,32 (м, 4H).

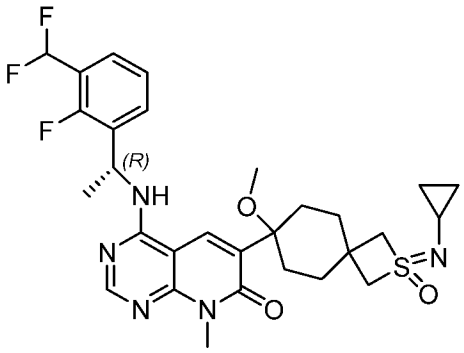
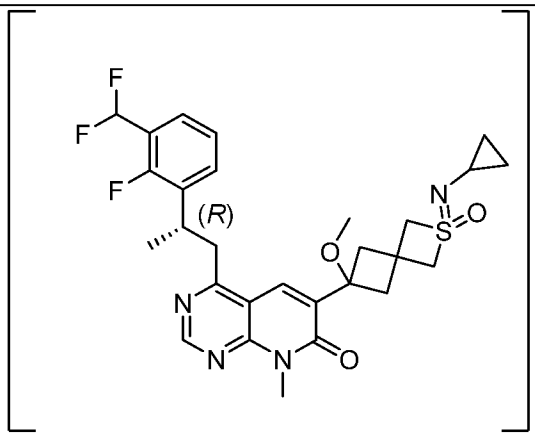
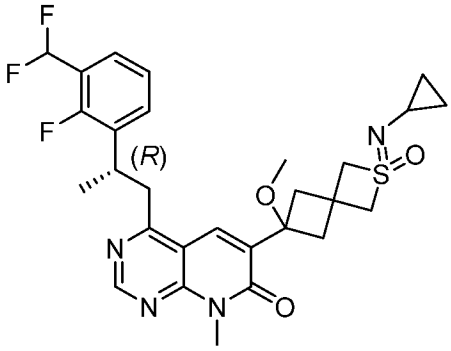
[00815] 6-((1S,4s)-1-(циклопропилимино)-4-метокси-1-оксидогексагидро-1l6-тиопиран-4-ил)-4-(((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2 -фторфенил)этил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он:

[00816] ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{26}H_{30}F_3N_5O_3S$: 550,2; полученное 550,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,41 – 8,31 (м, 2H), 7,63 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,30 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 54,4 Гц, 1H), 5,80 – 5,71 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,24 – 3,09 (м, 7H), 2,86 – 2,75 (м, 2H), 2,60 – 2,54 (м, 1H), 2,45 – 2,36 (м, 2H), 1,59 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 0,54 – 0,29 (м, 4H).

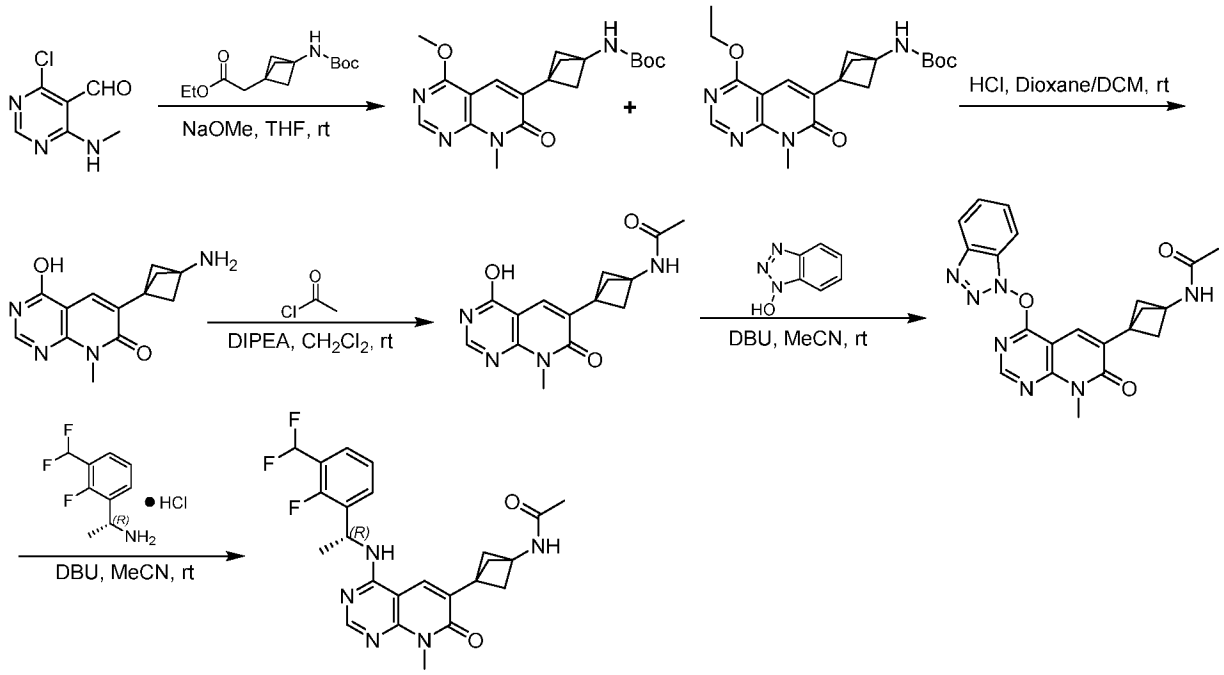
[00817] Следующие примеры с 68-1 по 68-3, показанные в Таблице 21, были синтезированы аналогично Примеру 68 и 69.

Таблица 21. Пример 68-1 – 68-3

Пример №	Структура	Определенная масса

68-1		590,19
68-2		561,9
68-3		561,9

[00818] Пример 70: Синтез N-[3-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2, 3-d]пиримидин-6-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамида



[00819] **Этап 1.**

[00820] К раствору 4-хлор-6-(метиламино)пиримидин-5-карбальдегида (1,40 г, 8,17 ммоль) в ТГФ (55 мл), добавляли этил 2-(3-{[(*трет*-бутокси)карбонил]амино}бицикло [1.1.1]пентан-1-ил)ацетат (2,20 г, 8,17 ммоль, 1,0 экв.) и метоксид натрия (880 мг, 16,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 час часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме и остаток распределяли между водой и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc и ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением смеси *трет*-бутил-N-(3-{4-этокси-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d] пиримидин-6-ил}бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата и *трет*-бутил N-(3-{4-метокси-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3 -d]пиримидин-6-ил}бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (вместе 2,55 г, неочищенный). UPLC (ИЭР) для продукта 1: m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{20}H_{26}N_4O_4$: 387,2; найдено 387,3; UPLC (ИЭР) для продукта 2: m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{19}H_{24}N_4O_4$: 373,2; полученное 373,3.

[00821] **Этап 2.**

[00822] К смеси *трет*-бутил N-(3-{4-метокси-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил}бицикло[1.1.1]пентана -1-ил)карбамата и *трет*-бутил N-(3-{4-этокси-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил}бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (1,20 г, неочищенный) в безводном ДХМ (66 мл), по каплям добавляли HCl (4,0 M в диоксане, 8,05 мл, 32,2 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида 6-{3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-гидрокси-8-метил-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (800 мг, неочищенный). UPLC (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{13}H_{14}N_4O_2$: 258,1; полученное 259,3.

[00823] **Этап 3.**

[00824] К суспензии гидрохлорида 6-{3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-гидрокси-8-метил-7H,8H-

пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (850 мг, неочищенный) в безводном ДХМ (21,0 мл), добавляли DIPEA (1,51 мл, 8,65 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли ацетилхлорид (226 мкл, 3,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Затем смесь обрабатывали насыщ. водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением N-(3-{4-гидрокси-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил}бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид (335 мг, выход 29% за 3 стадии). UPLC(ИЭР) m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{15}H_{16}N_4O_3$: 301,1; полученное 301,3.

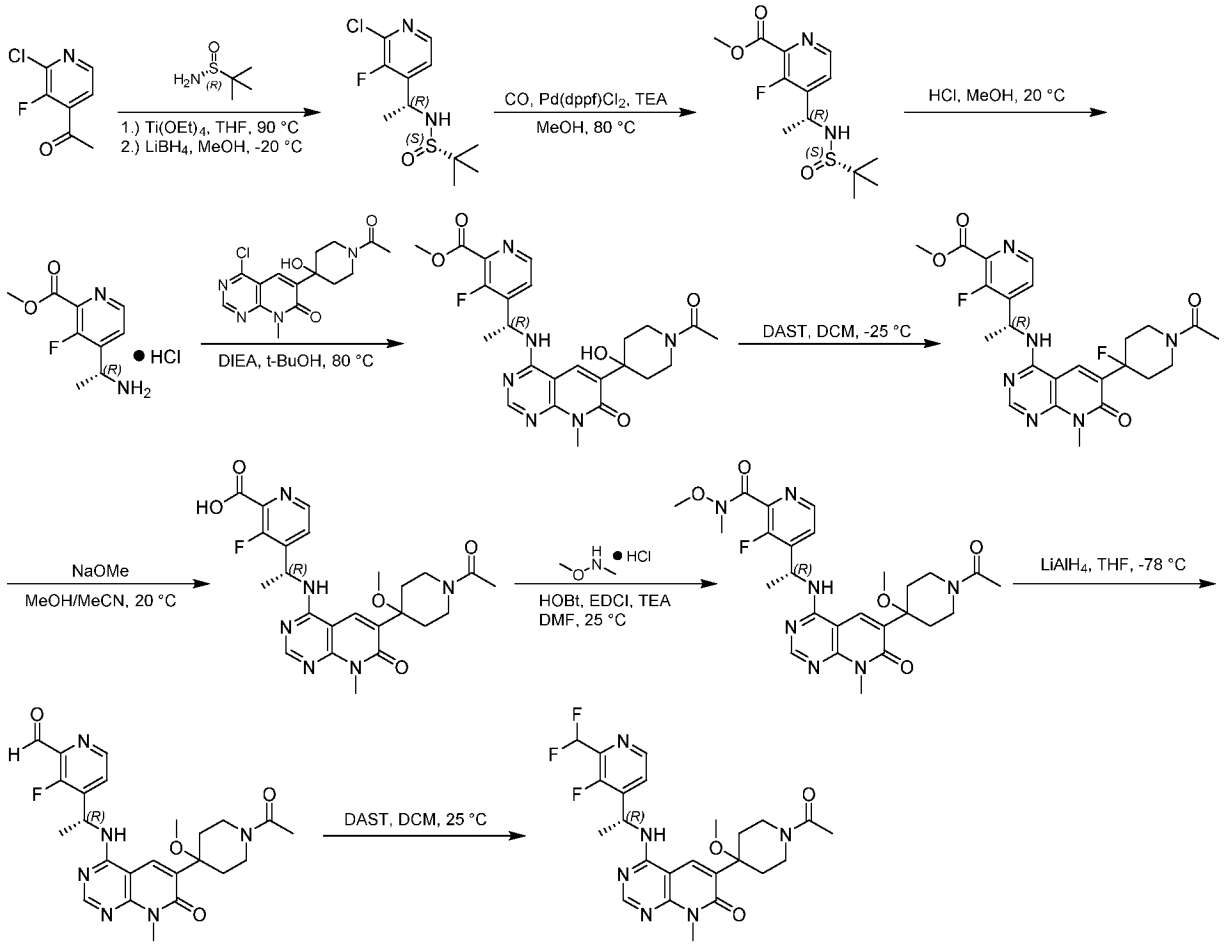
[00825] Этап 4.

