

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291556 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.05

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

(22) Дата подачи заявки
2020.11.20

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДОПИРИМИДИНОНА В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ АНР

(31) 62/939,377; 63/050,416; 63/091,192

(32) 2019.11.22; 2020.07.10; 2020.10.13

(33) US

(86) PCT/US2020/061548

(87) WO 2021/102288 2021.05.27

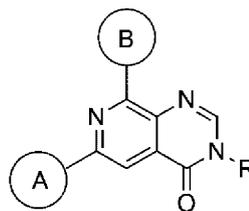
(71) Заявитель:
СЕНДА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Бартолоцци Алессандра, Праудфут
Джон Роберт, Бриггз Тимоти (US),
Манкюзо Джон, Бонепалли Карунакер
Редди, Бюро Патрик, Го Тяньлинь,
Бос Максенс (CA), Блойс Анна,
Лантер Бернард, Тэйлор Стивен
Джон, Букбиндер Леонард (US),
Бароун Франческа (GB)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемым солям, фармацевтическим композициям, содержащим таковые, способам получения таковых, промежуточным соединениям, применяемым для получения таковых, и способам для лечения или профилактики заболеваний, в частности рака или состояний с нарушением регуляции иммунных ответов или других нарушений, ассоциированных с передачей абберантного сигнала АНР. Такие соединения можно также применять при лечении рака в случае введения в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным средством терапии.



A1

202291556

202291556

A1

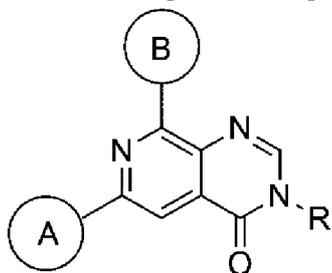
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574481EA/022

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДОПИРИМИДИНОНА В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ АНР

[0001] Данная заявка заявляет приоритет заявки на патент США № 62/939377, поданной 22 ноября 2019 года, заявки на патент США № 63/050416, поданной 10 июля 2020 года и заявки на патент США 63/091192 поданной 13 октября 2020, которые тем самым включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0002] В данном документе раскрыты новые соединения 3,6,8-тризамещенного пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемые соли, способы получения указанных соединений и солей, промежуточных соединений, применяемых для получения указанных соединений и солей, фармацевтических композиций, содержащих указанные соединения и соли, и способы применением указанных соединений и солей для лечения или профилактики заболеваний, в частности, рака или состояний с нарушением регуляции иммунного ответа или других нарушений, ассоциированных с нарушением передачи сигнала АНР. Также в данном документе раскрыты композиции, содержащие по меньшей мере одно такое соединение и/или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно дополнительное средство терапии, и способы лечения рака, включающие введение по меньшей мере одного такого соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного дополнительного средства терапии.



(Ia)

[0003] Арилуглеводородный рецептор (АНР) представляет собой фактор транскрипции, активируемый лигандом, принадлежащий к основному семейству спираль-петля-спираль/Per-Arnt-Sim (bHLH/PAS), который расположен в цитозоле. После связывания лиганда АНР перемещается в ядро, где гетеродимеризуется с ARNT (ядерным транслокатором АНР), после чего он взаимодействует с DRE (элементами ответа на диоксин) генов, чувствительных к АНР, для регуляции их транскрипции. АНР наиболее известен тем, что связывается с токсинами окружающей среды и индуцирует метаболические механизмы, такие как ферменты цитохрома Р 450 (например, CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1), необходимые для их выведения (Reyes et al., Science, 1992, 256 (5060) :1 193-5). Активация АНР с помощью ксенобиотиков продемонстрировала его роль во многих клеточных процессах, таких как эмбриогенез, онкогенез и воспаление.

[0004] АНР экспрессируется во многих клетках иммунной системы, включая

дендритные клетки (DC), макрофаги, Т-клетки и NK-клетки, и играет важную роль в иммунорегуляции (Nguyen et al., *Front. Immunol.*, 2014, 5:551). Известно, что классические экзогенные лиганды AHR TCDD и 3-метилхолантрен, например, вызывают глубокую иммуносупрессию, способствуют канцерогенезу и индуцируют рост опухоли (Gramatzki et al., *Oncogene*, 2009, 28(28):2593- 605; Bui et al., *Oncogene*, 2009, 28(41):3642-51; Esser et al., *Trends Immunol.*, 2009, 30:447- 454). В контексте иммуносупрессии активация AHR способствует образованию регуляторных Т-клеток, прямо или косвенно ингибирует дифференцировку Th1 и Th17, а также снижает активацию и созревание DC (Wang et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 2014, 177(2):521-30; Mezrich et al., *J. Immunol.*, 2010, 185(6):3190-8; Wei et al., *Lab. Invest.*, 2014, 94(5):528-35; Nguyen et al., *PNAS*, 2010, 107(46):19961-6). Активация AHR модулирует врожденный иммунный ответ, а конститутивная экспрессия AHR, как было показано, отрицательно регулирует ответ интерферона типа I на вирусную инфекцию (Yamada et al., *Nat. Immunol.*, 2016, 17(6):687-94). Кроме того, у мышей с конститутивно активным AHR спонтанно развиваются опухоли (Andersson et al., *PNAS*, 2002, 99(15):9990-5).

[0005] Помимо ксенобиотиков, AHR также может связывать продукты метаболизма разложения триптофана. Метаболиты триптофана, такие как кинуренин и кинуреновая кислота, являются эндогенными лигандами AHR, которые активируют AHR в физиологических условиях (DiNatale et al., *Toxicol. Sci.*, 2010, 115(1):89-97; Mezrich et al., *J. Immunol.*, 2010, 185(6):3190-8; Opitz et al., *Nature*, 2011, 478(7368):197-203). Известно, что другие эндогенные лиганды связывают AHR, хотя их физиологические роли в настоящее время являются неизвестными (Nguyen & Bradfield, *Chem. Res. Toxicol.*, 2008, 21(1):102-116).

[0006] Иммуносупрессивные свойства кинуренина и разложение триптофана хорошо описаны и связаны с иммуносупрессией, связанной с раком. Ферменты индоламин-2,3-диоксигеназы 1 и 2 (IDO1/IDO2), а также триптофан-2,3-диоксигеназа 2 (TDO2) являются ответственными за катализ первой и ограничивающей скоростью стадии метаболизма триптофана. IDO1/2-опосредованное разложение триптофана в опухолях и лимфатических узлах, дренирующих опухоль, уменьшает противоопухолевый иммунный ответ, а ингибирование IDO может приводить к подавлению образования опухолей в животных моделях. (Uyttenhove et al., *Nat. Med.*, 2003, 9(10):1269-74 ; Liu et al., *Blood*, 2005, 115(17): 3520-30; Muller et al., *Nat. Med.*, 11(3):312-9; Metz, *Cancer Res.*, 2007, 67(15):7082-7).

[0007] TDO2 также экспрессируется на высоких уровнях при раке и может приводить к выработке иммуносупрессивного кинуренина. В глиоме активация AHR кинуренином после TDO-опосредованного разложения триптофана усиливает рост опухоли вследствие ингибирования противоопухолевого иммунного ответа, а также непосредственно способствует выживанию и подвижности опухолевых клеток (Opitz et al., *Nature*, 2011, 478(7368):197-203). Таким образом, лиганды AHR, образуемые опухолевыми клетками, действуют как аутокринным, так и паракринным образом на опухолевые клетки

и лимфоциты соответственно способствуя росту опухоли.

[0008] Дополнительные средства терапии могут быть полезны при лечении рака в сочетании с АНР. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ICI) использовались при лечении рака для усиления иммунного ответа хозяина. Неограничивающие примеры мишеней ICI включают белок-1 запрограммированной гибели клетки (PD-1), лиганд для PD-1 (PD-L1) и антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4).

[0009] PD-1 в на высоких уровнях экспрессируется активированными Т-клетками, В-клетками, дендритными клетками (DC) и естественными клетками-киллерами (NK), тогда как PD-L1 может экспрессироваться на нескольких видах опухолевых клеток.

[0010] В настоящее время ICI одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов для лечения меланомы, немелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака, плоскоклеточного рака головы и шеи, лимфомы Ходжкина, уротелиальной карциномы, мелкоклеточного рака легких, плоскоклеточного рака пищевода, рака шейки матки, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, колоректального рака MSI-H/dMMR, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы из клеток Меркеля, трижды негативного рака молочной железы и плоскоклеточного рака кожи.

[0011] Настоящее изобретение относится к новому 3,6,8-тризамещенному пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-ону формулы (I) или формулы (Ia) и/или его фармацевтически приемлемым солям. Неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению эффективно ингибируют АНР и поэтому могут использоваться для лечения или профилактики рака и/или других состояний, при которых экзогенные и эндогенные лиганды АНР вызывают нарушение регуляции иммунных ответов, неконтролируемый рост клеток, пролиферацию и/или выживание опухолевых клеток, иммуносупрессию в отношении рака, несоответствующие клеточные иммунные реакции или несоответствующие клеточные воспалительные реакции или заболевания, которые сопровождаются неконтролируемым ростом клеток, пролиферацию и/или выживание опухолевых клеток, иммуносупрессию в отношении рака, несоответствующие клеточные иммунные реакции или несоответствующие клеточные воспалительные реакции, в частности, при которых происходит неконтролируемый рост клеток, пролиферация и/или выживание опухолевых клеток, иммуносупрессия в отношении рака, несоответствующие клеточные иммунные реакции или несоответствующие клеточные воспалительные реакции, опосредованные АНР, таких как, например, жидкие и солидные опухоли и/или их метастазы, например опухоли головы и шеи, включая опухоли головного мозга и метастазы в головной мозг, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легких, опухоли желудочно-кишечного тракта, включая опухоли толстой кишки и поджелудочной железы, опухоли печени, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы и/или их метастазы.

[0012] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I) или формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение также относится к способам лечения, включающим введение по меньшей мере одного соединения, его фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболевания или состояния, опосредованных передачей сигналов АНР. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболеваний или состояний, ассоциированных с передачей аберрантного сигнала АНР. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования пролиферации раковых клеток, опосредованной передачей сигналов АНР.

Краткое описание графические материалов

[0013] На ФИГ. 1 показан режим дозирования для исследования *in vivo* сингенной модели с использованием мышей Balb/C с СТ26.

[0014] На ФИГ. 2 показаны кривые роста опухоли в отношении среды-носителя по сравнению с одним средством в виде антитела PD-L1 или антитела PD-L1 с соединением № 7 в сингенной мышинной модели рака толстой кишки, устойчивого к терапии с использованием антитела к PD-L1.

[0015] На ФИГ. 3 показана масса опухоли после окончания исследования среды-носителя по сравнению с одним средством в виде антитела PD-L1 или антитела PD-L1 с соединением № 7 в сингенной мышинной модели рака толстой кишки, устойчивого к терапии с использованием антитела к PD-L1.

[0016] На ФИГ. 4 показаны кривые роста опухоли в отношении среды-носителя по сравнению с одним средством в виде антитела PD-L1 или антитела PD-L1 с соединением № 30 в сингенной мышинной модели рака толстой кишки, устойчивого к терапии с использованием антитела к PD-L1.

[0017] На ФИГ. 5 показана масса опухоли после окончания исследования в отношении среды-носителя по сравнению с одним средством в виде антитела PD-L1 или антитела PD-L1 с соединением № 30 в сингенной мышинной модели рака толстой кишки, устойчивого к терапии с использованием антитела к PD-L1.

[0018] На ФИГ. 6 показаны кривые роста опухоли в отношении среды-носителя по сравнению с одним средством в виде антитела PD-L1 или антитела PD-L1 с соединением № 30 в сингенной мышинной модели рака толстой кишки, устойчивого к терапии с использованием антитела к PD-L1.

[0019] На ФИГ. 7 показана масса опухоли после окончания исследования в отношении среды-носителя по сравнению с одним средством в виде антитела PD-L1 или антитела PD-L1 с соединением № 30 в сингенной мышинной модели рака толстой кишки, устойчивого к терапии с использованием антитела к PD-L1.

[0020] На ФИГ. 8 показаны кривые роста опухоли в отношении среды-носителя по

сравнению с одним средством в виде антитела PD-L1 или антитела PD-L1 с соединением № 9 в сингенной мышинной модели рака толстой кишки, устойчивого к терапии с использованием антитела к PD-L1.

[0021] На ФИГ. 9 показана масса опухоли после окончания исследования в отношении среды-носителя по сравнению с одним средством в виде антитела PD-L1 или антитела PD-L1 с соединением № 9 в сингенной мышинной модели рака толстой кишки, устойчивого к терапии с использованием антитела к PD-L1.

[0022] На ФИГ. 10 показаны кривые роста опухоли в отношении среды-носителя по сравнению с одним средством в виде антитела PD-L1 или антитела PD-L1 с соединением № 9 в сингенной мышинной модели рака толстой кишки, устойчивого к терапии с использованием антитела к PD-L1.

[0023] На ФИГ. 11 показана масса опухоли после окончания исследования в отношении среды-носителя по сравнению с одним средством в виде антитела PD-L1 или антитела PD-L1 с соединением № 9 в сингенной мышинной модели рака толстой кишки, устойчивого к терапии с использованием антитела к PD-L1.

[0024] На ФИГ. 12 показаны кривые роста опухоли в отношении среды-носителя по сравнению с одним средством в виде антитела PD-L1 или антитела PD-L1 с соединением № 46 в сингенной мышинной модели рака толстой кишки, устойчивого к терапии с использованием антитела к PD-L1.

[0025] На ФИГ. 13 показана масса опухоли после окончания исследования в отношении среды-носителя по сравнению с одним средством в виде антитела PD-L1 или антитела PD-L1 с соединением № 46 в сингенной мышинной модели рака толстой кишки, устойчивого к терапии с использованием антитела к PD-L1.

[0026] На ФИГ. 14 показан график зависимости средней концентрации в плазме крови соединения № 46 от времени после введения 1 мг/кг внутривенно и 10 мг/кг перорально у мышей CD1.

[0027] На ФИГ. 15 показан график зависимости средней концентрации в плазме крови от времени для соединения № 46 после введения 1 мг/кг внутривенно и 3 мг/кг перорально у крыс SD.

[0028] На ФИГ. 16 показан график зависимости средней концентрации в плазме крови соединения № 9 от времени после введения 1 мг/кг внутривенно и 10 мг/кг перорально у мышей CD1.

[0029] На ФИГ. 17 показан график зависимости средней концентрации в плазме крови от времени для соединения № 9 после введения 1 мг/кг внутривенно и 3 мг/кг перорально у крыс SD.

[0030] Применяемый в данном документе, термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к соли, которая является фармацевтически приемлемой, как определено в данном документе, и которая характеризуется необходимой фармакологической активностью исходного соединения. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают таковые, полученные из неорганических кислот,

неограничивающие примеры которых включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту, и таковые, полученные из органических кислот, неограничивающие примеры которых включают уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, стеариновую кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, салициловую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту и молочную кислоту.

[0031] Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают таковые, образующиеся если кислотный протон в исходном соединении заменяется ионом металла, неограничивающие примеры которых включают ион щелочного металла и ион щелочноземельного металла, и соли, образующиеся если кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменяется ионом аммония, ионом первичного аммония, ионом вторичного аммония, ионом третичного аммония или ионом четвертичного аммония. Неограничивающие примеры щелочных металлов и щелочноземельных металлов включают натрий, калий, литий, кальций, алюминий, магний, медь, цинк, железо и марганец. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают таковые, содержащие один или несколько противоионов и цвиттер-ионов.

[0032] Диапазоны, приведенные в данном документе, понимают как сокращение для всех значений в пределах диапазона. Например, диапазон 1-50 понимают как включающий любое число, комбинацию чисел или поддиапазон из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50. То же правило применяется для любых других диапазонов, описанных в данном документе, даже если значения в пределах диапазона специально не указаны в данном раскрытии.

[0033] Применяемые в данном документе термины "ингибитор контрольных точек" и "терапия с применением ингибитора контрольных точек" применяют взаимозаменяемо по отношению к любому средству терапии, включающему любую малую молекулу химического соединения, антитело, молекулу нуклеиновой кислоты или полипептид или любые их фрагменты, которые ингибируют один или более ингибирующих путей, тем самым обеспечивая более обширную иммунную активность. В некоторых вариантах осуществления терапия с применением ингибитора контрольных точек включает введение по меньшей мере одного ингибитора контрольных точек пациенту, который нуждается в таком лечении.

[0034] Термин "соединение", применяемый в данном документе, если не указано иное, относится к набору молекул, характеризующемуся идентичной химической структурой в виде набора стереоизомеров (например, набора рацематов, набора цис/транс-

стереоизомеров или набора (*E*)- и (*Z*)-стереоизомеров). Следовательно, геометрические и конформационные смеси соединений по настоящему изобретению и солей находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0035] “Стереоизомер”, применяемый в данном документе, относится к энантиомерам и диастереомерам.

[0036] Термин “таутомер”, применяемый в данном документе, относится к одному из двух или более изомеров соединения, которые существуют вместе в равновесии и легко заменяются за счет миграции атома или группы внутри молекулы.

[0037] Если не указано иное, номенклатура, используемая для описания химических групп или фрагментов, используемая в данном документе, соответствует соглашению, согласно которому при чтении названия слева направо точка присоединения к остальной части молекулы находится с правой стороны названия. Например, группа “(C₁₋₃ алкокси)C₁-залкил” присоединена к остальной части молекулы на алкильном конце. Дополнительные примеры включают метоксиэтил, где точка присоединения находится на этильном конце, и метиламино, где точка присоединения находится на аминном конце.

[0038] Если не указано иное, если химическая группа описана ее химической формулой или с помощью структуры, имеющей конечный фрагмент связи, обозначенный знаком “-”, следует понимать, что “-” представляет точку присоединения. В некоторых вариантах осуществления волнистая линия (т. е., ) обозначает точку присоединения.

[0039] Применяемый в данном документе “ацил” или “алканоил” представляет собой функциональную группу с формулой RCO-, где R связан с атомом углерода карбонильной функциональной группой посредством одинарной связи, а “-” обозначает точку присоединения к оставшейся части молекулы. Неограничивающие примеры ацилов включают формил (HC(O)-, также называемый метаноил), ацетил (CH₃C(O)-, также называемый этаноил) и бензоил (PhC(O)-).

[0040] Термин “алкил” или “алифатический”, применяемый в данном документе, означает прямоцепочечную (т. е., неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной и которая имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное алкильная группа представляет собой углеводородную цепь из 1-20 алкильных атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от одного до двенадцати атомов углерода (C₁-C₁₂). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от одного до восьми атомов углерода (C₁-C₈). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода (C₁-C₆). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода (C₁-C₄). В некоторых вариантах осуществления циклическая алкильная группа содержит от трех до шести атомов углерода (C₃-C₆). Неограничивающие примеры

замещенных и незамещенных линейных, разветвленных и циклических алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, вторбутил, изобутил, третбутил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, гидроксиметил, хлорметил, фторметил, трифторметил, аминометил, 2-аминоэтил, 3-аминопропил, 4-аминобутил, диметиламинометил, 2-диметиламиноэтил, 3-диметиламинопропил, 4-диметиламинобутил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, трифторэтил и трифторпропил.

[0041] “Алкокси”, применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, как определено ранее, присоединенной к основной углеродной цепи через атом кислорода (“алкокси”).

[0042] “Галоген” и “галоген”, применяемые в данном документе, является взаимозаменяемым и относится к атомам галогена, таким как фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I).

[0043] “Галогеналкил” относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими атомами галогена (F, Cl, Br, I). Например, “фторметил” относится к метильной группе, замещенной одним или несколькими атомами фтора (например, монофторметилу, дифторметилу или трифторметилу).

[0044] “Галогеналкокси” относится к алкоксигруппе, замещенной одним или несколькими атомами галогена (F, Cl, Br, I). Например, “фторметокси” относится к метоксигруппе, замещенной одним или несколькими атомами фтора (например, монофторметокси, дифторметокси или трифторметокси).

[0045] “Гидроксиалкил” относится к алкильной группе, замещенной одной или несколькими гидроксигруппами (-OH).

[0046] Термины “циклоалкил” и “циклоалкильная группа”, применяемые взаимозаменяемо в данном документе, относятся к циклическому насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, содержащему от трех до двенадцати атомов углерода, который характеризуется одной точкой присоединения к остальной части молекулы. Циклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит от трех до восьми атомов углерода (C₃-C₈). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит от трех до шести атомов углерода (C₃-C₆). Неограничивающие примеры замещенных и незамещенных циклоалкилов включают циклопропил, циклопропилметил, циклобутил, циклобутилметил, циклопентил, циклопентилметил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

[0047] Термины “алкилен” и “алкиленовая группа”, применяемые взаимозаменяемо в данном документе, относятся к насыщенному двухвалентному (т. е., характеризующемуся двумя точками присоединения к остальной части молекулы) углеводородному радикалу, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода (C₁-C₁₂). Алкиленовые группы могут быть линейными, разветвленными или циклическими. Алкиленовые группы могут быть незамещенными или замещенными. В некоторых вариантах осуществления

алкиленовая группа содержит от одного до девяти атомов углерода (C_1-C_8). В некоторых вариантах осуществления алкиленовая группа содержит от одного до шести атомов углерода (C_1-C_6). В некоторых вариантах осуществления алкиленовая группа содержит от одного до четырех атомов углерода (C_1-C_4). Неограничивающие примеры алкиленовых групп включают метилен и этилен.

[0048] Термины “алкенил” и “алкенильная группа”, применяемые взаимозаменяемо в данном документе, относятся к одновалентному (т. е., имеющему одну точку присоединения к остальной части молекулы) углеводородному радикалу, содержащему от двух до восьми атомов углерода (C_2-C_8), с по меньшей мере одним ненасыщенным участком (т. е., sp^2 -углерод-углеродной двойной связью). Алкенильные группы могут быть линейными, разветвленными или циклическими. Алкенильные группы могут быть незамещенными или замещенными. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит от двух до шести атомов углерода (C_2-C_6). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит от двух до четырех атомов углерода (C_2-C_4). Алкенильные группы могут иметь E- или Z-ориентации. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают этенил (также называемый винил), 1-пропенил, изо-пропенил и 2-хлорезатемил.

[0049] Термины “алкенилен” и “алкениленовая группа”, применяемые взаимозаменяемо в данном документе, относятся к двухвалентному (т. е. имеющему одну точку присоединения к остальной части молекулы) углеводородному радикалу, содержащему от двух до девяти атомов углерода (C_2-C_8), с по меньшей мере одним ненасыщенным участком (например, sp^2 -углерод-углеродной двойной связью). Алкениленовые группы могут быть линейными, разветвленными или циклическими. Алкениленовые группы могут быть незамещенными или замещенными. В некоторых вариантах осуществления алкиленовая группа содержит от двух до шести атомов углерода (C_2-C_6). В некоторых вариантах осуществления алкиленовая группа содержит от двух до четырех атомов углерода (C_2-C_4). Алкиленовые группы могут иметь E- или Z-ориентации. Неограничивающие примеры алкенильных групп представляют собой этенилен (также называемый винилен).

[0050] Термины “алкинил” и “алкинильная группа”, применяемые взаимозаменяемо в данном документе, относятся к одновалентному (т. е. имеющему одну точку присоединения к остальной части молекулы) углеводородному радикалу, содержащему от двух до восьми атомов углерода (C_2-C_8), с по меньшей мере одним ненасыщенным участком (т. е. sp -углерод-углеродной тройной связью). Алкинильные группы могут быть линейными или разветвленными. Алкинильные группы могут быть незамещенными или замещенными. В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит от двух до шести атомов углерода (C_2-C_6). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит от двух до четырех атомов углерода (C_2-C_4). Неограничивающим примером алкинильной группы является этинил.

[0051] Термины “алкинилен” и “алкиниленовая группа”, применяемые

взаимозаменяемо в данном документе, относятся к двухвалентному (т. е. имеющему две точки присоединения к остальной части молекулы) углеводородному радикалу, содержащему от двух до восьми атомов углерода (C_2-C_8), с по меньшей мере одним ненасыщенным участком (т. е. sp-углерод-углеродной тройной связью). Алкиниленовые группы могут быть линейными или разветвленными. Алкиниленовые группы могут быть незамещенными или замещенными. В некоторых вариантах осуществления алкиниленовая группа содержит от двух до шести атомов углерода (C_2-C_6). В некоторых вариантах осуществления алкиниленовая группа содержит от двух до четырех атомов углерода (C_2-C_4). Неограничивающим примером алкиниленовой группы является этинилен.

[0052] Применяемые в данном документе “ароматические группы” или “ароматические кольца” относятся к химическим группам, которые содержат сопряженные плоские кольцевые системы с делокализованными пи-электронными орбиталями, состоящими из $[4n+2]$ p-орбитальных электронов, где n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 6. Неограничивающие примеры ароматических групп включают арильные и гетероарильные группы.

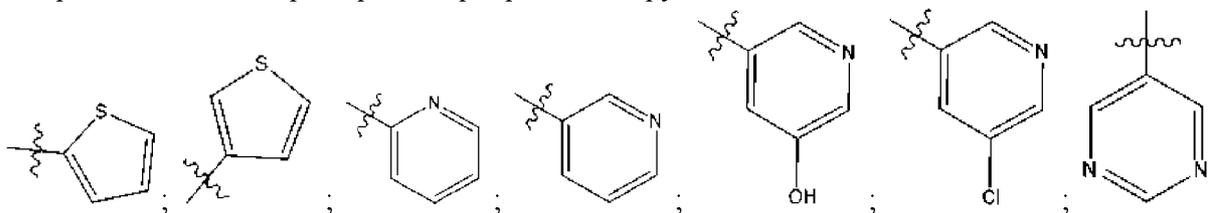
[0053] Термины “арил” и “арильная группа”, применяемые взаимозаменяемо в данном документе, относятся к одновалентному (т. е. имеющему одну точку присоединения к остальной части молекулы) ароматическому углеводородному радикалу из 6-20 атомов углерода (C_6-C_{20}). Арильные группы могут быть незамещенными или замещенными. Неограничивающие примеры незамещенных и замещенных арильных групп включают фенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2,6-дихлорфенил, 3,4-дифторфенил, 2-гидроксифенил, 3-гидроксифенил, 4-гидроксифенил, 2-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 2-феноксифенил, 3-феноксифенил, 4-феноксифенил, 2-цианфенил, 3-цианфенил, 4-цианфенил, 2-диметиламинофенил, 3-диметиламинофенил, 4-диметиламинофенил, 3-метилсульфонилфенил, 4-метилсульфонилфенил, 3-аминофенил, 3-метиламинофенил, 3-(2-гидроксиэтокси)фенил, 2-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 4-трифторметилфенил, 2-изопропилфенил, 3-изопропилфенил, 4-изопропилфенил, 1-нафтил и 2-нафтил.

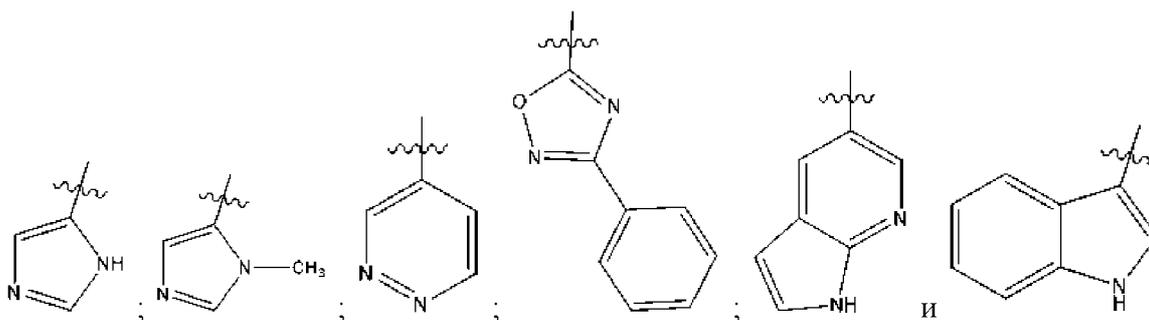
[0054] Термин “гетероалкил”, применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один из атомов углерода в цепи заменен гетероатомом, таким как азот, кислород, фосфор и сера. Гетероалкильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0055] Термины “гетероциклоалкил”, “гетероцикл”, “гетероциклил” и “гетероциклическая группа”, применяемые взаимозаменяемо в данном документе, относятся к насыщенной или частично ненасыщенной кольцевой системе, содержащей 3-20 атомов, где по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой гетероатом, например азот, кислород, фосфор и серу. Гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до 10 атомов. В некоторых вариантах

осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до 7 атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа является бициклической. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит сочлененные кольца. Неограничивающие примеры незамещенных и замещенных гетероциклоалкильных групп включают пирролидинил, N-метилпирролидинил, азетидинил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, 3-гидроксипирролидинил, 3-метоксипирролидинил и бензодиоксилил.

[0056] Термины “гетероарил” и “гетероарильная группа”, применяемые взаимозаменяемо в данном документе, относятся к ароматической кольцевой системе, содержащей от 3 до 20 атомов, где по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой гетероатом, например, азот, кислород, фосфор и серу. Гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 9 атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит 5 атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит 6 атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит 7 атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа является бициклической. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит сочлененные кольца. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридинил, имидазолил, имидазопиридинил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксадиазолил, 3-метил-1,2,4-оксадиазолил, 3-фенил-1,2,4-оксадиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, фуропиридинил и 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают:





[0057] Фраза “необязательно замещенный”, применяемая в данном документе, означает, что он может или может не быть “замещенным”. Термин “замещенный”, применяемый в данном документе, относится к замене одного или нескольких атомов водорода в группе (например, в алкильной группе, алкиленовой группе, алкенильной группе, алкениленовой группе, алкинильной группе, алкиниленовой группе, арильной группе, гетероциклоалкильной группе, или гетероарильной группе) одним или несколькими заместителями. Неограничивающие примеры заместителей, которые заменяют один атом водорода, включают галоген, гидроксил и amino. Неограничивающие примеры заместителей, которые заменяют два атома водорода, включают оксо и метилен. Неограничивающие примеры заместителей, которые заменяют три атома водорода, включают нитрил.

[0058] Дополнительные неограничивающие примеры заместителей включают:

линейные, разветвленные и циклические C_1 - C_6 -алкильные группы, неограничивающие примеры которых включают метил, этил, n-пропил, изо-пропил, циклопропил, n-бутил втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, циклобутил, циклопентил и циклогексил;

линейные, разветвленные и циклические C_2 - C_8 -алкенильные группы, неограничивающие примеры которых включают этенил (также называемый винил), 1-пропенил и изо-пропенил;

линейные, разветвленные и циклические C_2 - C_8 -алкинильные группы, неограничивающие примеры которых включают этинил;

замещенные и незамещенные арильные группы, неограничивающие примеры которых включают фенил, 2-фторфенил, 3-метилфенил, 4-хлорфенил, 2,6-дихлорфенил, 3,4-дифторфенил, 3-гидроксифенил, 4-цианофенил, 2-диметиламинофенил, 3-метилсульфонилфенил, 4-трифторметилфенил, 3-изопропилфенил, 1-нафтил и 2-нафтил;

замещенные и незамещенные гетероциклические группы, неограничивающие примеры которых включают пирролидинил, N-метилпирролидинил, азетидинил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, 3-гидроксипирролидинил и 3-метоксипирролидинил;

замещенные и незамещенные гетероарильные группы, неограничивающие примеры которых включают пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксадиазолил, 3-метил-1,2,4-оксадиазолил, 3-фенил-1,2,4-оксадиазолил, индолил, бензотиазолил и 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил;

$-(CR_aR_b)_zOR_c$, неограничивающие примеры которых включают $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2OH$ и $-OCH_2CH_3$;

$-(CR_aR_b)_zN(R_c)(R_d)$, неограничивающие примеры которых включают $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$,

$-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$,

атом галогена, неограничивающие примеры которого включают атом фтора ($-F$) и атом хлора ($-Cl$);

$-(CR^aR^b)_zCN$;

$-(CR^aR^b)_zNO_2$;

$-CH_xX_y$, где X представляет собой атом галогена, а сумма $x+y$ равна 3, неограничивающие примеры которых включают $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$;

$-(CR^aR^b)_zC(O)R^c$, неограничивающие примеры которых включают $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$ и $-CH_2COCH_3$;

$-(CR^aR^b)_zC(O)OR^c$, неограничивающие примеры которых включают CO_2H , $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ и $-CH_2CO_2CH_3$,

$-(CR^aR^b)_zC(O)N(R^c)(R^d)$, неограничивающие примеры которых включают $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CH_2CON(CH_3)_2$;

$-(CR^aR^b)_zSO_2R^c$; неограничивающие примеры которых включают $-SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2H$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$ и $-CH_2SO_2C_6H_5$; и

$-(CR^aR^b)_zSO_3R^c$; неограничивающие примеры которых включают $-SO_3H$, $-SO_3CH_3$, $-CH_2SO_3H$,

$-CH_2SO_3CH_3$, $-SO_3C_6H_5$ и $-CH_2SO_3C_6H_5$;

где каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода и замещенного или незамещенного линейного, разветвленного или циклического C_1 - C_6 -алкила, каждый из R^c и R^d независимо выбран из водорода, замещенного или незамещенного линейного, разветвленного или циклического C_1 - C_6 -алкила и -арила, или где R^c и R^d вместе образуют кольцевую систему, содержащую от 3 до 7 атомов, и z выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

[0059] Применяемый в данном документе термин “фармацевтическая композиция” относится к препарату, который находится в такой форме, которая позволяет биологической активности активного ингредиента быть эффективной, и который не содержит дополнительных компонентов, которые являются неприемлемо токсичными для субъекта, которому будут вводить композицию. В некоторых вариантах осуществления такая композиция может быть стерильной.

[0060] Термин “фармацевтически приемлемый”, применяемый в данном документе к “фармацевтически приемлемой соли” и “фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу”, относится к компоненту, который в пределах объема обоснованного медицинского решения подходит для использования в контакте с тканями человека и других млекопитающих без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п. и соизмерим с разумным соотношением польза/риск.

[0061] Фраза “фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество”,

используемая в данном документе, относится к фармацевтически приемлемому материалу, выбранному из растворителя, диспергента, разбавителя, дисперсии, суспензионной добавке, поверхностно-активного средства, изотонического средства, загущающего или эмульгирующего средства, консерванта, полимера, пептида, белка, клетки, гиалуронидазы и их смесей. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой водный растворитель.

[0062] “Лечение”, “лечить”, и “осуществление лечения” относится к реверсии, облегчению (например, облегчению одного или нескольких симптомов) и/или задержке прогрессирования медицинского состояния или нарушения, описанного в данном документе.

[0063] Термины “заболевание” и “нарушение” применяются взаимозаменяемо в данном документе и относятся к любому изменению состояния тела или некоторых органов, прерывающему или нарушающему осуществление функций и/или обуславливающему симптомы, такие как дискомфорт, дисфункция, дистресс или даже смерть пострадавшего индивидуума или тех, кто контактировал с человеком. Болезнь или нарушение могут также относиться к чуме, недомоганию, болезненному состоянию, заболеванию, недугу, болезни, жалобе, недомоганию или повреждению.

[0064] “Субъект”, как используется в данном документе, означает животное, такое как млекопитающее, и
в частности, человека.

[0065] Применяемый в данном документе термин “введение” относится к помещению соединения, его фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, включающей таковое, в ткань млекопитающего или субъекта, способом или путем, который приводит к по меньшей мере частичной локализации соединения, соли и/или композиции в нужном месте или в ткани.

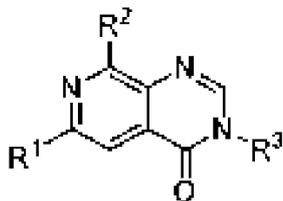
[0066] Термин “терапевтически эффективное количество”, используемый в данном документе, относится к количеству соединения или соли, которое обеспечивает желаемый эффект, для которого его вводят (например, улучшение симптомов заболевания или состояния, опосредованных передачей сигналов АНР, уменьшение тяжести такого заболевания или состояния или его симптомов и/или замедление прогрессирования любого из вышеперечисленного). Точное количество эффективной дозы будет зависеть от цели лечения и будет установлено специалистом в данной области техники с использованием известных методик (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

[0067] Специалисту в данной области должно быть понятно, что когда раскрывается количество соединения, соответствующее количество формы фармацевтически приемлемой соли соединения представляет собой количество, эквивалентное количеству свободного основания соединения. Количества соединений и фармацевтически приемлемых солей, раскрытые в данном документе, основаны на форме свободного основания соответствующего соединения. Например, “10 мг по меньшей мере одного

соединения, выбранного из соединений формул I или Ia и их фармацевтически приемлемых солей” относится к 10 мг соединения формул I или Ia или количеству фармацевтически приемлемой соли соединения формул I или Ia, эквивалентному 10 мг соответствующего соединения формул I или Ia.

[0068] “Эффективность” соединения или композиции по настоящему изобретению может быть оценена любым способом, известным специалисту в данной области техники, включая способы, описанные в примерах по настоящему изобретению. Эффективность может быть установлена *in vitro* (биохимически и/или биологически в культивируемых клетках) и/или *in vivo*. Эффективность *in vitro* можно использовать для экстраполяции или прогнозирования некоторой степени эффективности *in vivo* у животного или у человека. Могут применяться эталон, или стандарт, или сравнение. Термин “эффективный” при ингибировании рецептора (такого как АНР) и/или передачи сигнала, опосредованного ферментом, в контексте настоящего описания и формулы изобретения означает снижение/активацию активности рецептора и/или активацию и распространение посредством сигнального пути в контексте активации нижестоящей молекулы или известного биологического эффекта на обнаруживаемую или измеримую величину по сравнению с исходной активностью. Специалист в данной области техники может оценить это *in vitro* или *in vivo* и, в некоторых случаях, экстраполировано на предмет того, какой может быть активность или польза *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления снижение или активацию измеряют в виде процентного снижения или активации по отношению к активности в отсутствие воздействия соединения по настоящему изобретению, включая, например, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или приблизительно 100%. Активность также может находиться в диапазоне, например, 5-10%, 10-20% и любом другом интервале диапазона от 1% до 100%. Количество является “эффективным” *in vivo*, если оно приносит какую-либо пользу субъекту, которому вводят соединение или соль.

[0069] В данном документе раскрыты соединения формулы (I):



(I),

и их фармацевтически приемлемые соли,

где

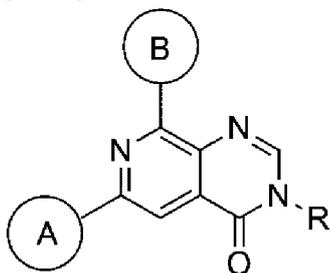
каждый из R¹ и R² независимо выбран из необязательно замещенных алкилов, необязательно замещенных сложных эфиров, необязательно замещенных гетероалкилов, необязательно замещенных ацилов, необязательно замещенных амидов, необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных

циклоалкилов, необязательно замещенных аминов и необязательно замещенных гетероциклоалкилов; и

R^3 выбран из водорода, необязательно замещенных алкилов, необязательно замещенных ацилов, необязательно замещенных амидов, необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных циклоалкилов, необязательно замещенных сложных эфиров, необязательно замещенных гетероалкилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных гетероциклоалкилов, необязательно замещенных аминов, циано, атомов галогена, гидроксильных и $-C(O)H$.