[00826] К раствору N-(3-{4-гидрокси-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил}бицикло[1.1.1]пентан-1- ил)ацетамида (390 мг, 1,3 ммоль) и BOP (740 мг, 1,69 ммоль) в ацетонитриле (39,0 мл) добавляли DBU (291 мкл, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре Затем смесь упаривали при пониженном давлении, и неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией с получением N-{3-[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-илокси)-8-метил-7 -оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамида (360 мг, выход 66%). UPLC (ИЭР) m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{21}H_{19}N_7O_3$: 418,2; полученное 418,5.

[00827] Этап 5.

[00828] К раствору гидрохлорида (1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этан-1-амина (290 мг, 1,29 ммоль) и DBU (387 мкл, 2,59 ммоль) в безводном ацетонитриле (36,0 мл) добавляли N-{3-[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-илокси)-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (360 мг, 860 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 Час часов при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении, затем остаток суспендировали в воде и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщн. водн. раствором $NaHCO_3$, раствором $NaHSO_4$, солевым раствором, затем сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 73 мг (выход=18%) N-[3-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино }-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамида (60 мг, выход 15%). UPLC (ИЭР) m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$: 472,2; полученное 472,7; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,48 (с, 1H), 8,40–8,28 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,62 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,32 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 55,0 Гц, 1H), 5,79–5,65 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,33 (д, *J* = 1,8 Гц, 6H), 1,80 (с, 3H), 1,59 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[00829] Пример 71: Синтез N-[3-(4-{[(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]амино}-8-метил-7-оксо-7H,8H-пиридо[2, 3-d]пиримидин-6-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамида



[00830] **Этап 1.**

[00831] К раствору 1-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)этанона (20,0 г, 115 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (27,9 г, 230 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (95,6 мл, 461 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 8 часов. После охлаждения смеси до –20 °C добавляли $LiBH_4$ (2,76 г, 127 ммоль) и MeOH (4,66 мл, 115 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при –20 °C в течение 30 мин. Реакцию гасили H_2O, затем экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-[(1*R*)-1-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (10 г, выход 31%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M +H] рассчитанное для $C_{11}H_{17}ClFN_2OS$: 279,1; полученное 278,9.

[00832] **Этап 2.**

[00833] К раствору N-[(1*R*)-1-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (10,0 г, 35,9 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли TEA (15,0 мл, 108 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (2,93 г, 3,59 ммоль). Смесь дегазировали и продували CO, после чего перемешивали при 80 °C в течение 2 ч в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Затем остаток очищали колоночной хроматографией с получением метил 4-[(1*R*)-1-(1,1-диметилэтилсульфиниламино)этил]-3-фторпиридин-2-карбоксилата (9,0 г, выход 83%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{13}H_{20}FN_2O_3S$: 303,1; полученное 302,9.

[00834] **Этап 3.**

[00835] К раствору метил 4-[(1*R*)-1-(1,1-диметилэтилсульфиниламино)этил]-3-фторпиридин-2-

карбоксилата (5,00 г, 16,5 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли раствор HCl (4 M в MeOH, 12,40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Смесь упавривали при пониженном давлении с получением метил 4-[(1*R*)-1-аминоэтил]-3-фторпиридин-2-карбоксилата (3,0 г, сырой). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_9H_{12}FN_2O_2$: 199,1; полученное 198,9.

[00836] **Этап 4.**

[00837] К раствору 6-(1-ацетил-4-гидрокси-4-пиперидил)-4-хлор-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (2,00 г, 5,94 ммоль) в *t*-BuOH (20 мл), добавляли DIEA (4,14 мл, 23,8 ммоль) и метил-4-[(1R)-1-аминоэтил]-3-фторпиридин-2-карбоксилат (1,41 г, 7,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили H_2O и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты обрабатывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением метил 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-гидрокси-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3 -d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-3-фторпиридин-2-карбоксилата (2,0 г, выход 68%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{27}FN_6O_5$: 499,2; полученное 499,2.

[00838] **Этап 5.**

[00839] К раствору метил 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-гидрокси-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин- К 4-ил]амино]этил]-3-фторпиридин-2-карбоксилата (1,00 г, 2,01 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DAST (530 мкл, 4,01 ммоль) при –25 °C. Реакционную смесь перемешивали при –25 °C в течение 2 часов. Затем смесь обрабатывали TEA до pH=8, разбавляли H_2O и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением метил 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-фтор-4-пиперидил) -8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-3-фторпиридин-2-карбоксилата (1,2 г, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{27}F_2N_6O_4$: 501,2; полученное 501,1.

[00840] **Этап 6.**

[00841] К раствору метил 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-фтор-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин- 4-ил]амино]этил]-3-фторпиридин-2-карбоксилата (1,00 г, 2,00 ммоль) в MeCN (10 мл) и MeOH (6 мл) добавляли NaOMe (324 мг, 5,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. Затем смесь гасили H_2O и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты обрабатывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-метокси-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3 -d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-3-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (250 мг, выход 25%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{28}FN_6O_5$: 499,2; полученное 499,1.

[00842] **Этап 7.**

[00843] К раствору 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-метокси-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4 -ил]амино]этил]-3-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 502 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли гидрохлорид N-метоксиметанамина (53,8 мг, 552 мкмоль), HOBt (81,3 мг, 602 мкмоль), TEA (209 мкл, 1,50 ммоль) и EDCI (115 мг, 602 мкмоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Смесь разбавляли H_2O и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты

обрабатывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-метокси-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3 -d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-3-фтор-N-метокси-N-метилпиридин-2-карбоксамида (150 мг, выход 55%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M + H] рассчитанное для $C_{26}H_{33}FN_7O_5$: 542,2; полученное 542,2.

[00844] Этап 8.

[00845] К раствору 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-метокси-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4 -ил]амино]этил]-3-фтор-N-метокси-N-метилпиридин-2-карбоксамида (50,0 мг, 92,3 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли $LiAlH_4$ (2,5 М в ТГФ, 18,46 мкл) при –78 °С. Смесь перемешивали при –78 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты обрабатывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением 4-[(1*R)*-1-[[6-(1-ацетил-4-метокси-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3 -d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-3-фторпиридин-2-карбальдегида (60 мг, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{28}FN_6O_4$: 483,2; полученное 483,1.

[00846] Этап 9.

[00847] К раствору 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-ацетил-4-метокси-4-пиперидил)-8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-4 -ил]амино]этил]-3-фторпиридин-2-карбальдегида (30,0 мг, 62,2 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли DAST (16,4 мкл, 124 мкмоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакцию гасили добавлением ТЕА, затем разбавляли H_2O и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты обрабатывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(1-ацетил-4-метокси-4-пиперидил)-4-[[(1*R*)-1-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-пиридил]этил]амино]-8-метилпиридо-[2,3-d]пиримидин-7-она (6,0 мг, выход 19%). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H], рассчитанное для $C_{24}H_{28}F_3N_6O_3$: 505,2; полученное 505,2; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,64 (шир. д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,45 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,33 (с, 2H), 7,64 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,17 (д, *J* = 52,8 Гц, 1H), 5,69 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,38–4,28 (м, 1H), 3,77–3,67 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,42–3,33 (м, 1H), 3,13 (д, *J* = 3,8 Гц, 3H), 2,90–2,70 (м, 1H), 2,31–1,97 (м, 7H), 1,61 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Биологические примеры

Анализ активности: Измерение аффинности связывания соединений по изобретению с SOS1 с помощью поверхностного плазмонного резонанса (ППР)

[00848] Целью анализа ППР было измерение прямого связывания соединений с каталитическим доменом SOS1 (остатки 564–1049), иммобилизованном на сенсорном чипе. Данные представлены в виде значений равновесной константы диссоциации (K_d).

[00849] Используя инструмент GE Biacore 8K для ППР, avi-меченный белок каталитического домена SOS1 иммобилизовали до уровня приблизительно 6000 единиц ответа (ЕО) на покрытом стрептавидином сенсорном чипе ППР в аналитическом буфере, содержащем 0,01 М ГЭПЭС, 0,15 М NaCl и 0,05 % об./об.

сурфактанта P20. В аналитическом буфере, содержащем 2 % ДМСО, создавали концентрационные серии исследуемых соединений в диапазоне от 5 мкМ до 4,9 нМ в десяти 2-кратных разведениях. Для каждого исследуемого соединения создавали отдельный 0 мкМ образец для использования во время последующего вычитания двух референсных сигналов. Для каждого исследуемого соединения отдельные образцы разведения серийно проводили через иммобилизованный белок SOS1 при скорости потока 50 мкл/минута, чтобы определить связывание с SOS1. Диссоциацию связанного исследуемого соединения от белка SOS1 определяли незамедлительно путем проведения аналитического буфера через поверхность сенсора и определения снижения сигнала связывания до исходного уровня, наблюдаемого в отсутствие соединения. Это повторяли для всех разведений соединения в каждой серии. Уровень связывания для каждой концентрации исследуемого соединения определяли непосредственно перед концом фазы ассоциации, а вторичный построенный график отображает уровень связывания в зависимости от концентрации исследуемого соединения для каждой серии разведения соединения. Эти данные аппроксимировали моделью, описывающей обратимое равновесное 1:1 связывание между исследуемым соединением и SOS1, что дает оценочное значение K_d для взаимодействия.