[0070] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой диалкиламин. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой диэтиламин.

[0071] Также в данном документе раскрыты соединения формулы Ia:



(Ia),

и их фармацевтически приемлемые соли,

где

кольцо А выбрано из необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных циклоалкилов и необязательно замещенных гетероциклоалкилов;

кольцо В выбрано из необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных циклоалкилов и необязательно замещенных гетероциклоалкилов; и

R выбран из водорода, необязательно замещенных алкилов, необязательно замещенных ацилов, необязательно замещенных амидов, необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных циклоалкилов, необязательно замещенных сложных эфиров, необязательно замещенных гетероалкилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных гетероциклоалкилов, амина, циано, атомов галогена, гидроксильных и $-C(O)H$.

[0072] В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из 6-10-членных арилов, 5-10-членных гетероариллов, 3-10-членных циклоалкилов и 3-10-членных гетероциклоалкилов, где каждый 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил является независимо необязательно замещенным 1-5 вариантами R^A .

[0073] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из 6-10-членных арилов, 5-10-членных гетероариллов, 3-10-членных циклоалкилов и 3-10-членных гетероциклоалкилов, где каждый 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-

членный циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил является независимо необязательно замещенным 1-5-заместителями R^B .

[0074] В некоторых вариантах осуществления R выбран из водорода, C_1 - C_{10} алкилов, 6-10-членных арилов, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'R'$, 3-10-членных циклоалкилов, $-C(O)OR'$, C_1 - C_{10} гетероалкилов, 5-10-членных гетероариллов, 3-10-членных гетероциклоалкилов, амина, циано, галогено, гидрокси, и

$-C(O)H$, где каждый C_1 - C_{10} алкил, 6-10-членный арил, 3-10-членный циклоалкил, C_1 - C_{10} гетероалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклоалкил является независимо необязательно замещенным 1-5 вариантами R^C .

[0075] В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо выбран из водорода, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} галогеналкилов, C_1 - C_{10} гидроксиалкилов и C_1 - C_{10} гетероалкилов.

[0076] В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо выбран из атомов галогена, гидрокси, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} галогеналкилов, C_1 - C_{10} алкокси, C_1 - C_{10} галогеналкокси, C_1 - C_{10} гидроксиалкилов и $NR''R''$.

[0077] В некоторых вариантах осуществления каждый R^B независимо выбран из атомов галогена, гидрокси, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} галогеналкилов, C_1 - C_{10} алкокси, C_1 - C_{10} галогеналкокси, C_1 - C_{10} гидроксиалкилов и $NR''R''$.

[0078] В некоторых вариантах осуществления каждый R^C независимо выбран из атомов галогена, гидрокси, циано, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} алкокси, C_1 - C_{10} галогеналкилов, 3-10-членных циклоалкилов, 3-10-членных гетероциклоалкилов, 6-10-членных арилов и 5-10-членных гетероариллов.

[0079] В некоторых вариантах осуществления каждый R'' независимо выбран из водорода, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} галогеналкилов, C_1 - C_{10} гидроксиалкилов и C_1 - C_{10} гетероалкилов.

[0080] В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из 6-10-членных арилов, 5-8-членных гетероариллов, 3-10-членных циклоалкилов и 3-10-членных гетероциклоалкилов, где каждый 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил является независимо необязательно замещенным 1-5 вариантами R^A .

кольцо B выбрано из 6-10-членных арилов, 5-10-членных гетероариллов, 3-10-членных циклоалкилов и 3-10-членных гетероциклоалкилов, где каждый 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил является независимо необязательно замещенным 1-5-заместителями R^B ;

R выбран из водорода, C_1 - C_{10} алкилов, 6-10-членных арилов, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'R'$, 3-10-членных циклоалкилов, $-C(O)OR'$, C_1 - C_{10} гетероалкилов, 5-10-членных гетероариллов, 3-10-членных гетероциклоалкилов, амина, циано, атомов галогена, гидрокси и $-C(O)H$, где каждый C_1 - C_{10} алкил, 6-10-членный арил, 3-10-членный циклоалкил, C_1 - C_{10} гетероалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклоалкил является независимо необязательно замещенным 1-5 вариантами R^C ;

каждый R^{\prime} независимо выбран из водорода, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} галогеналкилов, C_1 - C_{10} гидроксиалкилов и C_1 - C_{10} гетероалкилов;

каждый R^A независимо выбран из атомов галогена, гидроксигруппы, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} галогеналкилов, C_1 - C_{10} алкокси, C_1 - C_{10} галогеналкокси, C_1 - C_{10} гидроксиалкилов и $NR''R''$;

каждый R^B независимо выбран из атомов галогена, гидроксигруппы, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} галогеналкилов, C_1 - C_{10} алкокси, C_1 - C_{10} галогеналкокси, C_1 - C_{10} гидроксиалкилов и $NR''R''$;

каждый R^C независимо выбран из атомов галогена, гидроксигруппы, циано, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} алкокси, C_1 - C_{10} галогеналкилов, 3-10-членных циклоалкилов, 3-10-членных гетероциклоалкилов, 6-10-членных арилов и 5-10 членных гетероариллов; и

каждый R'' независимо выбран из водорода, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} галогеналкилов, C_1 - C_{10} гидроксиалкилов и C_1 - C_{10} гетероалкилов.

[0081] В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из 3-10-членного циклоалкила, необязательно замещенного 1-5 вариантами R^A . В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, необязательно замещенного 1-5 вариантами R^A . В некоторых вариантах осуществления кольца А выбрано из 6-8-членных арилов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^A . В некоторых вариантах осуществления кольца А представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 вариантами R^A . В некоторых вариантах осуществления кольца А выбрано из 5-8-членных гетероариллов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^A .

[0082] В некоторых вариантах осуществления кольца А выбрано из пирролила, фуранила, фуразанила, тиофенила, имидазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, тетразолила, тиазолила, триазолила, пиразолила, пиридиныла, пиразинила, пиридазинила и пиримидинила, где каждый пирролил, фуранил, фуразанил, тиофенил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиазолил, триазолил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил и пиримидинил является независимо необязательно замещенным 1-3 вариантами R^A .

[0083] В некоторых вариантах осуществления кольца А представляет собой пиридинил, необязательно замещенный 1-3 вариантами R^A . В некоторых вариантах осуществления кольца А выбрано из 5-8-членных гетероциклоалкилов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^A . В некоторых вариантах осуществления кольца А выбрано из пирролидинила, пиразолидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолино, азепинила, тетрагидропиранила и тетрагидрофуранила, где каждый из пирролидинила, пиразолидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолино, азепинила, тетрагидропиранила и тетрагидрофуранила является независимо необязательно замещенным 1-3 вариантами R^A . В некоторых вариантах осуществления кольца А представляет собой пиперидинил или морфолино, необязательно замещенный 1-3 вариантами R^A .

[0084] В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо выбран из атомов галогена, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} галогеналкилов, C_1 - C_{10} алкокси, C_1 - C_{10} галогеналкокси и $NR''R'''$. В некоторых вариантах осуществления

каждый R^B независимо выбран из атомов галогена, C_1 - C_{10} алкилов и C_1 - C_{10} галогеналкилов. В некоторых вариантах осуществления каждый R^C независимо выбран из атомов галогена, гидроксид, циано, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} алкокси, 3-8-членных циклоалкилов, 3-8-членных гетероциклоалкилов и 6-8-членных арилов. В некоторых вариантах осуществления каждый R'' независимо выбран из водорода и C_1 - C_{10} алкилов.

[0085] В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо выбран из атомов галогена, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} галогеналкилов, C_1 - C_{10} алкокси, C_1 - C_{10} галогеналкокси и $NR''R'''$;

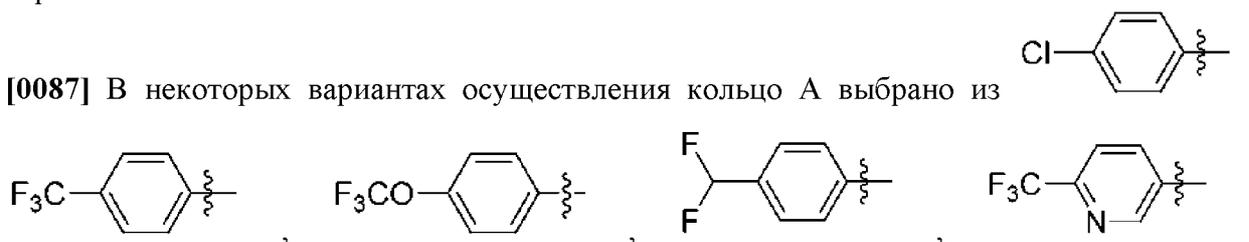
каждый R^B независимо выбран из атомов галогена, C_1 - C_{10} алкилов и C_1 - C_{10} галогеналкилов;

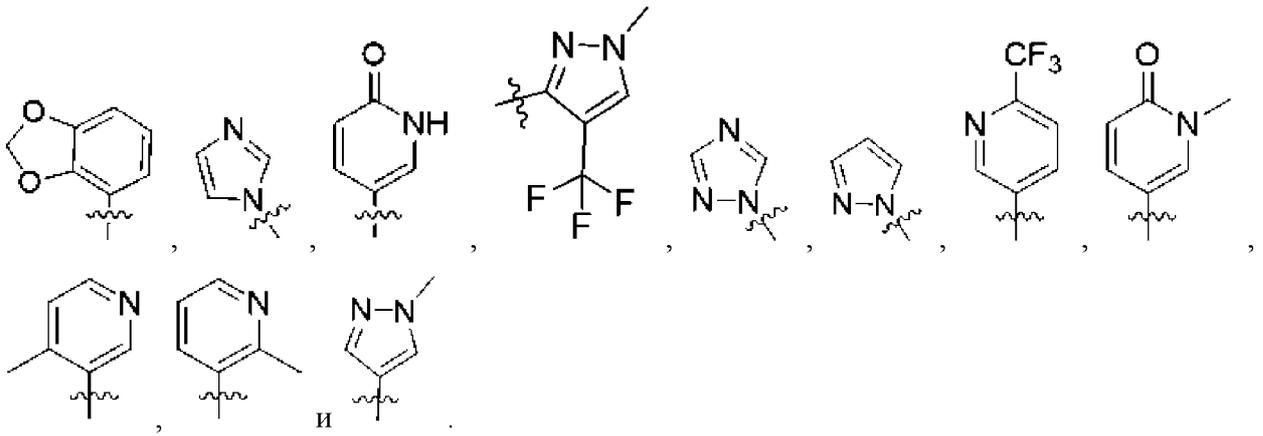
каждый R^C независимо выбран из атомов галогена, гидроксид, циано, C_1 - C_{10} алкилов, C_1 - C_{10} алкокси, 3-8-членных циклоалкилов, 3-8-членных гетероциклоалкилов и 6-8-членных арилов; и

каждый R'' независимо выбран из водорода и C_1 - C_{10} алкилов.

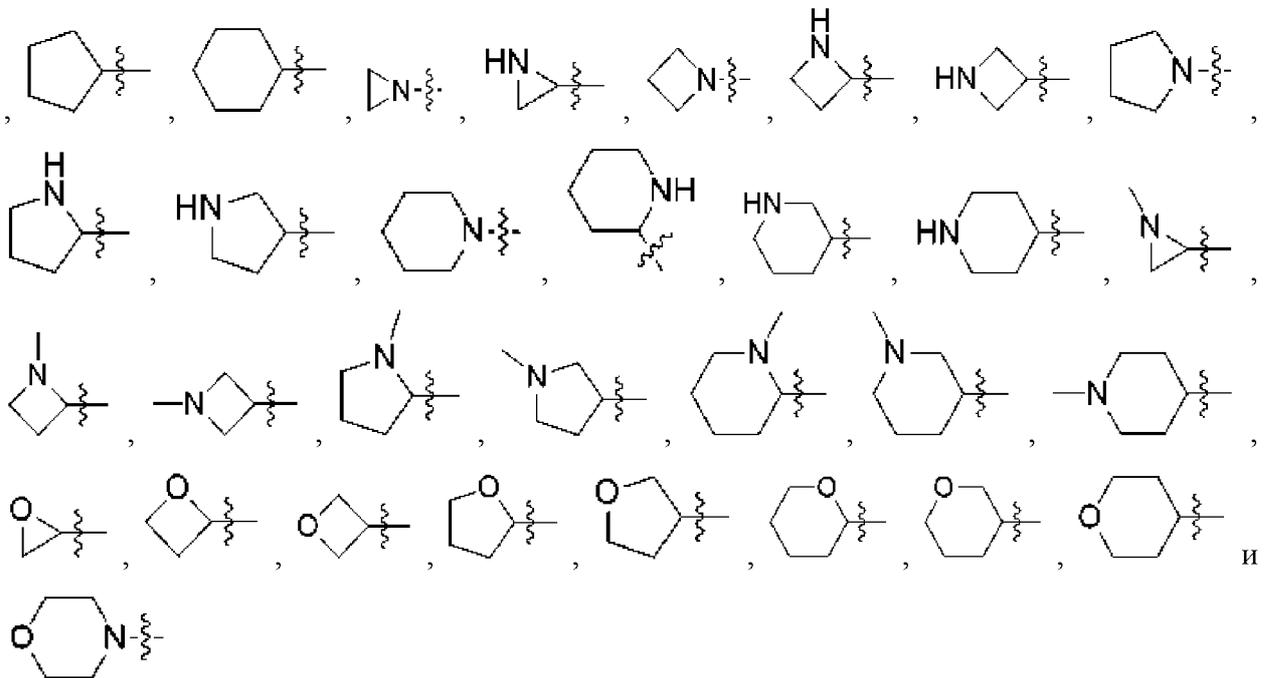
[0086] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из 6-8-членных арилов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^B . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 вариантами R^B . В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из 5-8-членных гетероариллов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^B . В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из пирролила, фуранила, фуразанила, тиофенила, имидазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, тетразолила, тиазолила, триазолила, пиразолила, пиридинила, пиразинила, пиридазинила, пиридинонила и пиримидинила, где каждый пирролил, фуранил, фуразанил, тиофенил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиазолил, триазолил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил и пиримидинил является независимо необязательно замещенным 1-3 вариантами R^B . В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из пиразолила, изотиазолила, изоксазолила, пиридинила, пиримидинила и тиофенила, где каждый из пиразолила, изотиазолила, изоксазолила, пиридинила, пиримидинила и тиофенила является независимо необязательно замещенным 1-3 вариантами R^B .

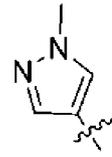
[0087] В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из

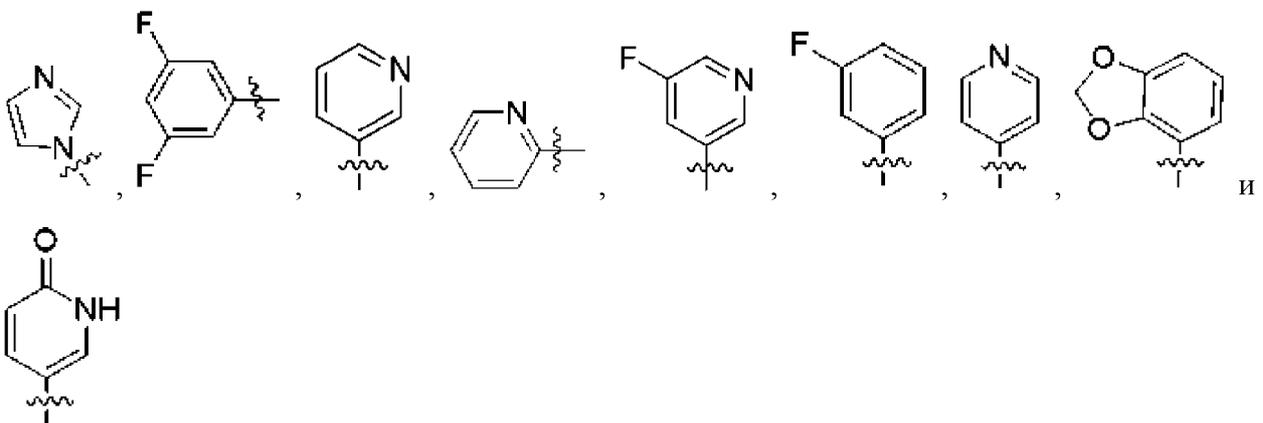


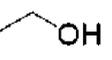


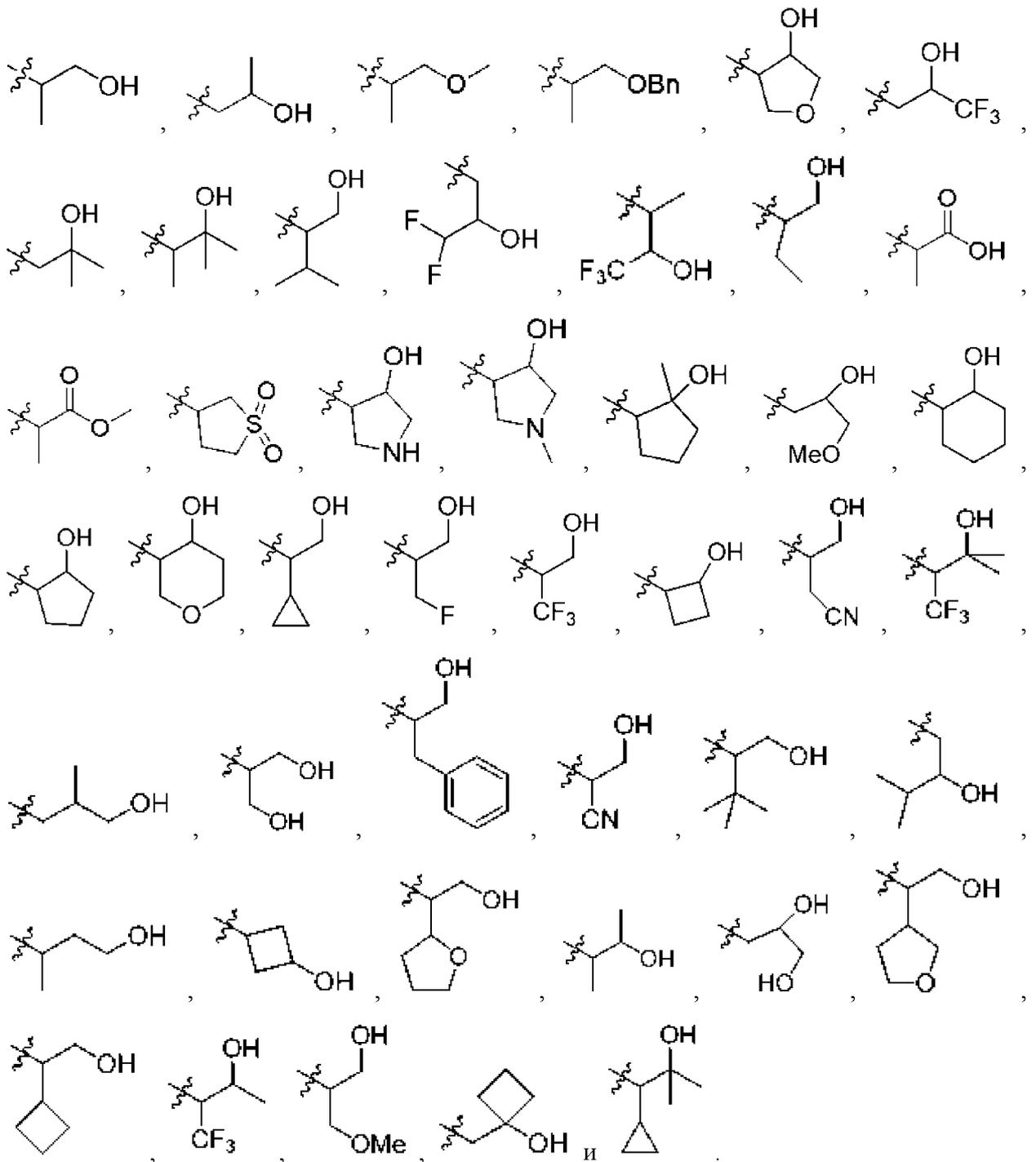
[0091] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из , ,