[00850] Результаты для SOS1, полученные с помощью поверхностного плазмонного резонанса (ППР), приведены в таблице 22 ниже:

Таблица 22.

Пример №	**Равновесная Kd для ППР SOS1 (мкМ)**	**Пример №**	**Равновесная Kd для ППР SOS1 (мкМ)**
Пример 1.	0,0062	**Пример 32-19.**	0,00692
Пример 1-1.	0,0591	**Пример 32-20.**	
Пример 1-2.	0,0134	**Пример 32-21.**	
Пример 1-3.	0,00786	**Пример 32-22.**	
Пример 1-4.		**Пример 32-23.**	
Пример 1-5.	0,0163	**Пример 32-24.**	
Пример 1-6.	0,0182	**Пример 32-25.**	
Пример 1-7.	0,353	**Пример 32-26.**	
Пример 1-8.	0,0200	**Пример 32-27.**	
Пример 1-9.	0,074	**Пример 32-28.**	
Пример 1-10.	0,0232	**Пример 32-29.**	
Пример 1-11.	0,0546	**Пример 32-30.**	
Пример 1-12.	0,0368	**Пример 32-31.**	
Пример 1-13.	0,0138	**Пример 32-32.**	
Пример 1-14.	0,019	**Пример 32-33.**	
Пример 1-15.	0,00629	**Пример 32-34.**	
Пример 1-16.	0,0282	**Пример 32-35.**	
Пример 1-17.	0,0213	**Пример 32-36.**	
Пример 1-18.	0,022	**Пример 32-37.**	
Пример 1-19.	0,144	**Пример 32-38.**	
Пример 1-20.	0,0559	**Пример 32-39.**	

Пример 1-21.	0,137	**Пример 32-40.**	
Пример 1-22.	0,0151	**Пример 32-41.**	
Пример 1-23.	0,122	**Пример 32-42.**	
Пример 1-24.	0,0749	**Пример 32-43.**	
Пример 1-25.	0,101	**Пример 32-44.**	
Пример 1-26.	0,0610	**Пример 32-45.**	
Пример 1-27.	0,0486	**Пример 32-46.**	
Пример 1-28.		**Пример 32-47.**	
Пример 1-29.	0,157	**Пример 32-48.**	
Пример 1-30.	0,0201	**Пример 32-49.**	
Пример 1-31.	0,0982	**Пример 32-50.**	
Пример 1-32.		**Пример 32-51.**	
Пример 1-33.		**Пример 32-52.**	
Пример 2.	0,00736	**Пример 32-53.**	
Пример 2-1.		**Пример 32-54.**	
Пример 2-2.		**Пример 32-55.**	
Пример 2-3.	0,0890	**Пример 32-56.**	
Пример 2-4.	0,153	**Пример 32-57.**	
Пример 2-5.	0,097	**Пример 32-58.**	
Пример 3.	0,0218	**Пример 32-59.**	
Пример 4.	0,00797	**Пример 32-60.**	
Пример 5.		**Пример 32-61.**	
Пример 6.	0,0173	**Пример 32-62.**	
Пример 7.	0,117	**Пример 32-63.**	
Пример 8.		**Пример 32-64.**	
Пример 8-1.	0,0242	**Пример 32-65.**	
Пример 8-2.	0,0644	**Пример 32-66.**	
Пример 8-3.	0,0309	**Пример 32-67.**	
Пример 8-4.	0,0294	**Пример 32-68.**	
Пример 8-5.	0,0376	**Пример 32-69.**	
Пример 8-6.		**Пример 32-70.**	
Пример 8-7.		**Пример 32-71.**	
Пример 8-8.	0,0620	**Пример 32-72.**	
Пример 8-9.	0,120	**Пример 32-73.**	
Пример 8-10.		**Пример 32-74.**	
Пример 8-11.		**Пример 32-75.**	
Пример 8-12.	0,0834	**Пример 32-76.**	
Пример 8-13.	0,156	**Пример 32-77.**	
Пример 8-14.	0,200	**Пример 32-78.**	
Пример 8-15.	0,0904	**Пример 32-79.**	

Пример 8-16.	0,136	**Пример 32-80.**	
Пример 8-17.	0,796	**Пример 32-81.**	
Пример 9.	0,000366	**Пример 32-82.**	
Пример 10.		**Пример 32-83.**	
Пример 11.		**Пример 32-84.**	
Пример 11-1.	0,0813	**Пример 32-85.**	
Пример 11-2.		**Пример 32-86.**	
Пример 11-3.		**Пример 32-87.**	
Пример 11-4.		**Пример 32-88.**	
Пример 12.	0,00794	**Пример 32-89.**	
Пример 13.	0,0283	**Пример 32-90.**	
Пример 14.		**Пример 32-91.**	
Пример 15.	0,168	**Пример 32-92.**	
Пример 16.		**Пример 32-93.**	
Пример 17.		**Пример 32-94.**	
Пример 18.	0,016	**Пример 32-95.**	
Пример 19.	0,0324	**Пример 32-96.**	
Пример 20.		**Пример 32-97.**	
Пример 20-1.		**Пример 32-98.**	
Пример 20-2.		**Пример 32-99.**	
Пример 20-3.		**Пример 32-100.**	
Пример 20-4.		**Пример 32-101.**	
Пример 21.	0,0327	**Пример 32-102.**	
Пример 21-1.	1,16	**Пример 32-103.**	
Пример 21-2.	0,0854	**Пример 32-104.**	
Пример 21-3.	0,330	**Пример 32-105.**	
Пример 21-4.	0,272	**Пример 32-106.**	
Пример 21-5.	0,115	**Пример 32-107.**	
Пример 21-6.	0,118	**Пример 32-108.**	
Пример 21-7.	0,0925	**Пример 32-109.**	
Пример 21-8.	0,336	**Пример 32-110.**	
Пример 21-9.	0,338	**Пример 32-111.**	
Пример 21-10.	0,849	**Пример 32-112.**	
Пример 21-11.	0,234	**Пример 32-113.**	
Пример 21-12.	0,216	**Пример 32-114.**	
Пример 21-13.		**Пример 32-115.**	
Пример 21-14.		**Пример 33.**	0,0334
Пример 21-15.		**Пример 33-1.**	0,486
Пример 22.	0,0342	**Пример 33-2.**	
Пример 23.	0,0198	**Пример 33-3.**	

Пример 23-1.	0,0862	**Пример 33-4.**	
Пример 24.		**Пример 33-5.**	
Пример 25.	0,0194	**Пример 33-6.**	
Пример 26.	0,115	**Пример 33-7.**	
Пример 26-1.	0,285	**Пример 33-8.**	
Пример 26-2.	0,118	**Пример 33-9.**	
Пример 26-3.	0,404	**Пример 33-10.**	
Пример 26-4.	0,0732	**Пример 33-11.**	
Пример 26-5.		**Пример 33-12.**	
Пример 26-6.		**Пример 33-13.**	
Пример 26-7.	0,0775	**Пример 33-14.**	
Пример 26-8.		**Пример 33-15.**	
Пример 26-9.	0,178	**Пример 33-16.**	
Пример 26-10.		**Пример 33-17.**	
Пример 26-11.	0,0978	**Пример 33-18.**	
Пример 26-12.	0,158	**Пример 33-19.**	
Пример 26-13.		**Пример 33-20.**	
Пример 26-14.		**Пример 33-21.**	
Пример 26-15.		**Пример 33-22.**	
Пример 26-16.		**Пример 33-23.**	
Пример 26-17.		**Пример 33-24.**	
Пример 26-18.	0,150	**Пример 33-25.**	
Пример 26-19.	0,148	**Пример 33-26.**	
Пример 26-20.	1,465	**Пример 33-27.**	
Пример 26-21.	0,114	**Пример 33-28.**	
Пример 26-22.	0,474	**Пример 33-29.**	
Пример 26-23.		**Пример 33-30.**	
Пример 26-24.	0,160	**Пример 33-31.**	
Пример 26-25.	0,350	**Пример 33-32.**	
Пример 26-26.	0,269	**Пример 33-33.**	
Пример 26-27.		**Пример 33-34.**	
Пример 26-28.		**Пример 33-35.**	
Пример 26-29.	0,136	**Пример 33-36.**	
Пример 26-30.	0,26	**Пример 33-37.**	
Пример 26-31.	0,322	**Пример 34.**	0,0729
Пример 26-32.		**Пример 35.**	
Пример 26-33.		**Пример 36.**	
Пример 26-34.		**Пример 36-1.**	
Пример 26-35.		**Пример 36-2.**	
Пример 26-36.		**Пример 36-3.**	

Пример 26-37.		**Пример 36-4.**	
Пример 26-38.	0,235	**Пример 36-5.**	
Пример 26-39.		**Пример 36-6.**	
Пример 26-40.		**Пример 36-7.**	
Пример 26-41.	0,420	**Пример 36-8.**	
Пример 26-42.		**Пример 36-9.**	
Пример 26-43.	0,0536	**Пример 36-10.**	
Пример 26-44.		**Пример 36-11.**	
Пример 26-45.		**Пример 36-12.**	
Пример 26-46.		**Пример 36-13.**	
Пример 26-47.	0,136	**Пример 36-14.**	
Пример 26-48.		**Пример 36-15.**	
Пример 26-49.	0,311	**Пример 36-16.**	
Пример 26-50.		**Пример 37.**	
Пример 26-51.		**Пример 38.**	
Пример 26-52.		**Пример 39.**	
Пример 27.	0,550	**Пример 40.**	
Пример 28.	0,0451	**Пример 41.**	
Пример 28-1.	0,0704	**Пример 41-1.**	
Пример 28-2.	0,14	**Пример 42.**	
Пример 28-3.	0,128	**Пример 43.**	
Пример 28-4.		**Пример 44.**	
Пример 28-5.	0,118	**Пример 45.**	
Пример 28-6.	0,021	**Пример 46.**	
Пример 28-7.		**Пример 47.**	
Пример 28-8.		**Пример 48.**	
Пример 28-9.		**Пример 49.**	
Пример 29.	0,0360	**Пример 50.**	
Пример 29-1.		**Пример 51.**	
Пример 29-2.		**Пример 51-1.**	
Пример 29-3.	0,0416	**Пример 51-2.**	
Пример 29-4.	0,0522	**Пример 51-3.**	
Пример 29-5.	0,0374	**Пример 51-4.**	
Пример 29-6.		**Пример 51-5.**	
Пример 29-7.		**Пример 51-6.**	
Пример 29-8.		**Пример 52.**	
Пример 29-9.		**Пример 53.**	
Пример 29-10.		**Пример 54.**	
Пример 29-11.		**Пример 54-1.**	
Пример 29-12.		**Пример 54-2.**	

Пример 29-13.		**Пример 54-3.**	
Пример 29-14.		**Пример 54-4.**	
Пример 29-15.		**Пример 55.**	
Пример 30.		**Пример 56.**	
Пример 31.	0,0428	**Пример 56-1.**	
Пример 31-1.	0,0164	**Пример 56-2.**	
Пример 31-2.		**Пример 56-3.**	
Пример 31-3.		**Пример 56-4.**	
Пример 31-4.		**Пример 56-5.**	
Пример 31-5.		**Пример 57.**	0,00919
Пример 31-6.		**Пример 58.**	
Пример 31-7.		**Пример 58-1.**	
Пример 31-8.		**Пример 58-2.**	
Пример 31-9.		**Пример 58-3.**	
Пример 31-10.		**Пример 58-4.**	
Пример 31-11.		**Пример 59.**	
Пример 32.	0,0396	**Пример 60.**	
Пример 32-1.		**Пример 61.**	
Пример 32-2.		**Пример 62.**	
Пример 32-3.		**Пример 63.**	
Пример 32-4.		**Пример 64.**	
Пример 32-5.		**Пример 64-1.**	
Пример 32-6.		**Пример 64-2.**	
Пример 32-7.		**Пример 64-3.**	
Пример 32-8.		**Пример 65.**	
Пример 32-9.		**Пример 66.**	
Пример 32-10.		**Пример 67.**	
Пример 32-11.		**Пример 68.**	
Пример 32-12.		**Пример 68-1.**	
Пример 32-13.		**Пример 68-2.**	
Пример 32-14.		**Пример 68-3.**	
Пример 32-15.		**Пример 69.**	
Пример 32-16.		**Пример 70.**	
Пример 32-17.		**Пример 71.**	
Пример 32-18.			

Пусто = не определено

Анализ активности: pERK

[00851] Целью этого анализа является определение способности исследуемых соединений ингибировать функцию SOS1 в клетках. SOS1 активирует белки RAS путем катализа преобразования RAS·ГДФ в RAS·ГТФ в ответ на активацию рецепторной тирозинкиназы. Активация RAS индуцирует последовательность

клеточных сигнальных событий, которая приводит к повышению фосфорилирования ERK в треоните 202 и тирозине 204 (pERK). Описанная ниже процедура позволяет определять уровень клеточного pERK в ответ на исследуемые соединения в клетках PC-9 (EGFR Ex19Del).

[00852] Клетки PC-9 выращивали и поддерживали, используя среду и процедуры, рекомендованные ATCC. Через одни сутки после добавления соединения клетки высевали в 384-луночные планшеты для клеточного культивирования (40 мкл/лунка) и выращивали в течение ночи в инкубаторе при 37 °C, 5 % CO_2. Исследуемые соединений готовили в 10, 3-кратных разведениях в ДМСО с максимальной концентрацией 10 мМ. В день анализа в каждую лунку клеточного культурального планшета добавляли 40 нл исследуемого соединения, используя жидкостный манипулятор Echo550 (LabCyte). Концентрации исследуемого соединения исследовали в двух повторах с наибольшей исследуемой концентрацией 10 мкМ. После добавления соединения клетки инкубировали в течение 1 часа при 37 °C, 5 % CO_2. После инкубации культуральную среду удаляли и один раз промывали клетки фосфатно-солевым буфером.

[00853] Уровень клеточного pERK определяли, используя аналитический набор AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 (PerkinElmer). Клетки лизировали в 25 мкл лизисного буфера со встряхиванием при 600 об/мин при комнатной температуре в течение 15 минут. Лизат (10 мкл) переносили в 384-луночный Opti-планшет (PerkinElmer) и добавляли 5 мкл акцепторной смеси. Планшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 минуты и инкубировали в темноте в течение 2 часов. После этой инкубации добавляли 5 мкл донорной смеси, планшет герметично закрывали и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 минуты, и инкубировали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Сигнал считывали на планшет-ридере Envision (PerkinElmer), используя стандартные установки AlphaLISA. Анализ исходных данных проводили в Excel (Microsoft) и Prism (GraphPad). Строили график зависимости сигнала от десятичного логарифма концентрации соединений и определяли IC_{50} путем аппроксимации 4-параметрической сигмоидальной моделью ответа на концентрацию.

[00854] Результаты анализа SOS1 pERK IC50 приведены в таблице 23 ниже:

Таблица 23.

Пример №	**SOS1 pERK IC50 (мкМ)**	**Пример №**	**SOS1 pERK IC50 (мкМ)**
Пример 1.	0,0546	**Пример 32-19.**	0,0113
Пример 1-1.	0,14	**Пример 32-20.**	0,143
Пример 1-2.	0,114	**Пример 32-21.**	0,393
Пример 1-3.	0,0503	**Пример 32-22.**	0,18
Пример 1-4.	0,0431	**Пример 32-23.**	0,0527
Пример 1-5.	0,222	**Пример 32-24.**	0,0697
Пример 1-6.	0,18	**Пример 32-25.**	1,44
Пример 1-7.	0,693	**Пример 32-26.**	0,0418
Пример 1-8.	0,169	**Пример 32-27.**	0,0879
Пример 1-9.	0,666	**Пример 32-28.**	0,0921
Пример 1-10.	0,425	**Пример 32-29.**	0,0537
Пример 1-11.	0,077	**Пример 32-30.**	0,236

Пример 1-12.	0,125	**Пример 32-31.**	0,0101
Пример 1-13.	0,195	**Пример 32-32.**	0,00979
Пример 1-14.	0,218	**Пример 32-33.**	0,0859
Пример 1-15.	0,217	**Пример 32-34.**	0,0711
Пример 1-16.	0,119	**Пример 32-35.**	0,244
Пример 1-17.	0,0507	**Пример 32-36.**	0,0931
Пример 1-18.	0,067	**Пример 32-37.**	0,0118
Пример 1-19.	0,091	**Пример 32-38.**	0,172
Пример 1-20.	0,0785	**Пример 32-39.**	0,0542
Пример 1-21.	0,173	**Пример 32-40.**	0,382
Пример 1-22.	0,416	**Пример 32-41.**	0,461
Пример 1-23.	0,0702	**Пример 32-42.**	0,355
Пример 1-24.	0,106	**Пример 32-43.**	0,181
Пример 1-25.	0,0837	**Пример 32-44.**	0,0321
Пример 1-26.	0,26	**Пример 32-45.**	0,249
Пример 1-27.	0,313	**Пример 32-46.**	0,148
Пример 1-28.	0,125	**Пример 32-47.**	0,0776
Пример 1-29.	0,309	**Пример 32-48.**	0,0054
Пример 1-30.	0,143	**Пример 32-49.**	0,102
Пример 1-31.	0,568	**Пример 32-50.**	0,153
Пример 1-32.	0,0931	**Пример 32-51.**	0,00579
Пример 1-33.	0,201	**Пример 32-52.**	0,0181
Пример 2.	0,0598	**Пример 32-53.**	0,199
Пример 2-1.	0,112	**Пример 32-54.**	0,0402
Пример 2-2.	0,427	**Пример 32-55.**	0,0816
Пример 2-3.	0,188	**Пример 32-56.**	0,0937
Пример 2-4.	0,906	**Пример 32-57.**	0,0839
Пример 2-5.	0,824	**Пример 32-58.**	0,0133
Пример 3.	0,0794	**Пример 32-59.**	0,0203
Пример 4.	0,481	**Пример 32-60.**	0,0211
Пример 5.	0,134	**Пример 32-61.**	0,115
Пример 6.	0,188	**Пример 32-62.**	0,0108
Пример 7.	0,0724	**Пример 32-63.**	0,0115
Пример 8.	2,13	**Пример 32-64.**	0,154
Пример 8-1.	0,0684	**Пример 32-65.**	0,0503
Пример 8-2.	0,265	**Пример 32-66.**	0,127
Пример 8-3.	0,145	**Пример 32-67.**	0,128
Пример 8-4.	0,229	**Пример 32-68.**	0,0676
Пример 8-5.	0,0335	**Пример 32-69.**	0,0778
Пример 8-6.	0,0344	**Пример 32-70.**	0,35