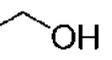


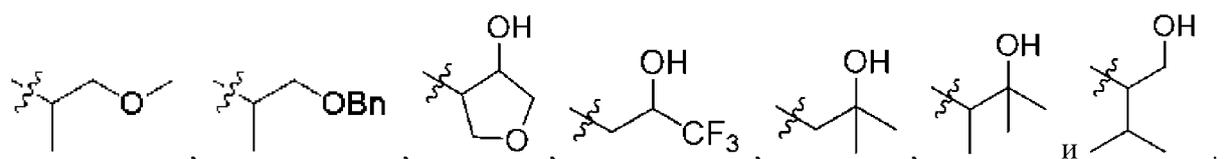
[0092] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из ,



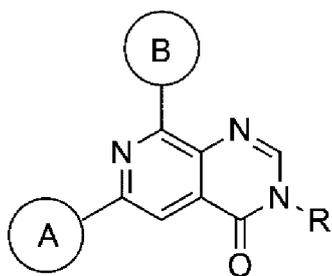
[0093] В некоторых вариантах осуществления R выбран из метила,   OH ,



[0094] В некоторых вариантах осуществления R выбран из метила,   OH ,



[0095] Также в данном документе раскрыты соединения формулы Ib:



(Ib),

и их фармацевтически приемлемые соли,

где

кольцо А выбрано из необязательно замещенных гетероариллов и необязательно замещенных гетероциклоалкилов;

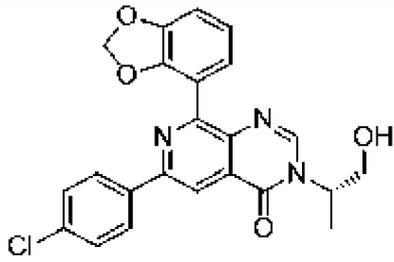
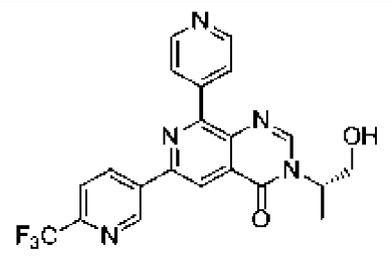
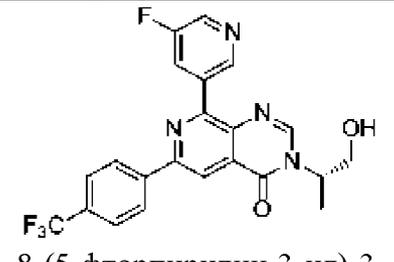
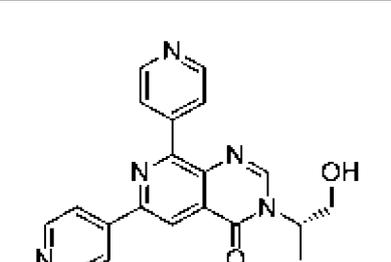
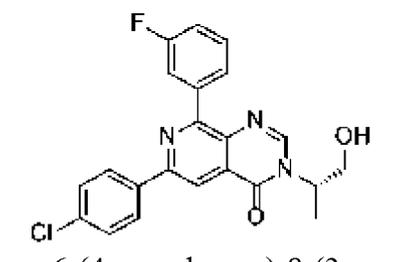
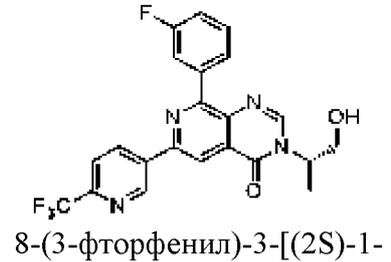
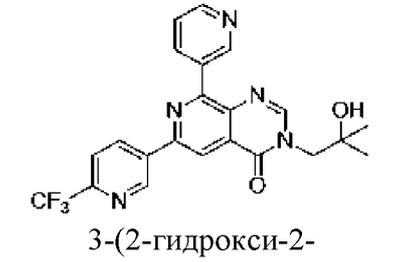
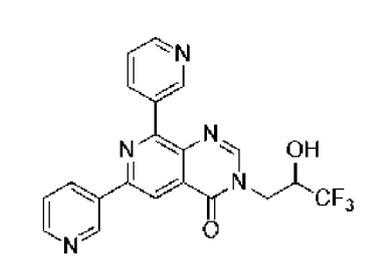
кольцо В выбрано из необязательно замещенных гетероариллов и необязательно замещенных гетероциклоалкилов; и

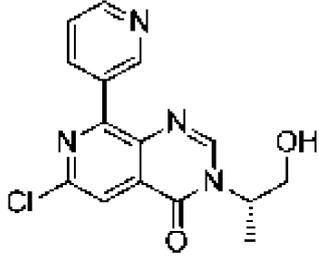
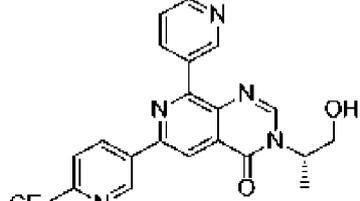
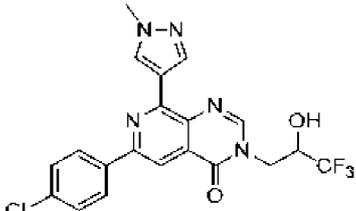
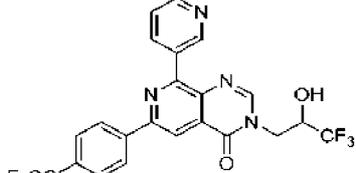
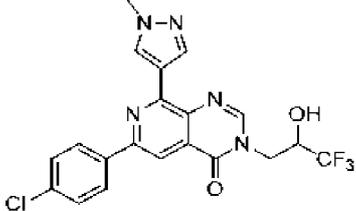
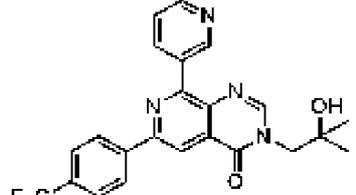
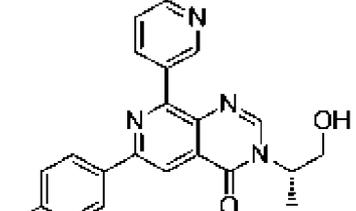
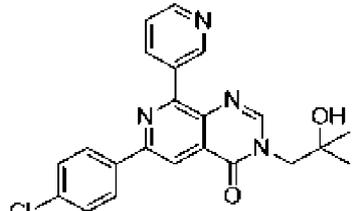
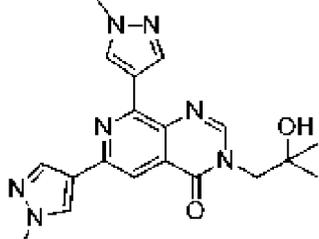
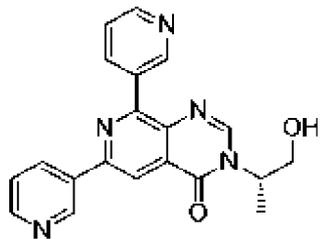
R выбран из водорода, необязательно замещенных алкилов, необязательно замещенных ацилов, необязательно замещенных амидов, необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных циклоалкилов, необязательно замещенных сложных эфиров, необязательно замещенных гетероалкилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных гетероциклоалкилов, амина, циано, атомов галогена, гидроксид и -C(O)H.

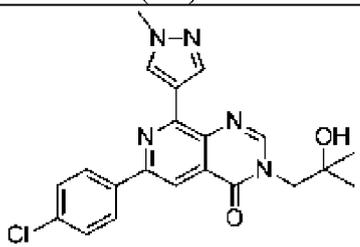
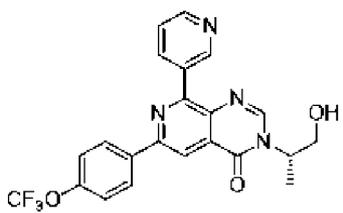
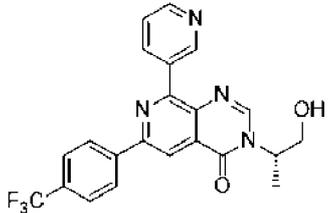
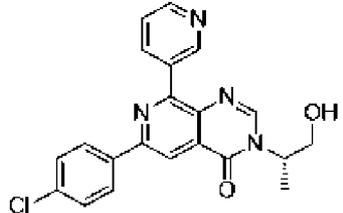
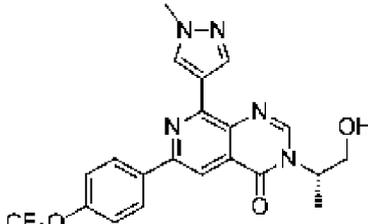
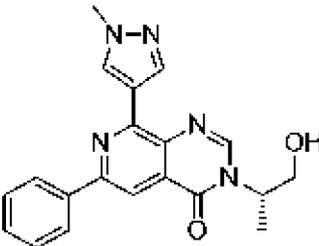
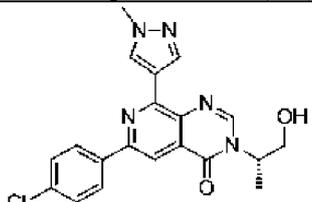
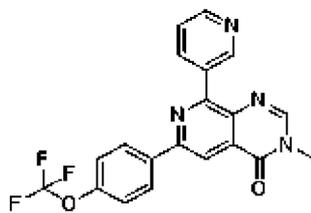
[0096] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение проиллюстрировано одним или несколькими соединениями, приведенными в **Таблице 1**.

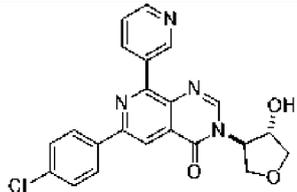
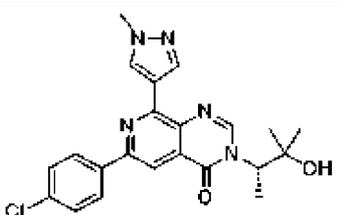
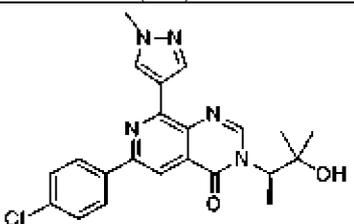
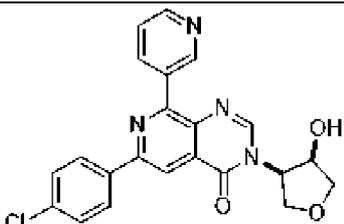
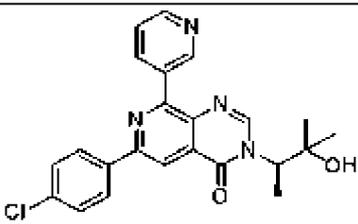
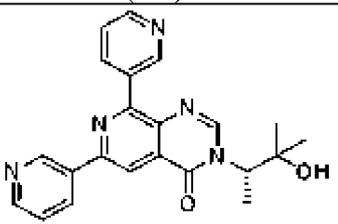
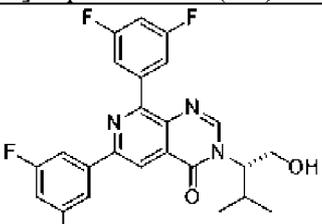
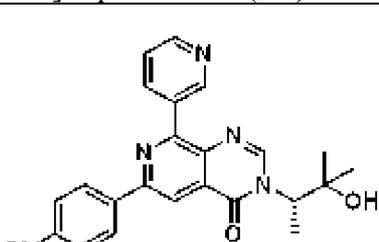
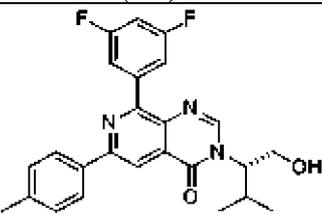
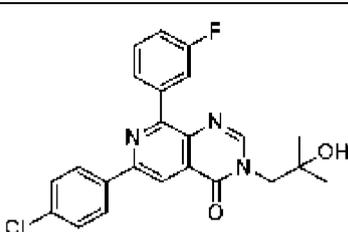
Таблица 1

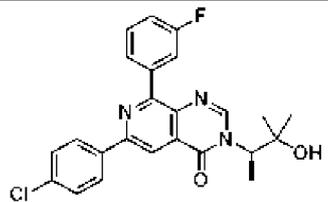
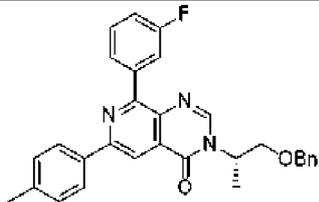
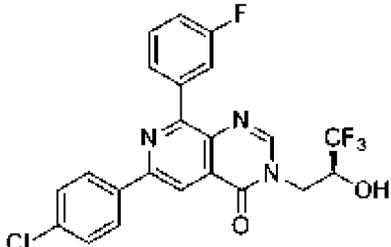
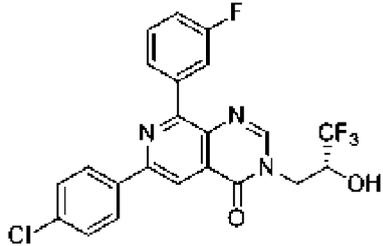
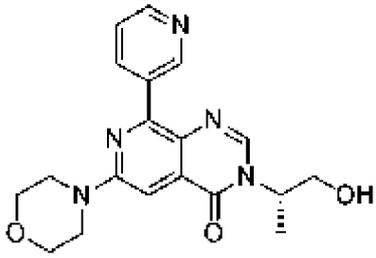
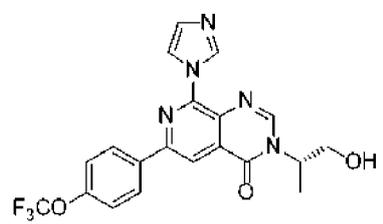
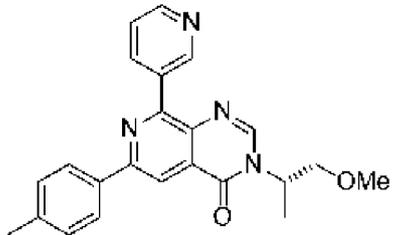
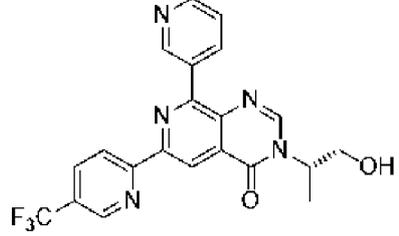
Номер соединения	Структура и название	Номер соединения	Структура и название
1	<p>8-(5-фторпиридин-3-ил)-3-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3H,4H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-он</p>	2	<p>5-[6-(4-хлорфенил)-3-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-4-оксо-3H,4H-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он</p>

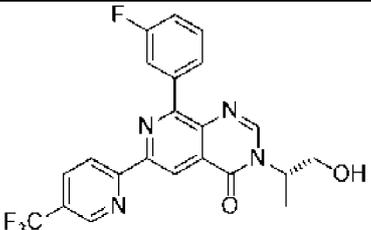
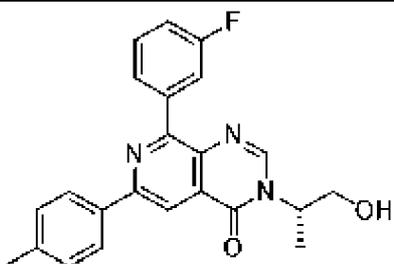
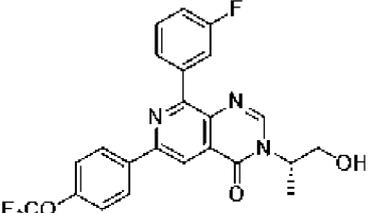
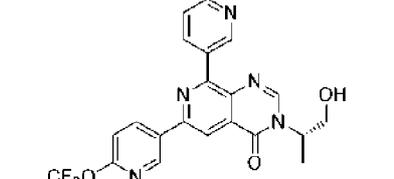
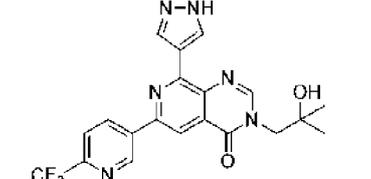
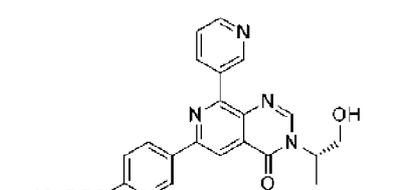
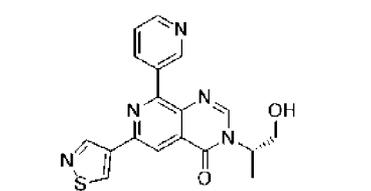
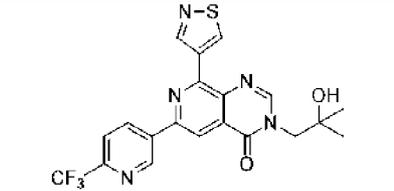
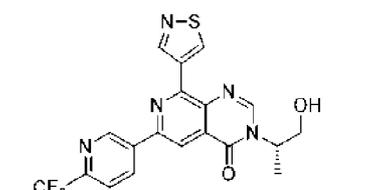
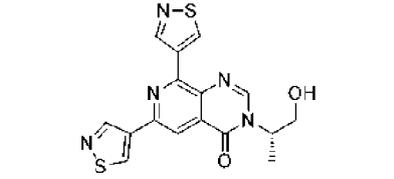
3	 <p>8-(2H-1,3-бензодиоксол-4-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3H,4H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-он</p>	4	 <p>3-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-8-(пиридин-4-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-3H,4H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-он</p>
5	 <p>8-(5-фторпиридин-3-ил)-3-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-3H,4H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-он</p>	6	 <p>3-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-6,8-бис(пиридин-4-ил)-3H,4H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-он</p>
7	 <p>6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3H,4H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-он</p>	8	 <p>8-(3-фторфенил)-3-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-3H,4H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-он</p>
9	 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	10	 <p>6,8-ди(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>

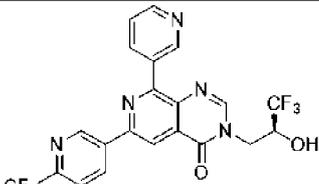
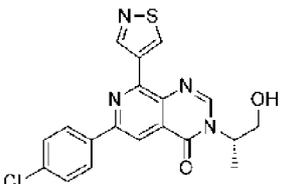
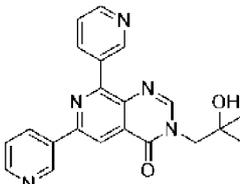
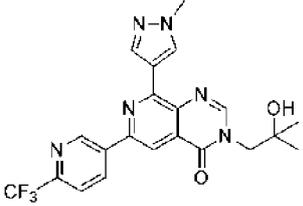
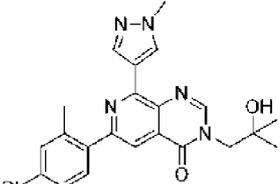
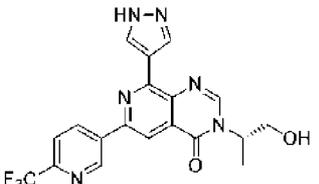
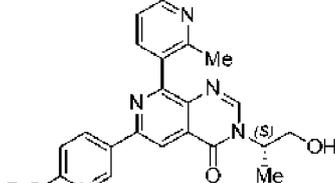
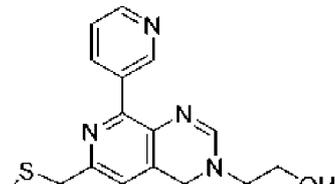
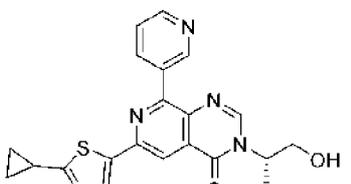
11	 <p>(S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	12	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
13	 <p>6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	14	 <p>8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
15	 <p>6-(4-хлорфенил)-8-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	16	 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
17	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	18	 <p>6-(4-хлорфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
19	 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6,8-бис(1-</p>	20	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-ди(пиридин-3-</p>

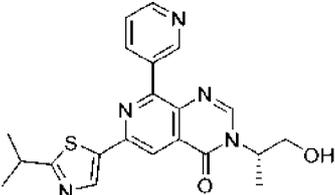
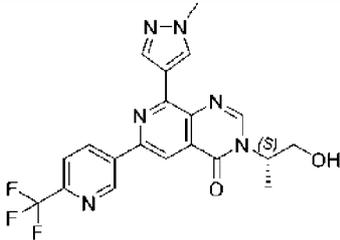
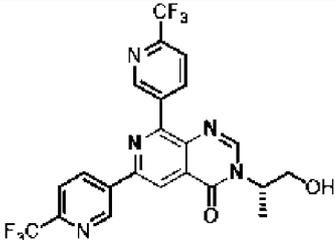
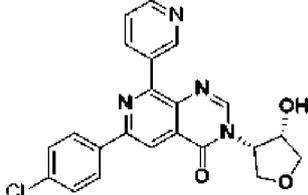
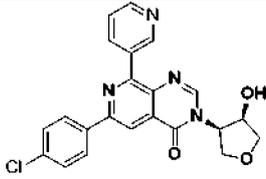
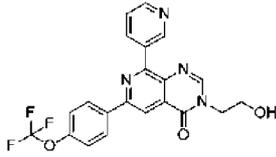
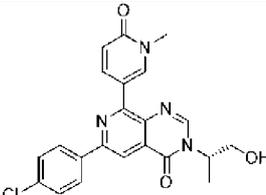
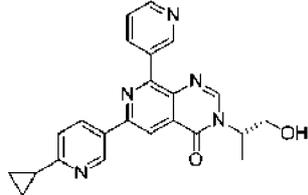
	метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он		ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он
21	 <p>6-(4-хлорфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	22	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
23	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	24	 <p>(S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
25	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	26	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
27	 <p>(S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	28	 <p>3-метил-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>

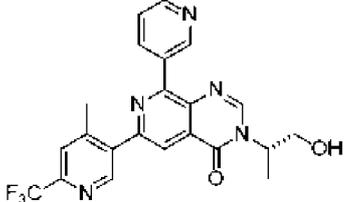
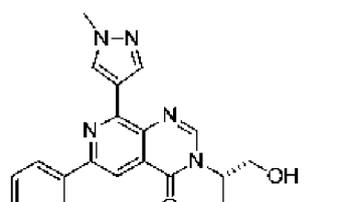
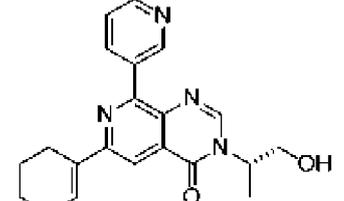
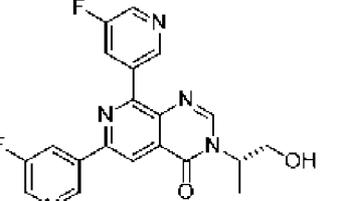
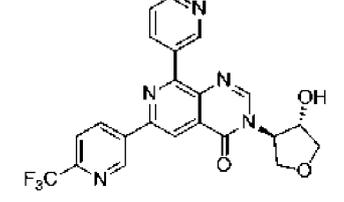
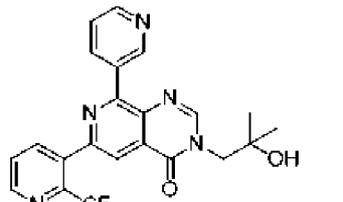
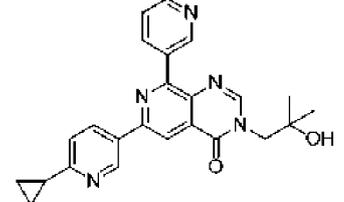
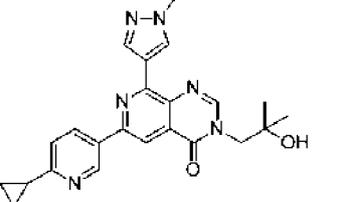
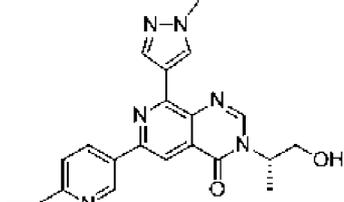
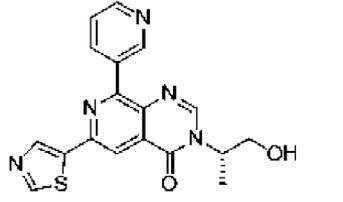
29	 <p>гас-6-(4-хлорфенил)-3- ((<i>транс</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3- ил)-8-(пиридин-3- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3H)-он</p>	30	 <p>(<i>S</i>)-6-(4-хлорфенил)-3-(3- гидрокси-3-метилбутан-2-ил)- 8-(1-метил-1H-пиразол-4- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3H)-он</p>
31	 <p>(<i>R</i>)-6-(4-хлорфенил)-3-(3- гидрокси-3-метилбутан-2-ил)- 8-(1-метил-1H-пиразол-4- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3H)-он</p>	32	 <p>гас-6-(4-хлорфенил)-3-((<i>цис</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3- ил)-8-(пиридин-3- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3H)-он</p>
33	 <p>(<i>R</i>)-6-(4-хлорфенил)-3-(3- гидрокси-3-метилбутан-2-ил)- 8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3H)-он</p>	34	 <p>(<i>S</i>)-3-(3-гидрокси-3- метилбутан-2-ил)-6,8- ди(пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3H)-он</p>
35	 <p>(<i>S</i>)-6,8-бис(3,5- дифторфенил)-3-(1-гидрокси- 3-метилбутан-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3H)-он</p>	36	 <p>(<i>S</i>)-6-(4-хлорфенил)-3-(3- гидрокси-3-метилбутан-2-ил)- 8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3H)-он</p>
37	 <p>(<i>S</i>)-8-(3,5-дифторфенил)-3-(1- гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-</p>	38	 <p>6-(4-хлорфенил)-8-(3-</p>

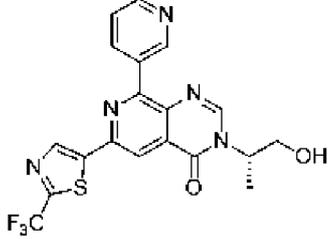
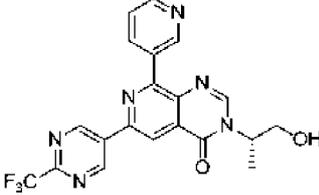
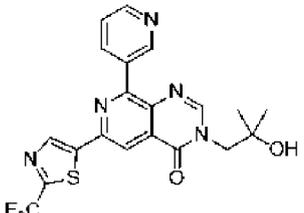
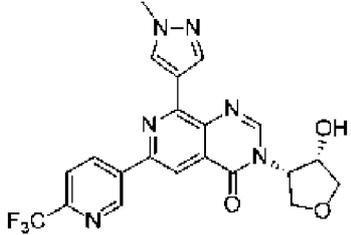
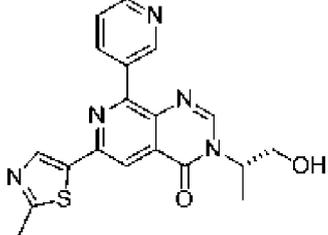
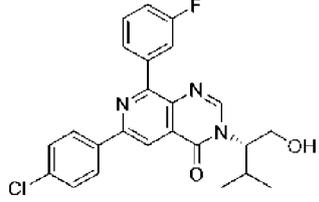
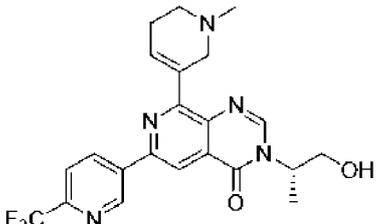
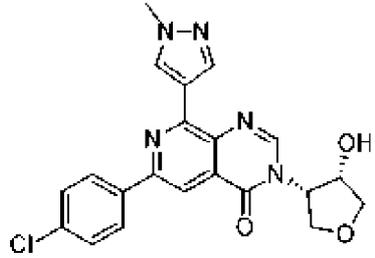
	6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он		фторфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он
39	 <p>(R)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	40	 <p>(S)-3-(1-(бензилокси)пропан-2-ил)-8-(3-фторфенил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
41	 <p>6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он, энантиомер 1</p>	42	 <p>6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он, энантиомер 2</p>
43	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-морфолино-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	44	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
45	 <p>(S)-3-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	46	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>

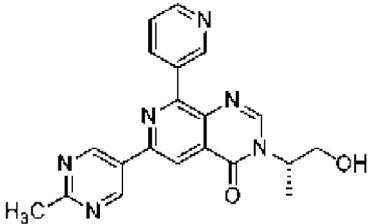
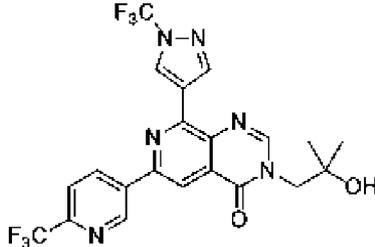
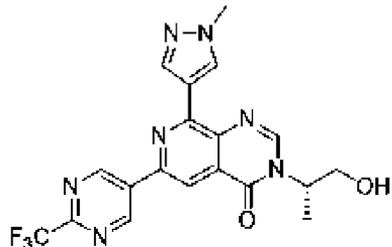
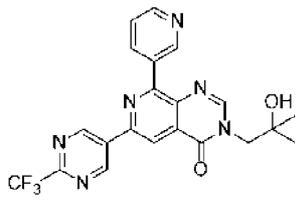
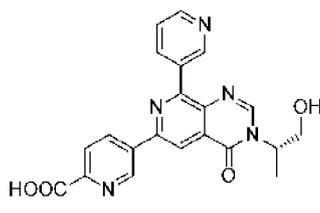
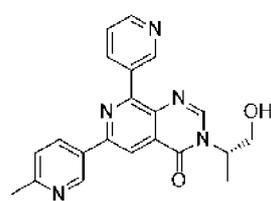
47	 <p>(S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	48	 <p>(S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
49	 <p>(S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	50	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
51	 <p>(S)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	52	 <p>метил-(S)-5-(3-(1-гидроксипропан-2-ил)-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)пиколинат</p>
53	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(изотиазол-4-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	54	 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
55	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	56	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-ди(изотиазол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>

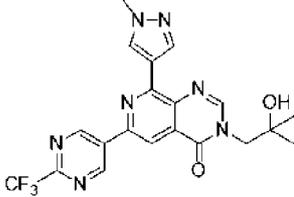
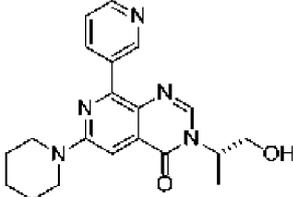
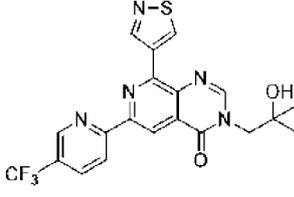
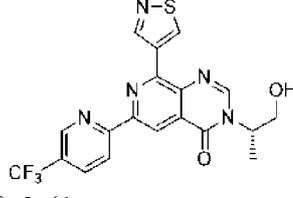
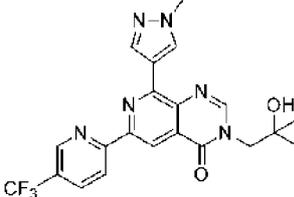
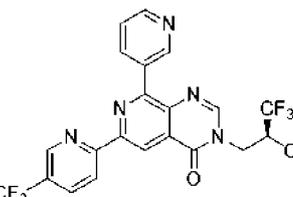
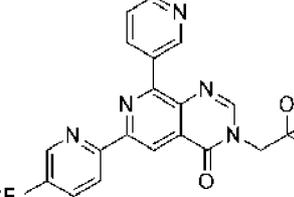
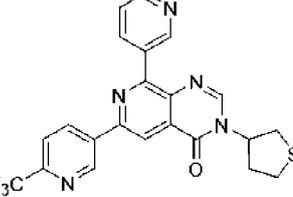
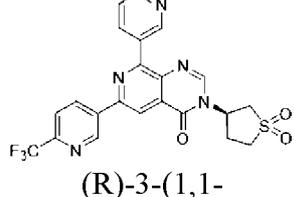
	ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он		
57	 (<i>S</i>)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	58	 (<i>S</i>)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он
59	 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6,8-ди(пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	60	 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он
61	 6-(4-хлор-2-метилфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	62	 (<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он
63	 (<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(2-метилпиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	64	 (<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(4-метилпиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он
65	 (<i>S</i>)-6-(2-циклопропилтиазол-5-	66	 (<i>S</i>)-6-(2-циклопропилтиазол-5-

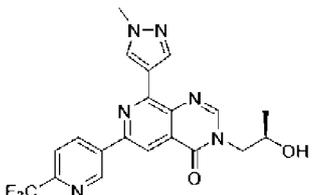
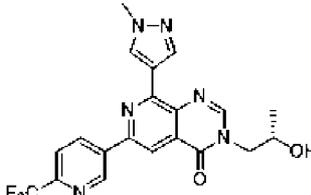
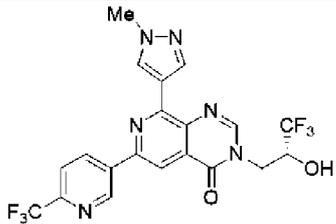
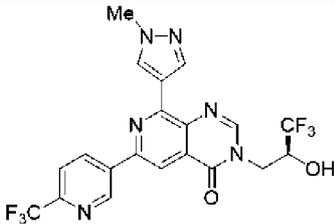
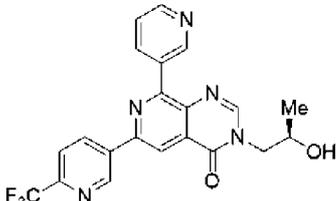
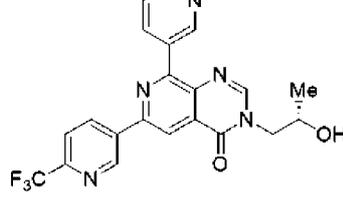
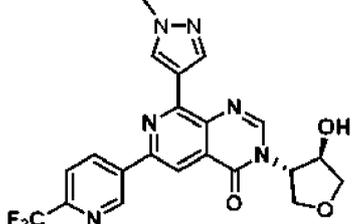
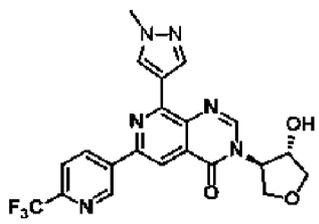
	(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метилтиазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он		ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он
67	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-изопропилтиазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	68	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
69	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-бис(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	70	 <p>6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он.</p>
71	 <p>6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	72	 <p>3-(2-гидроксиэтил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
73	 <p>(S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	74	 <p>(S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>

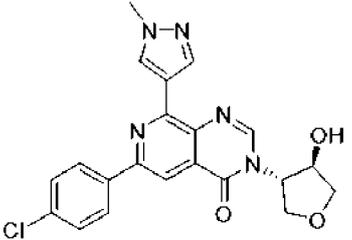
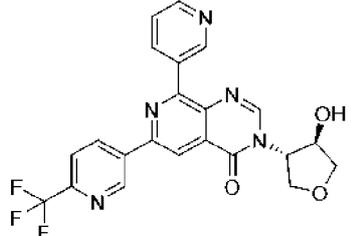
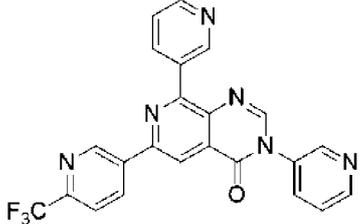
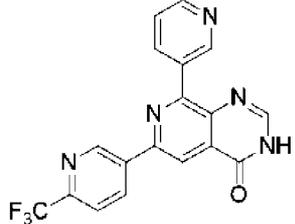
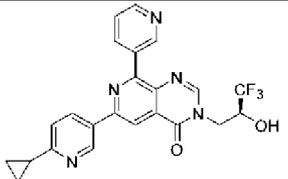
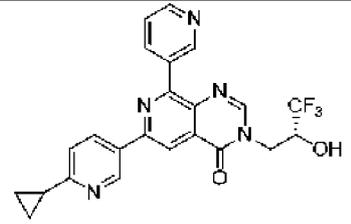
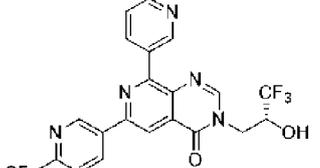
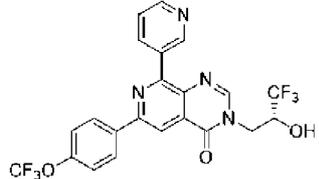
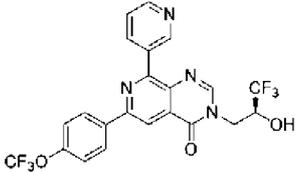
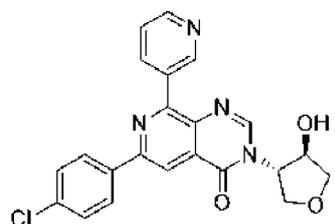
75	 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	76	 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
77	 <p>(<i>S</i>)-6-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	78	 <p>(<i>S</i>)-6,8-бис(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
79	 <p>3-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-гидроxitетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	80	 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
81	 <p>6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	82	 <p>6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
83	 <p>(<i>S</i>)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-</p>	84	 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(тиазол-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-</p>

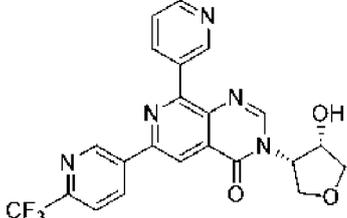
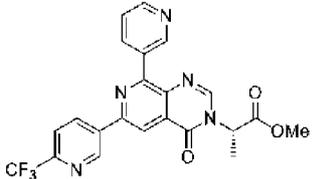
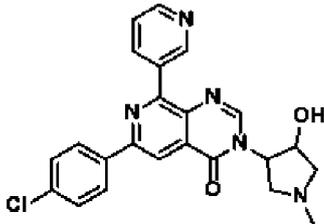
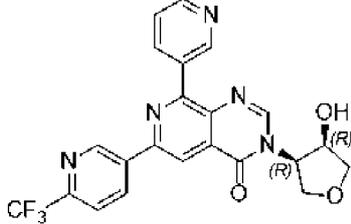
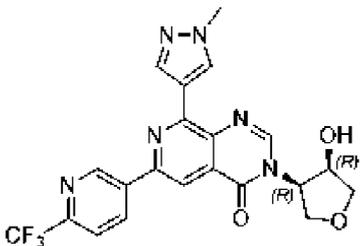
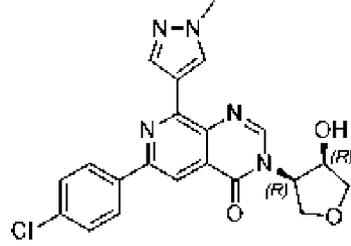
	ил)-8-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он		4(3 <i>H</i>)-он
85	 (<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	86	 (<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он
87	 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	88	 3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он
89	 (<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилтиазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	90	 (<i>S</i>)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он
91	 (<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-	92	 6-(4-хлорфенил)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-