Пример 8-7.	0,351	**Пример 32-71.**	0,0418
Пример 8-8.	0,389	**Пример 32-72.**	0,127
Пример 8-9.	0,0868	**Пример 32-73.**	0,0571
Пример 8-10.	0,0615	**Пример 32-74.**	0,201
Пример 8-11.	0,0451	**Пример 32-75.**	0,00971
Пример 8-12.	0,138	**Пример 32-76.**	0,0175
Пример 8-13.	0,364	**Пример 32-77.**	0,0477
Пример 8-14.	0,42	**Пример 32-78.**	0,0493
Пример 8-15.	0,394	**Пример 32-79.**	0,132
Пример 8-16.	0,917	**Пример 32-80.**	0,154
Пример 8-17.	0,542	**Пример 32-81.**	0,0193
Пример 9.		**Пример 32-82.**	0,014
Пример 10.	0,787	**Пример 32-83.**	0,321
Пример 11.	0,292	**Пример 32-84.**	0,173
Пример 11-1.	0,345	**Пример 32-85.**	0,0537
Пример 11-2.	0,216	**Пример 32-86.**	0,0825
Пример 11-3.	0,0807	**Пример 32-87.**	0,0134
Пример 11-4.	0,0322	**Пример 32-88.**	0,0081
Пример 12.	0,101	**Пример 32-89.**	0,0231
Пример 13.	0,321	**Пример 32-90.**	0,0188
Пример 14.		**Пример 32-91.**	0,0177
Пример 15.	0,391	**Пример 32-92.**	0,0171
Пример 16.	0,346	**Пример 32-93.**	0,294
Пример 17.	0,377	**Пример 32-94.**	0,028
Пример 18.	0,19	**Пример 32-95.**	0,798
Пример 19.	0,0492	**Пример 32-96.**	0,256
Пример 20.	3,95	**Пример 32-97.**	0,0275
Пример 20-1.	6,6	**Пример 32-98.**	0,231
Пример 20-2.	2,55	**Пример 32-99.**	0,0169
Пример 20-3.	2,64	**Пример 32-100.**	0,2
Пример 20-4.	0,368	**Пример 32-101.**	0,348
Пример 21.	0,136	**Пример 32-102.**	
Пример 21-1.	1,16	**Пример 32-103.**	
Пример 21-2.	0,247	**Пример 32-104.**	
Пример 21-3.	0,188	**Пример 32-105.**	0,369
Пример 21-4.	0,365	**Пример 32-106.**	0,320
Пример 21-5.	1,2	**Пример 32-107.**	0,320
Пример 21-6.		**Пример 32-108.**	0,261
Пример 21-7.	0,15	**Пример 32-109.**	0,047
Пример 21-8.	0,334	**Пример 32-110.**	0,171

Пример 21-9.	0,335	**Пример 32-111.**	0,189
Пример 21-10.	0,611	**Пример 32-112.**	0,092
Пример 21-11.	0,452	**Пример 32-113.**	0,015
Пример 21-12.	0,588	**Пример 32-114.**	0,434
Пример 21-13.	0,486	**Пример 32-115.**	0,350
Пример 21-14.	0,119	**Пример 33.**	0,145
Пример 21-15.	0,212	**Пример 33-1.**	0,0621
Пример 22.	0,122	**Пример 33-2.**	0,0716
Пример 23.	0,0485	**Пример 33-3.**	0,0348
Пример 23-1.	0,076	**Пример 33-4.**	0,0925
Пример 24.	0,0614	**Пример 33-5.**	0,0412
Пример 25.	0,122	**Пример 33-6.**	0,0397
Пример 26.	0,388	**Пример 33-7.**	0,521
Пример 26-1.	0,994	**Пример 33-8.**	0,0547
Пример 26-2.	0,314	**Пример 33-9.**	0,27
Пример 26-3.	0,659	**Пример 33-10.**	0,335
Пример 26-4.	0,423	**Пример 33-11.**	0,169
Пример 26-5.	0,396	**Пример 33-12.**	0,0407
Пример 26-6.	8,83	**Пример 33-13.**	0,021
Пример 26-7.	0,186	**Пример 33-14.**	0,271
Пример 26-8.	0,252	**Пример 33-15.**	0,113
Пример 26-9.	0,479	**Пример 33-16.**	0,0879
Пример 26-10.	2,09	**Пример 33-17.**	0,285
Пример 26-11.	0,251	**Пример 33-18.**	0,0532
Пример 26-12.	0,861	**Пример 33-19.**	0,182
Пример 26-13.	1,13	**Пример 33-20.**	0,0527
Пример 26-14.	0,122	**Пример 33-21.**	0,0522
Пример 26-15.	0,256	**Пример 33-22.**	1,2
Пример 26-16.	0,729	**Пример 33-23.**	0,0854
Пример 26-17.	0,195	**Пример 33-24.**	0,293
Пример 26-18.	0,589	**Пример 33-25.**	0,0738
Пример 26-19.	0,295	**Пример 33-26.**	
Пример 26-20.	1,75	**Пример 33-27.**	
Пример 26-21.	0,52	**Пример 33-28.**	
Пример 26-22.	2,61	**Пример 33-29.**	
Пример 26-23.	0,275	**Пример 33-30.**	0,263
Пример 26-24.	0,794	**Пример 33-31.**	0,204
Пример 26-25.	0,605	**Пример 33-32.**	0,027
Пример 26-26.	0,228	**Пример 33-33.**	0,182
Пример 26-27.	0,803	**Пример 33-34.**	0,297

Пример 26-28.	0,766	**Пример 33-35.**	0,146
Пример 26-29.	1,45	**Пример 33-36.**	0,053
Пример 26-30.	0,656	**Пример 33-37.**	0,034
Пример 26-31.	2,82	**Пример 34.**	
Пример 26-32.	0,216	**Пример 35.**	0,127
Пример 26-33.	0,152	**Пример 36.**	0,0281
Пример 26-34.	0,122	**Пример 36-1.**	0,0116
Пример 26-35.	0,193	**Пример 36-2.**	0,063
Пример 26-36.		**Пример 36-3.**	0,181
Пример 26-37.	0,747	**Пример 36-4.**	0,091
Пример 26-38.	0,392	**Пример 36-5.**	0,124
Пример 26-39.	> 10.0	**Пример 36-6.**	0,0333
Пример 26-40.	0,453	**Пример 36-7.**	0,772
Пример 26-41.	1,4	**Пример 36-8.**	0,0388
Пример 26-42.	0,194	**Пример 36-9.**	0,0869
Пример 26-43.	0,181	**Пример 36-10.**	0,044
Пример 26-44.	0,401	**Пример 36-11.**	0,268
Пример 26-45.	0,521	**Пример 36-12.**	0,448
Пример 26-46.	0,322	**Пример 36-13.**	0,0812
Пример 26-47.	0,585	**Пример 36-14.**	0,207
Пример 26-48.	0,22	**Пример 36-15.**	0,0589
Пример 26-49.	0,959	**Пример 36-16.**	0,222
Пример 26-50.	0,88	**Пример 37.**	0,0499
Пример 26-51.	0,445	**Пример 38.**	0,137
Пример 26-52.	0,152	**Пример 39.**	1,56
Пример 27.	0,852	**Пример 40.**	1,37
Пример 28.	0,0937	**Пример 41.**	4,48
Пример 28-1.	0,187	**Пример 41-1.**	> 10.0
Пример 28-2.	0,572	**Пример 42.**	0,242
Пример 28-3.	0,111	**Пример 43.**	> 7.29
Пример 28-4.	0,0837	**Пример 44.**	0,179
Пример 28-5.	0,157	**Пример 45.**	0,0291
Пример 28-6.	0,123	**Пример 46.**	0,0433
Пример 28-7.	0,322	**Пример 47.**	0,0547
Пример 28-8.	0,0326	**Пример 48.**	1,52
Пример 28-9.	0,369	**Пример 49.**	0,0755
Пример 29.	0,0346	**Пример 50.**	0,112
Пример 29-1.	0,122	**Пример 51.**	0,0411
Пример 29-2.	0,0915	**Пример 51-1.**	0,086
Пример 29-3.	0,12	**Пример 51-2.**	0,087

Пример 29-4.	0,144	**Пример 51-3.**	0,144
Пример 29-5.	0,0373	**Пример 51-4.**	0,315
Пример 29-6.	0,47	**Пример 51-5.**	0,072
Пример 29-7.	0,0811	**Пример 51-6.**	0,047
Пример 29-8.	0,0534	**Пример 52.**	0,0706
Пример 29-9.	0,163	**Пример 53.**	0,0367
Пример 29-10.	0,14	**Пример 54.**	0,0463
Пример 29-11.	0,0443	**Пример 54-1.**	0,0537
Пример 29-12.	0,0536	**Пример 54-2.**	0,0828
Пример 29-13.	0,196	**Пример 54-3.**	0,376
Пример 29-14.	0,0355	**Пример 54-4.**	0,301
Пример 29-15.	0,0422	**Пример 55.**	0,109
Пример 30.	2,76	**Пример 56.**	0,0572
Пример 31.	.0145	**Пример 56-1.**	0,121
Пример 31-1.	0,0456	**Пример 56-2.**	0,294
Пример 31-2.	0,0162	**Пример 56-3.**	0,0862
Пример 31-3.	0,777	**Пример 56-4.**	0,05
Пример 31-4.	0,18	**Пример 56-5.**	0,0441
Пример 31-5.	0,0267	**Пример 57.**	0,0426
Пример 31-6.	0,191	**Пример 58.**	0,271
Пример 31-7.	0,0456	**Пример 58-1.**	0,386
Пример 31-8.	0,0394	**Пример 58-2.**	0,0562
Пример 31-9.	0,168	**Пример 58-3.**	0,148
Пример 31-10.	0,0518	**Пример 58-4.**	0,104
Пример 31-11.	0,575	**Пример 59.**	0,0288
Пример 32.	0,0584	**Пример 60.**	0,0231
Пример 32-1.	0,124	**Пример 61.**	0,647
Пример 32-2.	0,01	**Пример 62.**	0,262
Пример 32-3.	2,24	**Пример 63.**	> 10.0
Пример 32-4.	0,00929	**Пример 64.**	0,131
Пример 32-5.	0,0357	**Пример 64-1.**	0,0263
Пример 32-6.	0,0391	**Пример 64-2.**	0,494
Пример 32-7.	0,0714	**Пример 64-3.**	0,0583
Пример 32-8.	0,186	**Пример 65.**	0,0668
Пример 32-9.	0,0163	**Пример 66.**	0,0291
Пример 32-10.	0,436	**Пример 67.**	0,0161
Пример 32-11.	0,0345	**Пример 68.**	0,201
Пример 32-12.	0,0286	**Пример 68-1.**	0,0241
Пример 32-13.	0,044	**Пример 68-2.**	0,136
Пример 32-14.	1,31	**Пример 68-3.**	0,100

Пример 32-15.	0,0493	**Пример 69.**	0,094
Пример 32-16.	0,268	**Пример 70.**	0,121
Пример 32-17.	0,0299	**Пример 71.**	0,528
Пример 32-18.	0,947		

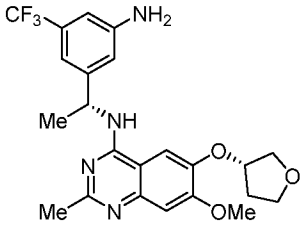
Пусто = не определено

[00855] Анализ способа действия: Ингибирование активности нуклеотидного обмена SOS1

[00856] Целью этого анализа было изучение характеристик ингибирующей активности соединений на нуклеотидный обмен SOS1 KRAS. Данные были представлены в виде значений IC_{50} на основании сигнала TR-FRET.

[00857] *Примечание – следующий протокол описывает процедуру для определения ингибирования активности нуклеотидного обмена SOS1 KRAS дикого типа в ответ на соединение по изобретению. Можно использовать других мутантов KRAS и другие изоформы RAS.*

[00858] В аналитическом буфере, содержащем 20 мМ ГЭПЭС, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 5 мМ $MgCl_2$, 0,05 % Твин-20, 0,1 % БСА, 1 мМ ДТТ, создавали концентрационные серии соединений в диапазоне от 100 мкМ до 1,7 нМ в одиннадцати 3-кратных серийных разведениях в 384-луночном аналитическом планшете в объеме 20 мкл. Сначала очищенный не содержащий метку каталитический домен SOS1 (остатки 564–1049) разводили в аналитическом буфере в концентрации 100 нМ, а потом в планшеты с соединениями непосредственно распределяли по 20 мкл содержащего SOS1 раствора. Смесь SOS1/соединение инкубировали при комнатной температуре с постоянным перемешиванием на орбитальном шейкере в течение 20 минут, чтобы реакция достигла равновесия. Смесь KRAS готовили путем разведения 66,7 нМ avi-меченного KRAS (остатки 1–169), 3,33 нМ стрептавидина-Tb и 333 нМ EDA–GTP–DY-647P1 в аналитическом буфере. Эту смесь готовили непосредственно перед добавлением смеси SOS1/соединение, чтобы предотвратить естественный нуклеотидный обмен. Потом в 384-луночный черный круглодонный планшет с малым объемом последовательно добавляли 5 мкл предварительно инкубированной смеси SOS1/соединение мкл и 7,5 мкл смеси KRAS и инкубировали при комнатной температуре с постоянным встряхиванием в течение 30 минут. Флуоресценцию с временным разрешением измеряли на планшет-ридере PerkinElmer Envision. ДМСО и 10 мкМ соединения (i) использовали в качестве отрицательного и положительного контроля, соответственно.



соединение (i)

[00859] Для каждого соединения проводили по три повтора. Данные нормализовали следующим образом: (Положительный контроль – Сигнал образца)/(Положительный контроль – отрицательный контроль)*100. Данные аппроксимировали, используя четырехпараметрическую логистическую аппроксимацию.

[00860] Результаты анализа SOS1 TR-FRET IC50 приведены в таблице 24 ниже:

Таблица 24.

Пример №	TR-FRET IC50 (мкМ)	Пример №	TR-FRET IC50 (мкМ)
Пример 1.	0,009	**Пример 32-19.**	0,00882
Пример 1-1.	0,0415	**Пример 32-20.**	
Пример 1-2.	0,0238	**Пример 32-21.**	
Пример 1-3.	0,0212	**Пример 32-22.**	
Пример 1-4.	0,0456	**Пример 32-23.**	
Пример 1-5.	0,032	**Пример 32-24.**	0,0191
Пример 1-6.	0,0236	**Пример 32-25.**	
Пример 1-7.	0,257	**Пример 32-26.**	
Пример 1-8.	0,0201	**Пример 32-27.**	
Пример 1-9.	0,0489	**Пример 32-28.**	
Пример 1-10.	0,0429	**Пример 32-29.**	
Пример 1-11.	0,0293	**Пример 32-30.**	
Пример 1-12.	0,034	**Пример 32-31.**	0,00353
Пример 1-13.	0,0193	**Пример 32-32.**	0,00477
Пример 1-14.	0,053	**Пример 32-33.**	
Пример 1-15.	0,0398	**Пример 32-34.**	
Пример 1-16.	0,0204	**Пример 32-35.**	
Пример 1-17.	0,013	**Пример 32-36.**	
Пример 1-18.	0,0128	**Пример 32-37.**	
Пример 1-19.	0,0443	**Пример 32-38.**	
Пример 1-20.	0,0267	**Пример 32-39.**	
Пример 1-21.	0,0956	**Пример 32-40.**	
Пример 1-22.	0,0207	**Пример 32-41.**	
Пример 1-23.	0,094	**Пример 32-42.**	
Пример 1-24.	0,0364	**Пример 32-43.**	
Пример 1-25.	0,0673	**Пример 32-44.**	
Пример 1-26.	0,0264	**Пример 32-45.**	
Пример 1-27.	0,0786	**Пример 32-46.**	
Пример 1-28.		**Пример 32-47.**	
Пример 1-29.	0,129	**Пример 32-48.**	
Пример 1-30.	0,0458	**Пример 32-49.**	
Пример 1-31.	0,0714	**Пример 32-50.**	
Пример 1-32.		**Пример 32-51.**	0,00677
Пример 1-33.		**Пример 32-52.**	
Пример 2.	0,0129	**Пример 32-53.**	
Пример 2-1.	0,0441	**Пример 32-54.**	
Пример 2-2.	2,08	**Пример 32-55.**	
Пример 2-3.	0,183	**Пример 32-56.**	

Пример 2-4.	0,0892	**Пример 32-57.**	
Пример 2-5.	0,112	**Пример 32-58.**	
Пример 3.	0,0349	**Пример 32-59.**	
Пример 4.	0,0108	**Пример 32-60.**	
Пример 5.	0,113	**Пример 32-61.**	
Пример 6.	0,0209	**Пример 32-62.**	
Пример 7.	0,155	**Пример 32-63.**	
Пример 8.	0,0222	**Пример 32-64.**	
Пример 8-1.	0,0246	**Пример 32-65.**	
Пример 8-2.	0,0212	**Пример 32-66.**	
Пример 8-3.	0,015	**Пример 32-67.**	
Пример 8-4.	0,00766	**Пример 32-68.**	
Пример 8-5.	0,0128	**Пример 32-69.**	
Пример 8-6.		**Пример 32-70.**	
Пример 8-7.		**Пример 32-71.**	
Пример 8-8.	0,0305	**Пример 32-72.**	
Пример 8-9.	0,0536	**Пример 32-73.**	
Пример 8-10.		**Пример 32-74.**	
Пример 8-11.		**Пример 32-75.**	
Пример 8-12.	0,065	**Пример 32-76.**	
Пример 8-13.	0,0398	**Пример 32-77.**	
Пример 8-14.	0,0812	**Пример 32-78.**	
Пример 8-15.	0,0401	**Пример 32-79.**	
Пример 8-16.	0,0775	**Пример 32-80.**	
Пример 8-17.	0,708	**Пример 32-81.**	
Пример 9.	0,0119	**Пример 32-82.**	
Пример 10.	0,178	**Пример 32-83.**	
Пример 11.	0,0328	**Пример 32-84.**	
Пример 11-1.	0,183	**Пример 32-85.**	
Пример 11-2.		**Пример 32-86.**	
Пример 11-3.		**Пример 32-87.**	
Пример 11-4.		**Пример 32-88.**	
Пример 12.	0,0136	**Пример 32-89.**	
Пример 13.	0,0294	**Пример 32-90.**	
Пример 14.		**Пример 32-91.**	
Пример 15.	0,0904	**Пример 32-92.**	
Пример 16.		**Пример 32-93.**	
Пример 17.		**Пример 32-94.**	
Пример 18.	0,00579	**Пример 32-95.**	
Пример 19.	0,0123	**Пример 32-96.**	

Пример 20.	> 20.0	**Пример 32-97.**	
Пример 20-1.	6,17	**Пример 32-98.**	
Пример 20-2.		**Пример 32-99.**	
Пример 20-3.		**Пример 32-100.**	
Пример 20-4.		**Пример 32-101.**	
Пример 21.	0,018	**Пример 32-102.**	
Пример 21-1.	1,07	**Пример 32-103.**	
Пример 21-2.	0,0429	**Пример 32-104.**	
Пример 21-3.	0,12	**Пример 32-105.**	
Пример 21-4.	0,172	**Пример 32-106.**	
Пример 21-5.	0,126	**Пример 32-107.**	
Пример 21-6.	0,0864	**Пример 32-108.**	
Пример 21-7.	0,0471	**Пример 32-109.**	
Пример 21-8.	0,235	**Пример 32-110.**	
Пример 21-9.	0,099	**Пример 32-111.**	
Пример 21-10.	0,532	**Пример 32-112.**	
Пример 21-11.	0,173	**Пример 32-113.**	
Пример 21-12.	0,123	**Пример 32-114.**	
Пример 21-13.		**Пример 32-115.**	
Пример 21-14.		**Пример 33.**	0,0295
Пример 21-15.		**Пример 33-1.**	0,0427
Пример 22.	0,298	**Пример 33-2.**	
Пример 23.	0,0209	**Пример 33-3.**	
Пример 23-1.	0,0783	**Пример 33-4.**	
Пример 24.	0,0135	**Пример 33-5.**	
Пример 25.	0,0159	**Пример 33-6.**	
Пример 26.	0,0702	**Пример 33-7.**	
Пример 26-1.	0,162	**Пример 33-8.**	
Пример 26-2.	0,102	**Пример 33-9.**	
Пример 26-3.	0,407	**Пример 33-10.**	
Пример 26-4.	0,0387	**Пример 33-11.**	
Пример 26-5.		**Пример 33-12.**	
Пример 26-6.	> 20.0	**Пример 33-13.**	
Пример 26-7.	0,0508	**Пример 33-14.**	
Пример 26-8.		**Пример 33-15.**	
Пример 26-9.	0,122	**Пример 33-16.**	
Пример 26-10.		**Пример 33-17.**	
Пример 26-11.	0,0461	**Пример 33-18.**	
Пример 26-12.	0,107	**Пример 33-19.**	
Пример 26-13.		**Пример 33-20.**	