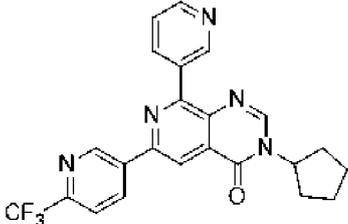
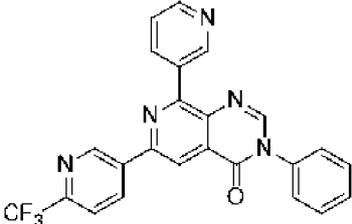
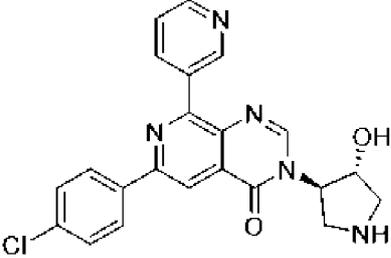
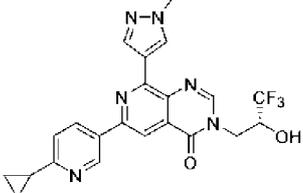
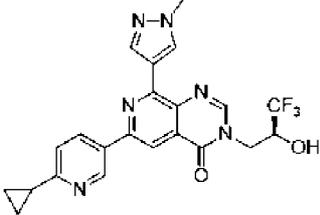
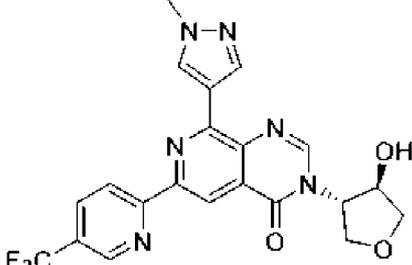
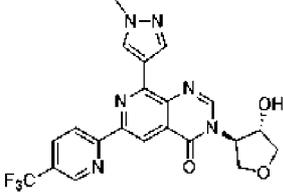
	4(3H)-он		4(3H)-он
93	 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	94	 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
95	 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	96	 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
97	 <p>(<i>S</i>)-5-(3-(1-гидроксипропан-2-ил)-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиколиновая кислота</p>	98	 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-метилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>

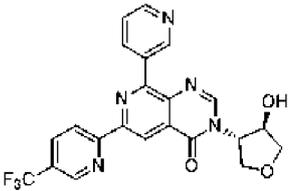
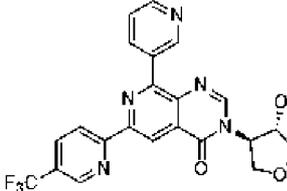
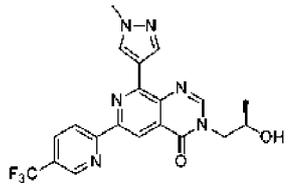
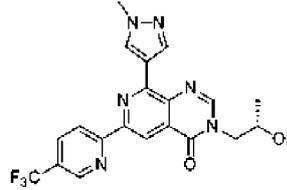
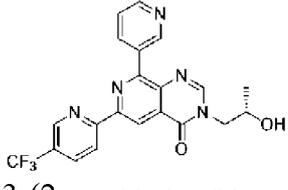
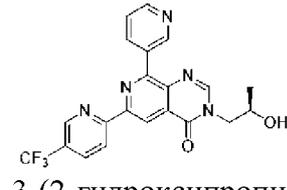
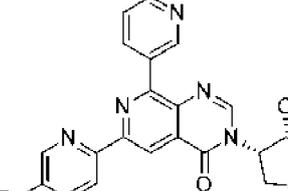
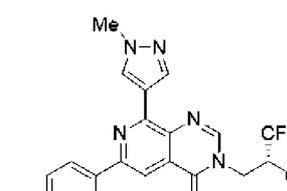
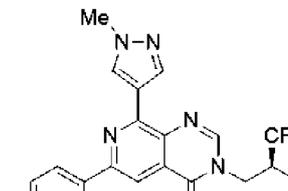
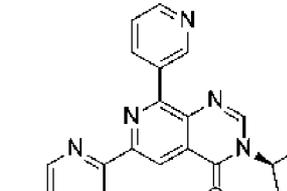
99			3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пириимидин-4(3 <i>H</i>)-он
100		101	 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пириимидин-4(3 <i>H</i>)-он
102		103	 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пириимидин-4(3 <i>H</i>)-он
104		105	 (3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиримидин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пириимидин-4(3 <i>H</i>)-он
106	 3-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-8-(пиримидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиримидин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пириимидин-4(3 <i>H</i>)-он	107	 (<i>R</i>)-3-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-8-(пиримидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиримидин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пириимидин-4(3 <i>H</i>)-он

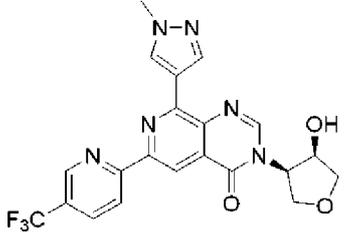
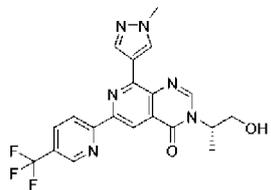
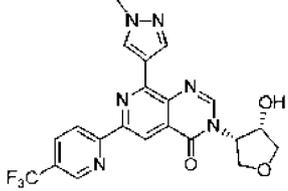
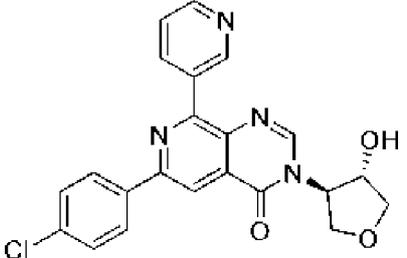
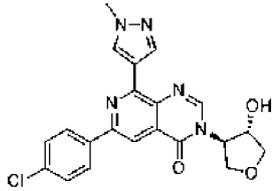
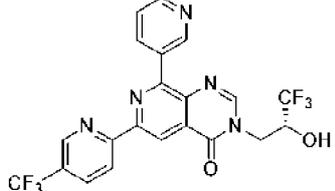
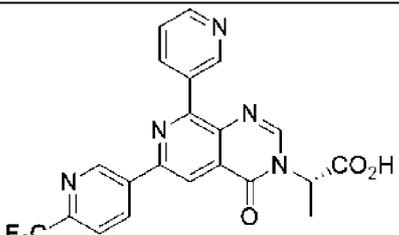
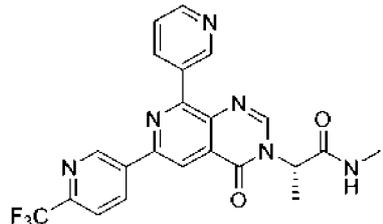
	(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он		ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он
108	 <p>(R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	1090	 <p>(S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
110	 <p>(R)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	111	 <p>(S)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
112	 <p>(R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	113	 <p>(R)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
114	 <p>3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	115	 <p>3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>

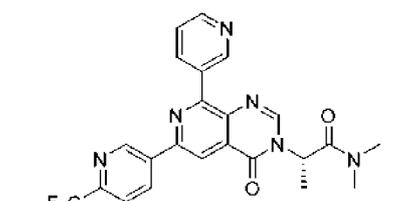
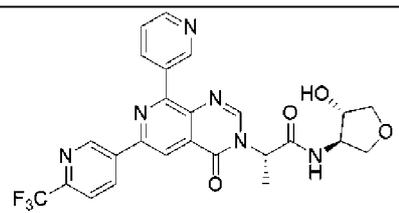
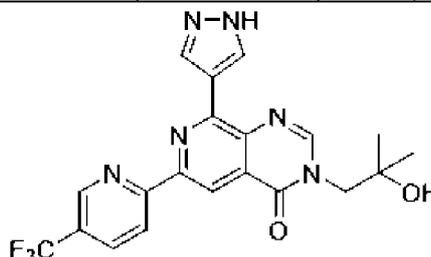
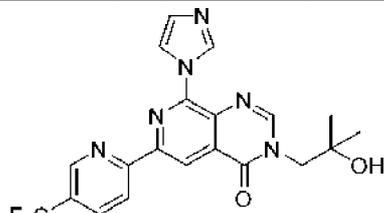
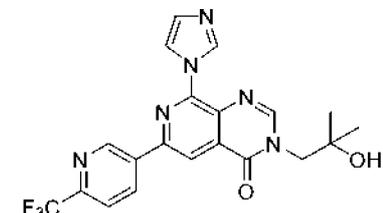
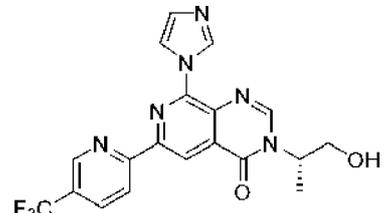
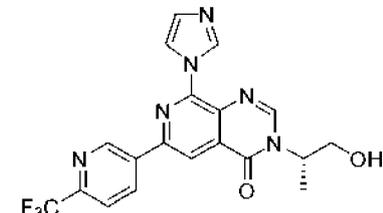
116	 <p>6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиридин-4(3H)-он</p>	117	 <p>3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиридин-4(3H)-он</p>
118	 <p>3,8-ди(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиридин-4(3H)-он</p>	119	 <p>8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиридин-4(3H)-он</p>
120	 <p>(S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиридин-4(3H)-он</p>	121	 <p>(R)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиридин-4(3H)-он</p>
122	 <p>(R)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиридин-4(3H)-он</p>	123	 <p>(R)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиридин-4(3H)-он</p>
124	 <p>(S)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-</p>	125	

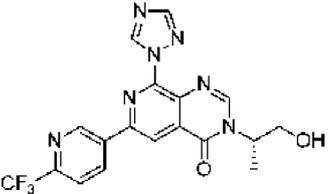
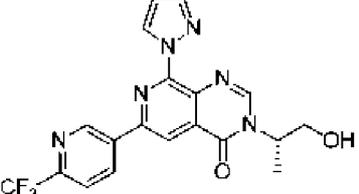
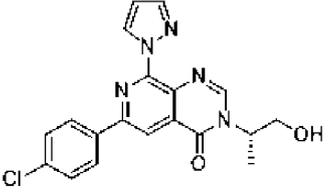
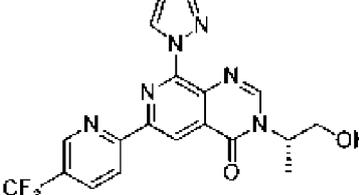
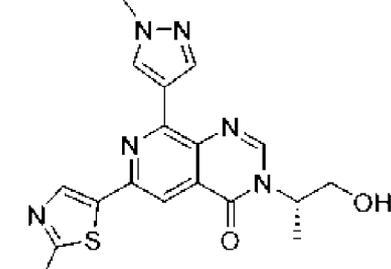
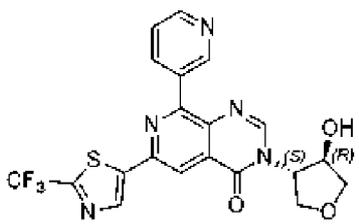
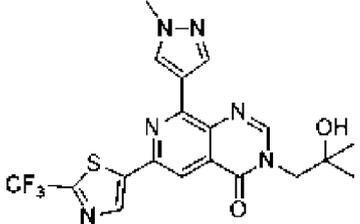
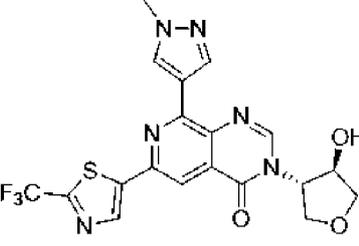
	(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он		6-(4-хлорфенил)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он
126	 <p>3-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	127	 <p>метил-(<i>S</i>)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-3(4<i>H</i>)-ил)пропаноат</p>
128	 <p>6-(4-хлорфенил)-3-(4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	129	 <p>3-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
130	 <p>3-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	131	 <p>6-(4-хлорфенил)-3-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>

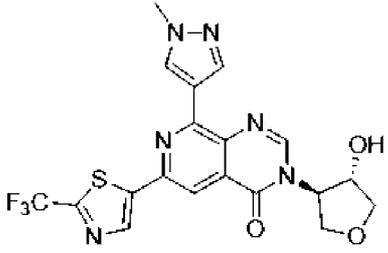
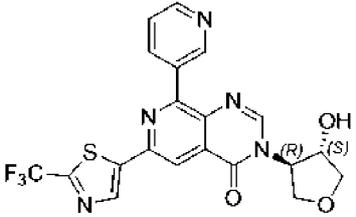
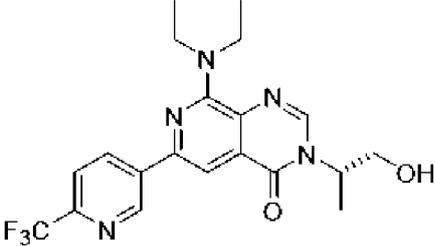
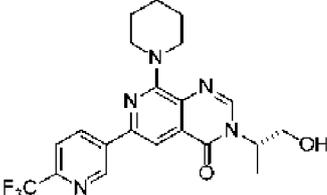
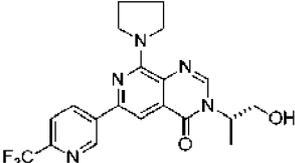
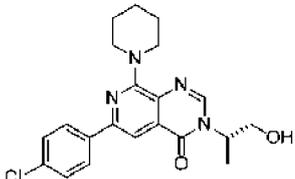
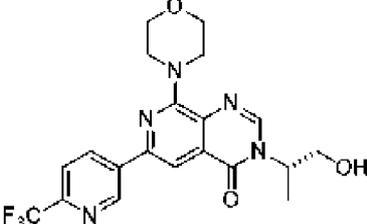
132	 <p>3-циклопентил-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	133	 <p>3-фенил-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
134	 <p>6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4R)-4-гидрокситирролидин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>		
135	 <p>(R)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	136	 <p>(S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
137	 <p>3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	138	 <p>3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>

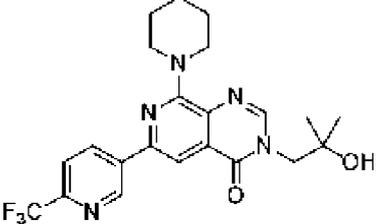
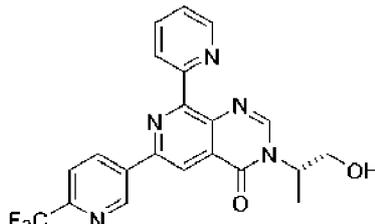
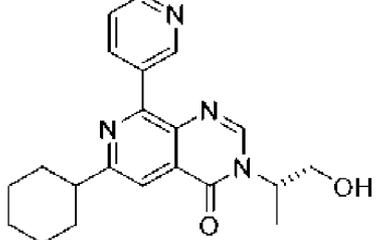
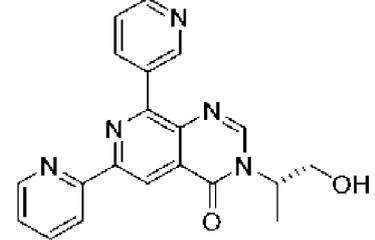
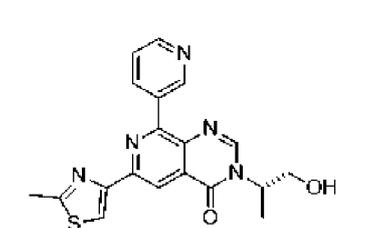
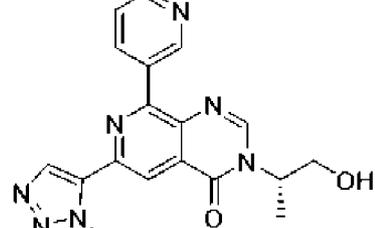
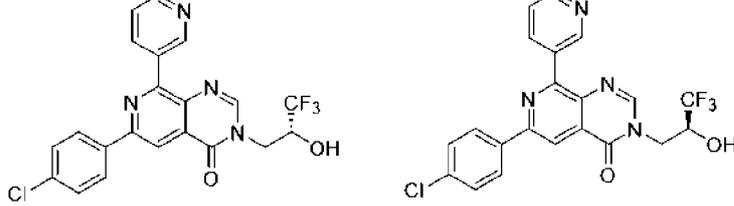
139	 <p>3-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3- ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5- (трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>	140	 <p>3-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3- ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5- (трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>
141	 <p>(<i>R</i>)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1- метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(5- (трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>	142	 <p>(<i>S</i>)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1- метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(5- (трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>
143	 <p>(<i>S</i>)-3-(2-гидроксипропил)-8- (пиридин-3-ил)-6-(5- (трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>	144	 <p>(<i>R</i>)-3-(2-гидроксипропил)-8- (пиридин-3-ил)-6-(5- (трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>
145	 <p>3-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3- ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5- (трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>	146	 <p>(<i>S</i>)-3-(2-гидроксипропил)-8- (пиридин-3-ил)-6-(6- (трифторметил)пиридин-3- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>
147	 <p>(<i>S</i>)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-</p>	148	 <p>3-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-</p>

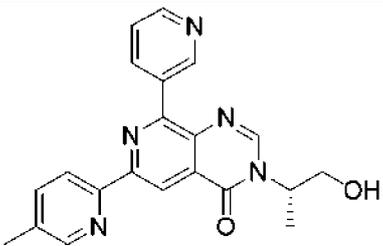
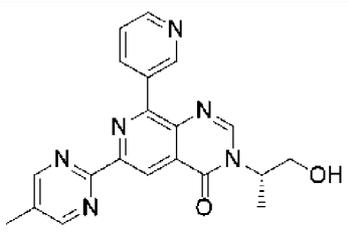
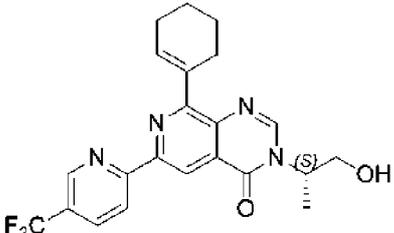
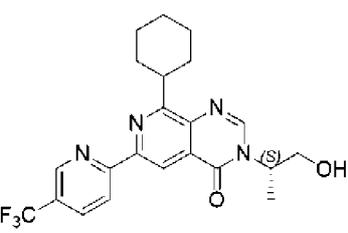
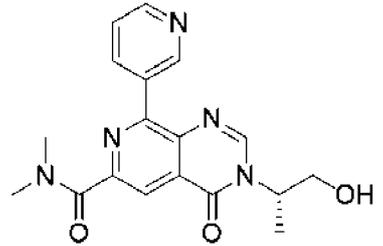
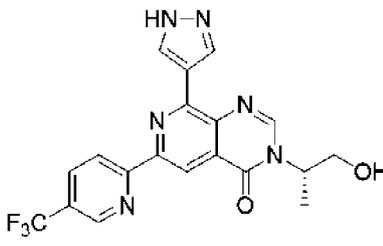
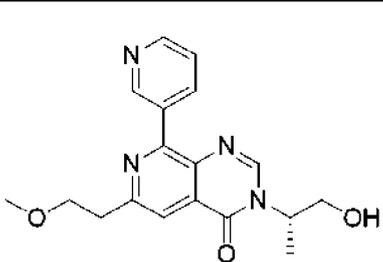
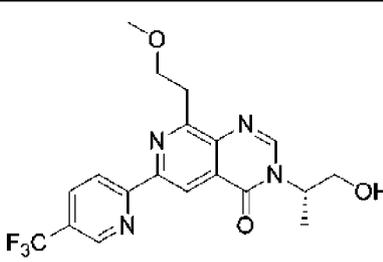
	ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он		гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он
149	 <p>3-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	150	 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
151	 <p>3-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	152	 <p>6-(4-хлорфенил)-3-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
153	 <p>6-(4-хлорфенил)-3-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	154	 <p>(<i>R</i>)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
155	 <p>(<i>S</i>)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-</p>	156	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-метил-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-</p>

	ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-3(4 <i>H</i>)-ил)пропановая кислота		ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-3(4 <i>H</i>)-ил)пропанамид
157	 <p>(S)-N, N-диметил-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-3(4<i>H</i>)-ил)пропенамид</p>	158	 <p>(S)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-3(4<i>H</i>)-ил)пропанамид</p>
159	 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>		
160	 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	161	 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
162	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	163	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>

164	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1<i>H</i>-1,2,4-триазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	165	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
166	 <p>(S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1<i>H</i>-пиразол-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	167	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
168	 <p>S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	169	 <p>3-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
170	 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	171	 <p>3-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>

172	 <p>3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	173	 <p>3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
174	 <p>(S)-8-(диэтиламино)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>		
175	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиперидин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	176	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пирролидин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
177	 <p>(S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	178	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-морфолино-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>

179	 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиперидин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пириимидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	180	 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пириимидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
181	 <p>(<i>S</i>)-6-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пириимидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	182	 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(пиридин-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пириимидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
183	 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилтиазол-4-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пириимидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	184	 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(1-метил-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пириимидин-4(3<i>H</i>)-он</p>
185 энантиомер 1 и 185 энантиомер 2	 <p>(<i>R</i>)-6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пириимидин-4(3<i>H</i>)-он и (<i>S</i>)-6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пириимидин-4(3<i>H</i>)-он</p>		

186	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	187	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-метилпиримидин-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
188	 <p>(S)-8-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	189	 <p>(S)-8-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
190	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-N,N-диметил-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>	191	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-пирозол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>
192	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метоксиэтил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	193	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(2-метоксиэтил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>

[0097] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описаны одно или несколько соединений, выбранных из соединений ниже и их фармацевтически приемлемых солей:

- (i) (S)-8-(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-

(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(ii) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(iii) (S)-8-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(iv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(v) (S)-8-(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(vi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-ди(пиридин-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(vii) (S)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(viii) (S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(ix) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(x) 6,8-ди(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xi) (S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xiii) 6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xiv) 8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xv) 6-(4-хлорфенил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xvi) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xviii) 6-(4-хлорфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xix) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6,8-бис(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xx) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-ди(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxi) 6-(4-хлорфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-

(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-

(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxiv) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-

d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(4-

(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-

фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxvii) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxviii) 3-метил-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-

d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxix) гас-6-(4-хлорфенил)-3-((*транс*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-

(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxx) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(1-метил-1H-

пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxxi) (R)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(1-метил-1H-

пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxxii) гас-6-(4-хлорфенил)-3-((*цис*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-

3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxxiii) (R)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(пиридин-3-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxxiv) (S)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6,8-ди(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-

d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxxv) (S)-6,8-бис(3,5-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-

d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxxvi) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(пиридин-3-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxxvii) (S)-8-(3,5-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-(п-

толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxxviii) 6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(2-гидрокси-2-

метилпропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxxix) (R)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xl) (S)-3-(1-(бензилокси)пропан-2-ил)-8-(3-фторфенил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-

d]пиримидин-4(3H)-она;

(xli) (R)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(3,3,3-трифтор-2-

гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xlii) (S)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(3,3,3-трифтор-2-

гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xliii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-морфолино-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-

d]пиримидин-4(3H)-она;

(xliv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(4-

(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xlv) (S)-3-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-

d]пиримидин-4(3H)-она;

(xlvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-

(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xlvii) (S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-

(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xlviii) (S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-

d]пиримидин-4(3H)-она;

(xlix) (S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-

(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(l) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(li) (S)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-6-(6-

(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lii) метил-(S)-5-(3-(1-гидроксипропан-2-ил)-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-

дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)пиколината;

(liii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(изотиазол-4-ил)-8-(пиридин-3-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(liv) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(6-

(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(6-

(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-ди(изотиазол-4-ил)пиридо[3,4-

d]пиримидин-4(3H)-она;

(lvii) (S)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-

(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lviii) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lix) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6,8-ди(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lx) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-

(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxi) 6-(4-хлор-2-метилфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-

пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-6-(6-трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(2-метилпиридин-3-ил)-6-(6-трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxiv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(4-метилпиридин-3-ил)-6-(6-трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метилтиазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxvi) (S)-6-(2-циклопропилтиазол-5-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-изопропилтиазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxviii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-бис(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxx) 6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxxi) 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxxii) 3-(2-гидроксиэтил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxxiii) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxxiv) (S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxxv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxxvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxxvii) (S)-6-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxxviii) (S)-6,8-бис(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxxix) 3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxxx) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxxxi) 6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-

3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxii) 6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxiii) (S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxiv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxvii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxviii) 3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилтиазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xc) (S)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xci) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(пиперидин-1-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xcii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xciii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xciv) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xcv) (S)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xcvi) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xcvii) 3-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xcviii) (R)-3-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xcix) (R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(c) (S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(ci) (R)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-

- (трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cii) (S)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (ciii) (R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (civ) (R)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cv) 3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cvi) 3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cvii) 6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cviii) 3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cix) (S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cx) (R)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxii) (R)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxiii) (R)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxiiii) (S)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxv) 6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxvi) 3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxvii) метил-(S)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропаноата;
- (cxviii) 6-(4-хлорфенил)-3-(4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxix) 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxi) (R)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxii) (S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxiii) 3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-

- (5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххii) 3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххiii) 3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххiv) 3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххv) (R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххvi) (S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххvii) (S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххviii) (R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххix) 3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххx) (S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххxi) (S)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххxii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххxiii) 3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххxiv) 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххxv) 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххxvi) (R)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сххxvii) (S)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропановой кислоты;
- (сххxviii) (S)-N-метил-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропанамида;
- (сххxix) (S)-N,N-диметил-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропенамида;
- (сxl) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxli) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(5-

- (трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cxlii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cxliii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cxliv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cxlv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cxlvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-пиразол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cxlvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cxlviii) (S)-8-(диэтиламино)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cxlix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиперидин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cl) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пирролидин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cli) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (clii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cliii) (S)-6-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cliv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(пиридин-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (clv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилтиазол-4-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (clvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (clvii) (R)-6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (clviii) (S)-6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (clix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (clx) 6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (clxi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-8-(пиридин-3-

ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxiii) (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxiv) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxv) (*S*)-5-(3-(1-гидроксипропан-2-ил)-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)пиколиновой кислоты;

(clxvi) (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-метилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxvii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxviii) 3,8-ди(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxix) 8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxx) 3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxi) 3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxii) 6-(4-хлорфенил)-3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxiii) 3-циклопентил-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxiv) 3-фенил-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxv) 3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxvi) 3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxvii) (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxviii) (*S*)-*N*-((3*R*,4*S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-3(4*H*)-ил)пропанамида;

(clxxix) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxx) (*S*)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-пиразол-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxii) (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-пиразол-1-ил)-6-(5-

- (трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxxxii) 3-((3*S*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-
 (трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxxxiii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(2-
 (трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxxxiv) 3-((3*S*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-
 ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxxxv) 3-((3*R*,4*S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-
 6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxxxvi) 3-((3*R*,4*S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-
 (трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxxxvii) (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-морфолино-6-(6-
 (трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxxxviii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиперидин-1-ил)-6-(6-
 (трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxxxix) (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)-8-(пиридин-3-
 ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (cxс) (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-метилпиримидин-2-ил)-8-(пиридин-3-
 ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (cxсi) (*S*)-8-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-
 (трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (cxсii) (*S*)-8-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-
 2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (cxсiii) (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-*N,N*-диметил-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-
 дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоксамид;
 (cxсiv) (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-
 (трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (cxсv) (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метоксиэтил)-8-(пиридин-3-
 ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (cxсvi) (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(2-метоксиэтил)-6-(5-
 (трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она.

[0098] Соединения формулы I или формулы Ia и их фармацевтически приемлемые соли могут быть включены в фармацевтические композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I или формулы Ia и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, состоящей по существу из по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы I или формулы Ia и их фармацевтически приемлемых солей.

[0099] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение

выбрано из соединений формулы I или формулы Ia и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным средством терапии. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов иммунных контрольных точек (ICIs).

[00100] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из соединений, представляющих собой антитела к CTLA-4, соединений, представляющих собой антитела к PD-1 и соединений, представляющих собой антитела к PDL-1. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из пембролизумаба (Keytruda); ниволумаба (Opdivo); ипилимумаба (Yervoy); авелумаба (Bavencio); атезолизумаба (Tecentriq); дурвалумаба (Imfinzi); цемиплимаба (LBTAYO); синтилимаба (Tuvyt); торипалимаба (Tioyi); камрелизумаба (AiRuiKa); спартализумаба и тисрелизумаба. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из соединений, представляющих собой антитела к LAG-3 (гену-3 активации лимфоцитов); соединений, представляющих собой антитела к TIM-3 (иммуноглобулину Т-клеток и содержащему домен-3 муцина); соединений, представляющих собой антитела к TIGIT (белку, содержащему домен Т-клеточного иммуноглобулина и ITIM); соединений, представляющих собой антитела к VISTA (V-доменного Ig-супрессора активации Т-клеток); или их комбинаций. Неограничивающие примеры соединений, представляющих собой антитела к LAG-3, включают IMP321 (эфтилагимод альфа), релатлимаб (BMS-986016), LAG525, MK-4280, REGN3767, TSR-033, BI754111, Sym022, FS118 и MGD013. Неограничивающие примеры соединений, представляющих собой антитела к TIM-3, включают TSR-022, MBG453, Sym023, INCAGN2390, LY3321367, BMS-986258, SHR-1702, RO7121661. Неограничивающие примеры соединений, представляющих собой антитела к TIGIT, включают MK-7684, этигилимаб (OMP-313), тираголумаб (MTIG7192A, RG-6058), BMS-986207, AB-154 и ASP-8374. Неограничивающие примеры соединений, представляющих собой антитела к VISTA, включают JNJ-61610588 и CA-170.

[00101] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I или формулы Ia и их фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны в качестве неограничивающего примера в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. (2013) и любых других дополнениях, которые включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное средство терапии.

[00102] Соединения по настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемые соли и/или фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно указанное

соединение, выбранное из соединений формулы I или формулы Ia и их фармацевтически приемлемых солей, и необязательно дополнительно содержащие по меньшей мере одно дополнительное средство терапии, могут использоваться в терапевтических видах лечения.

[00103] Соединения, фармацевтически приемлемые соли, дополнительные средства терапии и/или фармацевтические композиции можно вводить в единичных формах для введения субъектам-млекопитающим, включая человека. Подходящие неограничивающие примеры единичных форм введения включают перорально вводимые формы и формы, вводимые парентеральным/системным путем, неограничивающие примеры которых включают ингаляцию, подкожное введение, внутримышечное введение, внутривенное введение, интрадермальное введение и интревитреальное введение.

[00104] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, твердых желатиновых капсул, мягких желатиновых капсул и/или гранул. В некоторых вариантах осуществления таких фармацевтических композиций соединение по настоящему изобретению и/или фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению смешивается (или смешиваются) с одним или несколькими инертными разбавителями, неограничивающие примеры которых включают крахмал, целлюлозу, сахарозу, лактозу и диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления такие фармацевтические композиции могут дополнительно содержать одно или несколько веществ, отличных от разбавителей, таких как (в качестве неограничивающих примеров), смазывающих средств, красящих средств, покрытий или лаков. В некоторых вариантах осуществления такие фармацевтические композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное средство терапии.

[00105] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции для парентерального введения могут быть в форме водных растворов, неводных растворов, суспензий, эмульсий, капель или любой(любых) их комбинации(комбинаций). В некоторых вариантах осуществления такие фармацевтические композиции могут содержать одно или несколько из воды, фармацевтически приемлемого(приемлемых) гликоля(гликолей), фармацевтически приемлемого(приемлемых) масла(масел), фармацевтически приемлемых органических сложных эфиров или других фармацевтически приемлемых растворителей. В некоторых вариантах осуществления такие фармацевтические композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное средство терапии.

[00106] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ ингибирования АНР, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы I или формула Ia и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ уменьшения активности АНР, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы I или формулы Ia и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления такие фармацевтические композиции могут

дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное средство терапии.

[00107] В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, предусмотрен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы I или формулы Ia и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления виды рака выбраны из жидких опухолей и солидных опухолей. В некоторых вариантах осуществления виды рака выбраны из видов рака молочной железы, видов рака дыхательных путей, видов рака головного мозга, видов рака репродуктивных органов, видов рака органов пищеварения, видов рака мочевыводящих путей, видов рака органов зрения, видов рака печени, видов рака кожи, видов рака головы и шеи, видов рака щитовидной железы, видов рака парашитовидной железы и метастазов любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления виды рака выбраны из видов рака молочной железы, видов рака поджелудочной железы, видов рака предстательной железы и видов рака толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления виды рака выбраны из видов лимфомы, видов саркомы и видов лейкоза.

[00108] В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, предусмотрен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы I или формулы Ia, и их фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одного дополнительного средства терапии. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC); мелкоклеточного рака легкого; плоскоклеточной карциномы головы и шеи; почечно-клеточного рака; аденокарциномы желудка; новообразований носоглотки; уротелиальной карциномы; колоректального рака; мезотелиомы плевры; трижды негативного рака молочной железы (TNBC); новообразований пищевода; множественной миеломы; рака желудка и гастроэзофагеального перехода; меланомы; лимфомы Ходжкина; гепатоцеллюлярной карциномы; рака легкого; рака головы и шеи; неходжкинской лимфомы; метастатической светлоклеточной карциномы почки; плоскоклеточной карциномы легкого; мезотелиомы; рака желудка; рака гастроэзофагеального перехода; метастатической меланомы; метастатической меланомы нежных локализаций; уротелиального рака; диффузной В-крупноклеточной лимфомы; почечноклеточного рака; рака яичников, рака маточной трубы; перитонеальных новообразований; мелкоклеточного рака легкого запущенной стадии; рака мочевого пузыря; переходно-клеточной карциномы; новообразований предстательной железы; рецидивирующей или метастатической PD-L1-положительной или отрицательной плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN); рецидивирующего плоскоклеточного рака легкого; распространенных солидных злокачественных новообразований; SCCHN; гипофарингеальной плоскоклеточной карциномы; плоскоклеточного рака гортани; нерезектабельной или метастатической меланомы; новообразований желчевыводящих путей; плоскоклеточной карциномы пищевода, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, глиобластомы, метастатического рака, рака предстательной

железы, рака паренхиматозных органов; рака желудка; рака толстой кишки и рака печени.

[00109] В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, предусмотрен способ лечения нарушений зрения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы I или формулы Ia, и их фармацевтически приемлемых солей и необязательно по меньшей мере одного дополнительного средства терапии.

[00110] Что касается раскрытых здесь способов, то способ (или способы) введения, доза (или дозы) и фармацевтическая форма (или фармацевтические формы) могут быть определены в соответствии с критериями, обычно учитываемыми при назначении лечения пациенту, например, в качестве неограничивающих примеров, эффективностью соединения(соединений) и/или фармацевтически приемлемых солей соединения(соединений), по меньшей мере одного дополнительного средства терапии (при наличии), возрастом пациента, массой тела пациента, тяжести состояния пациента (или состояний), переносимости пациента в отношении лечения и вторичных эффектов, наблюдаемых при лечении. Определение доз, эффективных для обеспечения терапевтического эффекта при конкретных способах и частоте введения, находится в компетенции специалистов в данной области техники.

[00111] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или формулы Ia и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 5 мкг до 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 5 мкг до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 5 мкг до 500 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 5 мкг до 250 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 5 мкг до 100 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 5 мкг до 50 мг.

[00112] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 1 мг до 5000 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 1 мг до 3000 мг. В некоторых вариантах

осуществления соединения по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 1 мг до 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 1 мг до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 1 мг до 500 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 1 мг до 250 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 1 мг до 100 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, находящемся в диапазоне от 1 мг до 50 мг.

[00113] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в фармацевтической композиции в количестве 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3,000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг или 5000 мг.

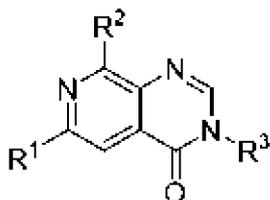
[00114] Эффективные количества и дозировки могут быть первоначально оценены в анализах *in vitro*. Например, начальная доза для применения у животных может быть составлена таким образом, чтобы достичь концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке крови, равной IC_{50} конкретного соединения или выше, измеренной в анализе *in vitro*. Расчет доз для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке крови с учетом биодоступности конкретного соединения находится в пределах возможностей специалистов в данной области техники. Для руководства читатель может обратиться к Fingl & Woodbury, "General Principles," in *Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, раздел 1, стр. 1-46, последнее издание, Pergamagon Press и приведенные в данном документе ссылки, способы которого включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Первоначальные дозы можно также оценить по данным *in vivo*, например, на животных моделях. Животные модели, пригодные для тестирования эффективности соединений для

лечения или профилактики различных заболеваний, описанных в данном раскрытии, являются хорошо известными в данной области техники.

[00115] В некоторых вариантах осуществления вводимая доза находится в диапазоне от 0,0001 или 0,001, или 0,01 мг/кг/день до 100 мг/кг/день, но может быть выше или ниже, в зависимости от, среди прочих факторов, активности соединения, его биодоступности, способа введения и различных факторов, рассмотренных выше. Дозы и интервалы можно регулировать индивидуально, чтобы обеспечить уровни соединения(соединений) в плазме крови, достаточные для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. Например, соединения можно вводить один раз в неделю, несколько раз в неделю (например, через день), один раз в день или несколько раз в день, в зависимости, среди прочего, от способа введения, конкретного показания, подлежащего лечению. и заключения лечащего врача. В случаях местного введения или избирательного поглощения, например, применения местного введения, эффективная локальная концентрация активного(активных) соединения(соединений) может быть не связана с концентрацией в плазме крови. Специалисты в данной области техники смогут оптимизировать эффективные локальные дозировки без лишних экспериментов.

[00116] Неограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее.

1. Соединение формулы I:



(I),

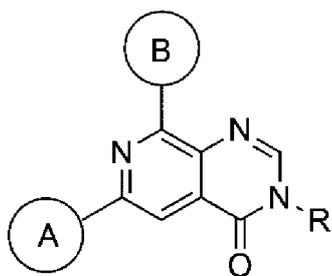
и его фармацевтически приемлемые соли,

где

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из необязательно замещенных алкилов, необязательно замещенных сложных эфиров, необязательно замещенных гетероалкилов, необязательно замещенных ацилов, необязательно замещенных амидов, необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных циклоалкилов, необязательно замещенных аминов и необязательно замещенных гетероциклоалкилов; и

R^3 выбран из водорода, необязательно замещенных алкилов, необязательно замещенных ацилов, необязательно замещенных амидов, необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных циклоалкилов, необязательно замещенных сложных эфиров, необязательно замещенных гетероалкилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных гетероциклоалкилов, необязательно замещенных аминов, циано, атомов галогена, гидроксид и $-C(O)H$.