Пример 26-14.		**Пример 33-21.**	
Пример 26-15.		**Пример 33-22.**	
Пример 26-16.		**Пример 33-23.**	
Пример 26-17.		**Пример 33-24.**	
Пример 26-18.	0,0786	**Пример 33-25.**	
Пример 26-19.	0,0654	**Пример 33-26.**	
Пример 26-20.	0,331	**Пример 33-27.**	
Пример 26-21.	0,0249	**Пример 33-28.**	
Пример 26-22.	0,113	**Пример 33-29.**	
Пример 26-23.		**Пример 33-30.**	
Пример 26-24.	0,0541	**Пример 33-31.**	
Пример 26-25.	0,106	**Пример 33-32.**	
Пример 26-26.	0,0722	**Пример 33-33.**	
Пример 26-27.		**Пример 33-34.**	
Пример 26-28.		**Пример 33-35.**	
Пример 26-29.	0,0978	**Пример 33-36.**	
Пример 26-30.	0,0861	**Пример 33-37.**	
Пример 26-31.	0,23	**Пример 34.**	0,0627
Пример 26-32.		**Пример 35.**	
Пример 26-33.		**Пример 36.**	
Пример 26-34.		**Пример 36-1.**	
Пример 26-35.		**Пример 36-2.**	
Пример 26-36.		**Пример 36-3.**	
Пример 26-37.		**Пример 36-4.**	
Пример 26-38.	0,156	**Пример 36-5.**	
Пример 26-39.		**Пример 36-6.**	
Пример 26-40.		**Пример 36-7.**	
Пример 26-41.	0,17	**Пример 36-8.**	
Пример 26-42.		**Пример 36-9.**	
Пример 26-43.	0,037	**Пример 36-10.**	
Пример 26-44.		**Пример 36-11.**	
Пример 26-45.		**Пример 36-12.**	
Пример 26-46.		**Пример 36-13.**	
Пример 26-47.	0,0561	**Пример 36-14.**	
Пример 26-48.		**Пример 36-15.**	
Пример 26-49.	0,176	**Пример 36-16.**	
Пример 26-50.		**Пример 37.**	
Пример 26-51.		**Пример 38.**	
Пример 26-52.		**Пример 39.**	
Пример 27.	0,192	**Пример 40.**	

Пример 28.	0,0206	**Пример 41.**	
Пример 28-1.	0,0659	**Пример 41-1.**	
Пример 28-2.	0,0491	**Пример 42.**	
Пример 28-3.	0,0998	**Пример 43.**	
Пример 28-4.		**Пример 44.**	
Пример 28-5.	0,0244	**Пример 45.**	
Пример 28-6.	0,014	**Пример 46.**	
Пример 28-7.		**Пример 47.**	
Пример 28-8.		**Пример 48.**	
Пример 28-9.		**Пример 49.**	
Пример 29.	0,0501	**Пример 50.**	
Пример 29-1.		**Пример 51.**	
Пример 29-2.		**Пример 51-1.**	
Пример 29-3.	0,0424	**Пример 51-2.**	
Пример 29-4.	0,0159	**Пример 51-3.**	
Пример 29-5.	0,0148	**Пример 51-4.**	
Пример 29-6.		**Пример 51-5.**	
Пример 29-7.		**Пример 51-6.**	
Пример 29-8.		**Пример 52.**	
Пример 29-9.		**Пример 53.**	
Пример 29-10.		**Пример 54.**	
Пример 29-11.		**Пример 54-1.**	
Пример 29-12.		**Пример 54-2.**	
Пример 29-13.		**Пример 54-3.**	
Пример 29-14.		**Пример 54-4.**	
Пример 29-15.		**Пример 55.**	
Пример 30.	10,9	**Пример 56.**	
Пример 31.	0,0315	**Пример 56-1.**	
Пример 31-1.	0,015	**Пример 56-2.**	
Пример 31-2.		**Пример 56-3.**	
Пример 31-3.		**Пример 56-4.**	
Пример 31-4.		**Пример 56-5.**	
Пример 31-5.		**Пример 57.**	0,00765
Пример 31-6.		**Пример 58.**	
Пример 31-7.		**Пример 58-1.**	
Пример 31-8.		**Пример 58-2.**	
Пример 31-9.		**Пример 58-3.**	
Пример 31-10.		**Пример 58-4.**	
Пример 31-11.		**Пример 59.**	
Пример 32.		**Пример 60.**	

Пример 32-1.		**Пример 61.**	
Пример 32-2.		**Пример 62.**	
Пример 32-3.		**Пример 63.**	
Пример 32-4.		**Пример 64.**	
Пример 32-5.		**Пример 64-1.**	
Пример 32-6.		**Пример 64-2.**	
Пример 32-7.		**Пример 64-3.**	
Пример 32-8.		**Пример 65.**	
Пример 32-9.		**Пример 66.**	
Пример 32-10.		**Пример 67.**	
Пример 32-11.		**Пример 68.**	
Пример 32-12.		**Пример 68-1.**	
Пример 32-13.		**Пример 68-2.**	
Пример 32-14.		**Пример 68-3.**	
Пример 32-15.		**Пример 69.**	
Пример 32-16.		**Пример 70.**	
Пример 32-17.		**Пример 71.**	
Пример 32-18.			

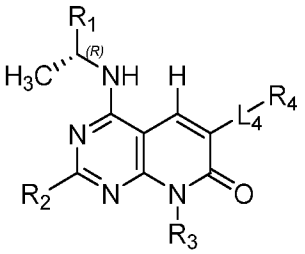
Пусто = не определено

Эквиваленты

[00861] Хотя настоящее изобретение было описано в сочетании с конкретными вариантами осуществления, приведенными выше, для специалистов в данной области техники будет очевидно существование многих альтернативных вариантов, модификаций и других их вариаций. Подразумевается, что все такие альтернативные варианты, модификации и вариации находятся в рамках сущности и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I),



(I)

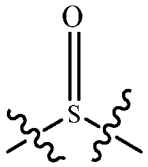
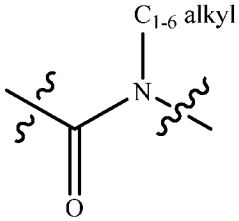
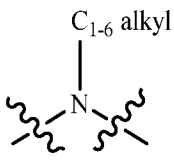
или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где:

R_1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного 3-6-членного циклоалкила, необязательно замещенного 3-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного 6-членного арила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила;

R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, $-NHR_{2a}$, $-OR_{2a}$, циклопропила и –CN; где C_{1-6} алкил необязательно замещен галогеном, $-NHR_{2a}$, $-OR_{2a}$ или 5-6-членным гетероциклилом, и, кроме того, где R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-6-членного гетероциклила и C_{1-6}-галогеналкила;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, $-OR_{3a}$, циклопропила и 3-6-членного гетероциклила, где каждый из C_{1-3} алкила, циклопропила и 3-6-членного гетероциклила необязательно замещен R_{3a}, и кроме того, где R_{3a} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, –OH или –CN;

L_4 выбран из группы, состоящей из связи, –C(O)–, –C(O)O–, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, –NH–, –S–, $-S(O)_2-$,


, 
, 
, $-(CH_2)_p-$ и –O–; где o равно 0, 1 или 2; и где p равно числуо от 1 до 6; и

R_4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3–14-членного циклоалкила, 3–14-членного циклоалкенила, 3–14-членного гетероциклила, 6–10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_{1-6} алкил, 3–14-членный циклоалкенил, 3–14-членный гетероциклил, 6–10-членный арил и 5–10-членный гетероарил необязательно замещен C_{1-6} алкилом, $-R_{4a}$, $-OR_{4a}$, $-O-C_{1-6}$ алкил$-R_{4a}$, =O, галогеном, $-C(O)R_{4a}$, $-C(OO)R_{4a}$, $-C(O)NR_{4b}R_{4c}$, $-NR_{4b}C(O)R_{4c}$, –CN, $=NR_{4a}$, $-NR_{4b}R_{4c}$, $-SO_2R_{4a}$, 3-6-членным циклоалкилом, необязательно замещенным R_{4a}, 3-7-членным гетероциклилом, необязательно замещенным R_{4a}, 6-10-членным арилом, необязательно замещенным R_{4a}, или 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным R_{4a};

где R_{4a} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)R_{4b}$, $-C(O)NR_{4b}R_{4c}$, =O, 3–6-членный циклоалкил, 6–10-членный арил, необязательно замещенный $-OR_{4b}$, – CN, = N-3-6-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, $-(CH_2)_rOCH_3$ или $-(CH_2)_rOH$, где r равно 1, 2 или 3;

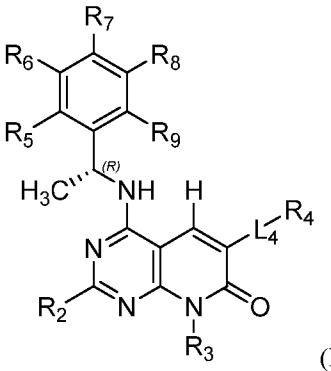
где каждый R_{4b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил; и

где каждый R_{4c} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_1 представляет собой необязательно замещенный 6-членный арил.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_1 представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил.

4. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (II),



(II)

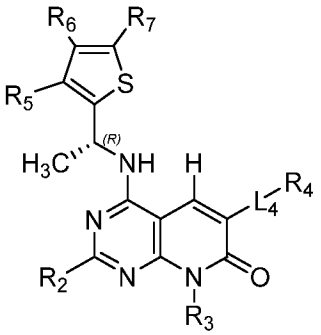
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_2, R_3, L_4 и R_4 имеют значения, указанные в п.1;

R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3-8-членного циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, –OH, галогена, $–NO_2$, –CN, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, $–C(O)R_{10}$, $–CO_2R_{10}$, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4-8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3-8-членный циклоалкил, 3-14-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен –OH, C_{1-6} алкилом, необязательно замещенный $-R_{10}$, галогеном, $–NO_2$, оксо, –CN, $–R_{10}$, $–OR_{10}$, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, 3-8-членным циклоалкилом, 3-14-членным гетероциклилом, необязательно замещенным R_{10}, 6-10-членным арилом или 5-10-членным гетероарилом, или любые два соседних R^5, R^6, R^7, R^8, и R^9 образуют необязательно замещенное 3-14-членное конденсированное кольцо;

R_{10}, R_{11} и R_{12} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила, 3–14-членного гетероциклила, $–OR_{13}$, $–SR_{13}$, галогена, $–NR_{13}R_{14}$, $–NO_2$ и –CN; и

R_{13} и R_{14} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила и 3–14-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4–8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3–8-членный циклоалкил и 3–14-членный гетероциклил независимо необязательно замещен –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$ или –CN.

5. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (III),



(III)

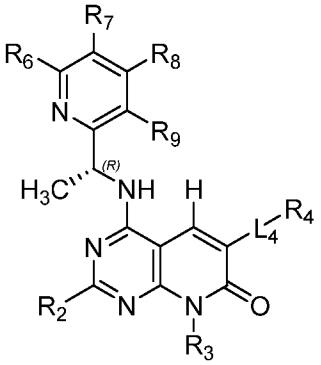
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_2, R_3, L_4 и R_4 имеют значения, указанные в п.1;

R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3-8-членного циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, –OH, галогена, $–NO_2$, –CN, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, $–C(O)R_{10}$, $–CO_2R_{10}$,, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4-8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3-8-членный циклоалкил, 3-14-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещенный –OH, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $-R_{10}$, галогеном, $–NO_2$, оксо, –CN, $–R_{10}$, $–OR_{10}$, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, 3-8-членный циклоалкил, 3 -14-членный гетероциклил, необязательно замещенный R_{10}, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, или любые два соседних R^5, R^6, R^7, R^8, и R^9 образуют необязательно замещенное 3-14-членное конденсированное кольцо;

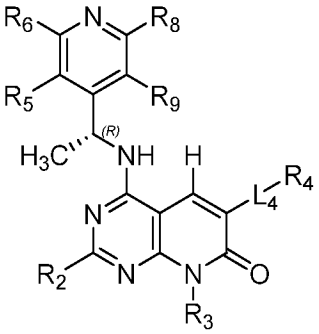
R_{10}, R_{11} и R_{12} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила, 3–14-членного гетероциклила, $–OR_{13}$, $–SR_{13}$, галогена, $–NR_{13}R_{14}$, $–NO_2$ и –CN; и

R_{13} и R_{14} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила и 3–14-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4–8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3–8-членный циклоалкил и 3–14-членный гетероциклил независимо необязательно замещен –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$ или –CN.

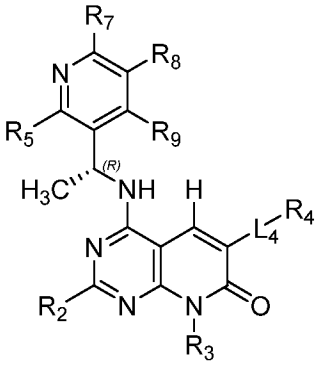
6. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (IV-a), (IV-b) или (IV-c),



(IV-a)



(IV-b)



(IV-c)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_2, R_3, L_4 и R_4 имеют значения, указанные в п.1;

R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3-8-членного циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, –OH,

галогена, $–NO_2$, –CN, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, $–C(O)R_{10}$, $–CO_2R_{10}$, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4-8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3-8-членный циклоалкил, 3-14-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен –OH, C_{1-6} алкилом, необязательно замещенный $-R_{10}$, галогеном, $–NO_2$, оксо, –CN, $–R_{10}$, $–OR_{10}$, $–NR_{11}R_{12}$, $–SR_{10}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–S(O)_2R_{10}$, $–NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)_2R_{11}$, $–S(O)NR_{11}R_{12}$, $–S(O)R_{10}$, $–NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{10}S(O)R_{11}$, 3-8-членным циклоалкилом, 3-14-членным гетероциклилом, необязательно замещенным R_{10}, 6-10-членным арилом или 5-10-членным гетероарилом, или любые два соседних R^5, R^6, R^7, R^8, и R^9 образуют необязательно замещенное 3-14-членное конденсированное кольцо;

R_{10}, R_{11} и R_{12} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила, 3–14-членного гетероциклила, $–OR_{13}$, $–SR_{13}$, галогена, $–NR_{13}R_{14}$, $–NO_2$ и –CN; и

R_{13} и R_{14} в каждом случае независимо выбраны из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, 4-8-членного циклоалкенила, C_{2-6} алкинила, 3–8-членного циклоалкила и 3–14-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, 4–8-членный циклоалкенил, C_{2-6} алкинил, 3–8-членный циклоалкил и 3–14-членный гетероциклил независимо необязательно замещен –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$ или –CN.

7. Соединение по любому из пп. 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где от одного до трех из R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный галогеном.

8. Соединение по любому из пп. 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где от одного до трех из R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный галогеном и –OH.

9. Соединение по любому из пп. 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где от одного до трех из R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 представляет собой галоген, и от одного до трех из R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный галогеном.

10. Соединение по любому из пп. 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где от одного до трех из R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 представляет собой $–NH_2$.

11. Соединение по любому из пп. 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где один из R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 представляет собой $–NH_2$; и один из R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный галогеном.

12. Соединение по любому из пп. 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где любые два соседних R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 образуют 3-14-членное конденсированное кольцо, где конденсированное кольцо замещено галогеном.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_2 представляет собой H.

14. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_2 представляет собой C_{1-6} алкил.

15. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 5-6-членным гетероциклилом.

16. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный $-NHR_{2a}$, где R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил или 3-6 членный гетероциклил.

17. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный $-OR_{2a}$, где R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил.

18. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_2 представляет собой $-NHR_{2a}$, где R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил.

19. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_2 представляет собой $–OR_{2a}$, где R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_3 представляет собой C_{1-3} алкил.

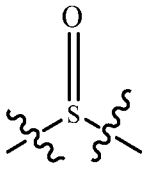
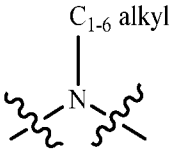
21. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_3 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный –OH.

22. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_3 представляет собой H.

23. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_3 представляет собой циклопропил.

24. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_3 представляет собой 3-6-членный гетероциклил.

25. Соединение по любому из пп. 1–24 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где L_4 выбран из группы, состоящей из связи, –C(O)–, –C(O)O–, –

$C(O)NH(CH_2)_o$–, –NH–, –S–, $–S(O)_2$–,  ,  , $–(CH_2)_p$–, и–O–; где o равно 0, 1 или 2; и где p равно числу от1 до 6.

26. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где L_4 представляет собой связь.

27. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где L_4 представляет собой –C(O)–.

28. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где L_4 представляет собой $–(CH_2)_p$–.

29. Соединение по любому из пп. 1–28 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3–14-членного циклоалкила, 3–14-членного циклоалкенила, 3–14-членного гетероциклила, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила; где каждый C_{1-6} алкил, 3–14-членный циклоалкил, 3–14-членный циклоалкенил, 3–14-членный гетероциклил, 6–10-членный арил и 5–10-членный гетероарил необязательно замещен C_{1-6} алкилом, $–OR_{4a}$, =O, галогеном, $–C(O)R_{4a}$, $–C(OO)R_{4a}$, $–C(O)NR_{4b}R_{4c}$, –CN, $–NR_{4b}R_{4c}$, 3-6 -членным циклоалкилом, 3–7-членным гетероциклилом, 6–10-членным арилом или 5–10-членным гетероарилом.

30. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_4 представляет собой 3-14-членный гетероциклил.

31. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_4 представляет собой 3-14-членный гетероциклил, замещенный 3-6-членным гетероциклилом.

32. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_4 представляет собой 3-14-членный гетероциклил, замещенный C_{1-6} алкилом.

33. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_4 представляет собой 3-14-членный гетероциклил, замещенный 3-6-членным циклоалкилом.

34. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изомер, пролекарство или таутомер, где R_4 представляет собой 3-14-членный гетероциклил, замещенный =O.

35. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или изомер, выбранные из группы, состоящей из соединений набора 1.

36. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или изомер, выбранные из группы, состоящей из соединений набора 2.

37. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или изомер, выбранные из группы, состоящей из соединений набора 3.

38. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или изомер, выбранные из группы, состоящей из соединений набора 4.

39. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или изомер, выбранные из группы, состоящей из соединений набора 5.

40. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или изомер, выбранные из группы, состоящей из соединений таблицы А.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или изомер и фармацевтически приемлемый носитель.

42. Способ ингибирования SOS1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или изомера.

43. Способ ингибирования взаимодействия SOS1 и белка семейства RAS в клетке или ингибирования взаимодействия SOS1 и RAC1 в клетке, включающий введение в клетку соединения по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или изомера.

44. Способ лечения или предотвращения заболевания, причем лечение или предотвращение заболевания характеризуется ингибированием взаимодействия SOS1 и белка семейства RAS или ингибированием взаимодействия SOS1 и RAC1, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или изомера.

45. Способ лечения или предотвращения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или изомера.

46. Способ по п. 44 или п. 45, отличающийся тем, что заболевание или рак выбраны из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака легкого, колоректального рака, гематологического рака, холангиокарциномы, множественной миеломы, меланомы, рака матки, рака эндометрия, рака щитовидной

железы, острого миелоидного лейкоза, рака мочевого пузыря, рака уротелия, рака желудка, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, рака пищевода, хронического лимфоцитарного лейкоза, гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, глиобластомы, рака почки и сарком.

47. Способ по п. 44, отличающийся тем, что заболевание представляет собой RASопатию.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что RASопатия выбрана из группы, состоящей из нейрофиброматоза 1 типа (НФ1), синдрома Нунан (СН), синдрома Нунан с множественным лентигинозом (СНМЛ), синдрома капиллярной мальформации – артериовенозной мальформации (КП-АВМ), синдрома Костелло (СК), кардио-фацио-кожного синдрома (КФК), синдрома Легиуса и наследственного фиброматоза десен.

49. Способ по п. 45 или 46, отличающийся тем, что рак включает мутацию Ras^{MUT} или $NF1^{LOF}$.