2. Соединение формулы Ia:



(Ia),

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

кольцо А выбрано из необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных циклоалкилов и необязательно замещенных гетероциклоалкилов;

кольцо В выбрано из необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных циклоалкилов и необязательно замещенных гетероциклоалкилов; и

R выбран из водорода, необязательно замещенных алкилов, необязательно замещенных ацилов, необязательно замещенных амидов, необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных циклоалкилов, необязательно замещенных сложных эфиров, необязательно замещенных гетероалкилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных гетероциклоалкилов, амина, циано, атомов галогена, гидроксид и $-C(O)H$.

3. Соединение по варианту осуществления 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А выбрано из необязательно замещенных 6-10-членных арилов, необязательно замещенных 5-10-членных гетероариллов, необязательно замещенных 3-10-членных циклоалкилов и необязательно замещенных 3-10-членных гетероциклоалкилов;

кольцо В выбрано из необязательно замещенных 6-10-членных арилов, необязательно замещенных 5-10-членных гетероариллов, необязательно замещенных 3-10-членных циклоалкилов и необязательно замещенных 3-10-членных гетероциклоалкилов;

R выбран из водорода, необязательно замещенных C_1 - C_{10} алкилов, необязательно замещенных 6-10-членных арилов, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'R'$, необязательно замещенных 3-10-членных циклоалкилов, $-C(O)OR'$, необязательно замещенных C_1 - C_{10} гетероалкилов, необязательно замещенных 5-10-членных гетероариллов, необязательно замещенных 3-10-членных гетероциклоалкилов, амина, циано, атомов галогена, гидроксид и $-C(O)H$; и

каждый R' независимо выбран из водорода, необязательно замещенных C_1 - C_{10} алкилов и необязательно замещенных C_1 - C_{10} гетероалкилов.

4. Соединение по варианту осуществления 2 или 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А выбрано из 6-10-членных арилов, 5-10-членных гетероариллов, 3-10-членных циклоалкилов и 3-10-членных гетероциклоалкилов, где каждый 6-10-членный

арил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил является независимо необязательно замещенным 1-5 вариантами R^A;

кольцо В выбрано из 6-10-членных арилов, 5-10-членных гетероариллов, 3-10-членных циклоалкилов и 3-10-членных гетероциклоалкилов, где каждый 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил является независимо необязательно замещенным 1-5-заместителями R^B;

R выбран из водорода, C₁-C₁₀алкилов, 6-10-членных арилов, -C(O)R', -C(O)NR'R', 3-10-членных циклоалкилов, -C(O)OR', C₁-C₁₀гетероалкилов, 5-10-членных гетероариллов, 3-10-членных гетероциклоалкилов, амина, циано, атомов галогена, гидрокси и -C(O)H, где каждый C₁-C₁₀алкил, 6-10-членный арил, 3-10-членный циклоалкил, C₁-C₁₀гетероалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклоалкил является независимо необязательно замещенным 1-5 вариантами R^C;

каждый R' независимо выбран из водорода, C₁-C₁₀алкилов, C₁-C₁₀галогеналкилов, C₁-C₁₀гидроксиалкилов и C₁-C₁₀гетероалкилов;

каждый R^A независимо выбран из атомов галогена, гидрокси, C₁-C₁₀алкилов, C₁-C₁₀галогеналкилов, C₁-C₁₀алкокси, C₁-C₁₀галогеналкокси, C₁-C₁₀гидроксиалкилов и NR''R'';

каждый R^B независимо выбран из атомов галогена, гидрокси, C₁-C₁₀алкилов, C₁-C₁₀галогеналкилов, C₁-C₁₀алкокси, C₁-C₁₀галогеналкокси, C₁-C₁₀гидроксиалкилов и NR''R'';

каждый R^C независимо выбран из атомов галогена, гидрокси, циано, C₁-C₁₀алкилов, C₁-C₁₀алкокси, C₁-C₁₀галогеналкилов, 3-10-членных циклоалкилов, 3-10-членных гетероциклоалкилов, 6-10-членных арилов и 5-10 членных гетероариллов; и

каждый R'' независимо выбран из водорода, C₁-C₁₀алкилов, C₁-C₁₀галогеналкилов, C₁-C₁₀гидроксиалкилов и C₁-C₁₀гетероалкилов.

5. Соединение по варианту осуществления 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из 3-10-членного циклоалкила, необязательно замещенного 1-5 вариантами R^A.

6. Соединение по варианту осуществления 4 или 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, необязательно замещенного 1-5 вариантами R^A.

7. Соединение по варианту осуществления 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из 6-8-членных арилов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^A.

8. Соединение по варианту осуществления 4 или 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 вариантами R^A.

9. Соединение по варианту осуществления 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из 5-8-членных гетероариллов, необязательно замещенных 1-5

вариантами R^A.

10. Соединение по варианту осуществления 4 или 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из пирролила, фуранила, фуразанила, тиофенила, имидазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, тетразолила, тиазолила, триазолила, пиразолила, пиридинила, пиразинила, пиридазинила и пиримидинила,

где каждый из пирролила, фуранила, фуразанила, тиофенила, имидазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, тетразолила, тиазолила, триазолила, пиразолила, пиридинила, пиразинила, пиридазинила и пиримидинила является независимо необязательно замещенным 1-3 вариантами R^A.

11. Соединение по любому из вариантов осуществления 4, 9 или 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пиридинил, необязательно замещенный 1-3 вариантами R^A.

12. Соединение по варианту осуществления 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из 5-8-членных гетероциклоалкилов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^A.

13. Соединение по варианту осуществления 4 или 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из пирролидинила, пиразолидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолино, азепинила, тетрагидропиранила и тетрагидрофуранила,

где каждый из пирролидинила, пиразолидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолино, азепинила, тетрагидропиранила и тетрагидрофуранила является независимо необязательно замещенным 1-3 вариантами R^A.

14. Соединение по любому из вариантов осуществления 4, 12 или 13 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пиперидинил или морфолино, необязательно замещенный 1-3 вариантами R^A.

15. Соединение по варианту осуществления 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В выбрано из 6-8-членных арилов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^B.

16. Соединение по варианту осуществления 4 или 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 вариантами R^B.

17. Соединение по варианту осуществления 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В выбрано из бензодиоксила и 5-8-членных гетероариллов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^B.

18. Соединение по варианту осуществления 4 или 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В выбрано из бензодиоксила, пирролила, фуранила, фуразанила, тиофенила, имидазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, тетразолила, тиазолила, триазолила, пиразолила, пиридинила, пиразинила, пиридазинила, пиридонила и пиримидинила,

где каждый из безнодиоксолила, пирролила, фуридила, фуразанила, тиофенила, имидазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, тетразолила, тиазолила, триазолила, пиразолила, пиридирила, пиразинила, пиридазинила и пиримидинила является независимо необязательно замещенным 1-3 вариантами R^B.

19. Соединение по любому из вариантов осуществления 4, 17 или 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В выбрано из пиразолила, изотиазолила, изоксазолила, пиридирила, пиримидинила и тиофенила,

где каждый из пиразолила, изотиазолила, изоксазолила, пиридирила, пиримидинила и тиофенила является независимо необязательно замещенным 1-3 вариантами R^B.

20. Соединение по любому из пп. 4-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый R^A независимо выбран из атомов галогена, C₁-C₁₀алкилов, C₁-C₁₀галогеналкилов, C₁-C₁₀алкокси, C₁-C₁₀галогеналкокси и NR''R''';

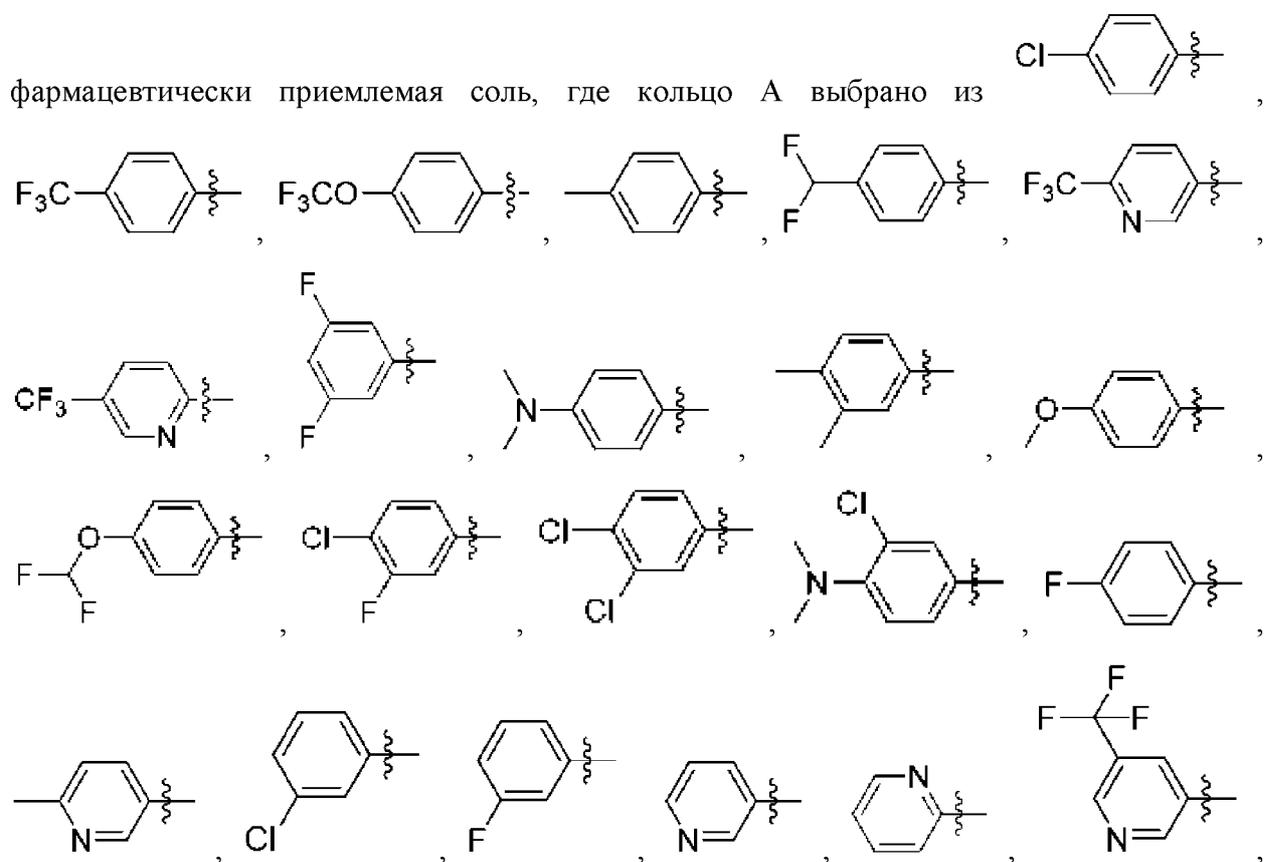
каждый R^B независимо выбран из атомов галогена, C₁-C₁₀алкилов и C₁-C₁₀галогеналкилов;

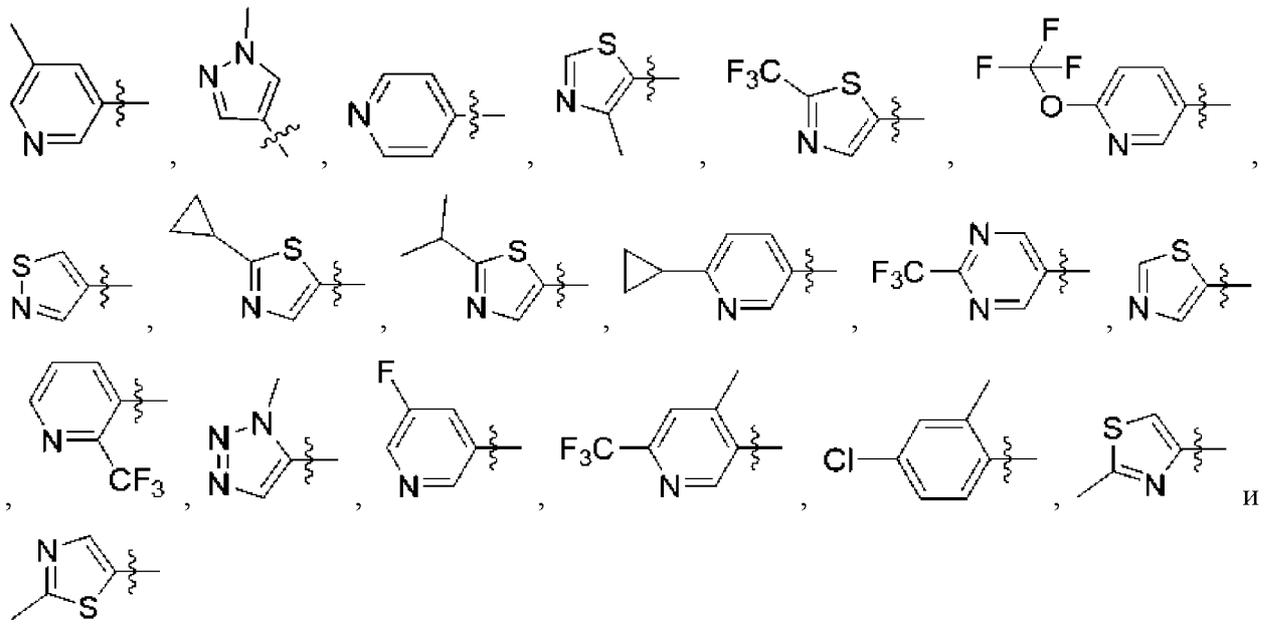
каждый R^C независимо выбран из атомов галогена, гидроксид, циано, C₁-C₁₀алкилов, C₁-C₁₀алкокси, 3-8-членных циклоалкилов, 3-8-членных гетероциклоалкилов и 6-8-членных арилов; и

каждый R'' независимо выбран из водорода и C₁-C₁₀алкилов.

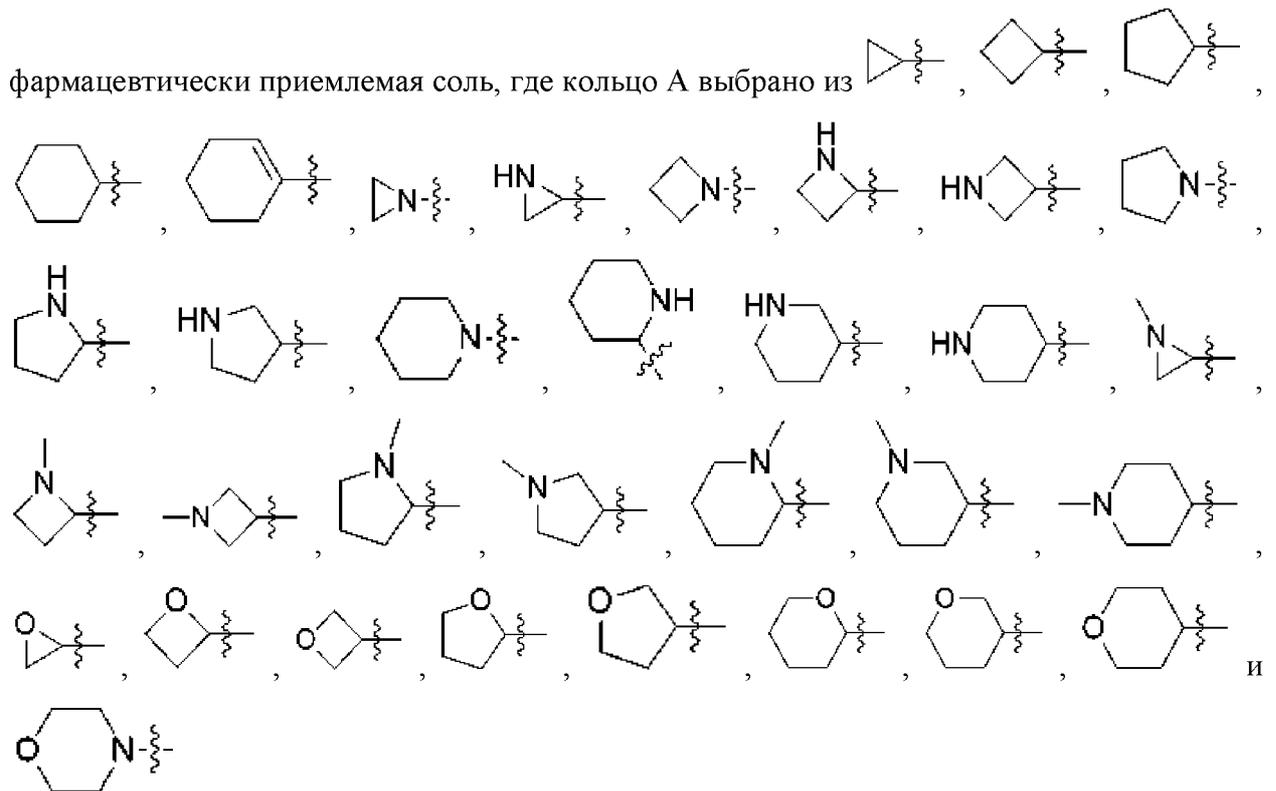
21. Соединение по любому из вариантов осуществления 2-4 и 7-20 или его

фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из

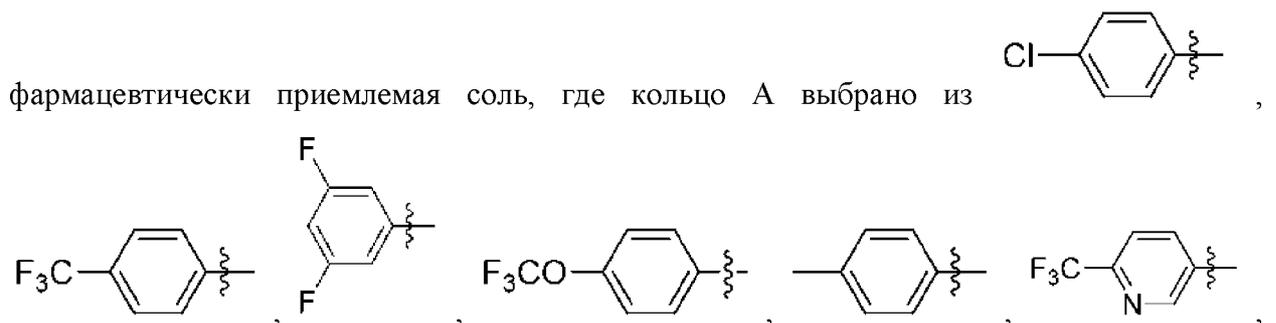


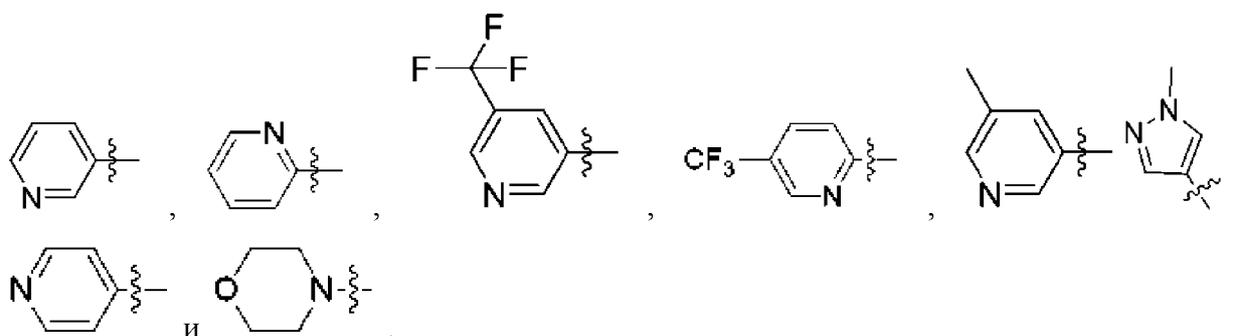


22. Соединение по любому из вариантов осуществления 2-6 и 15-20 или его



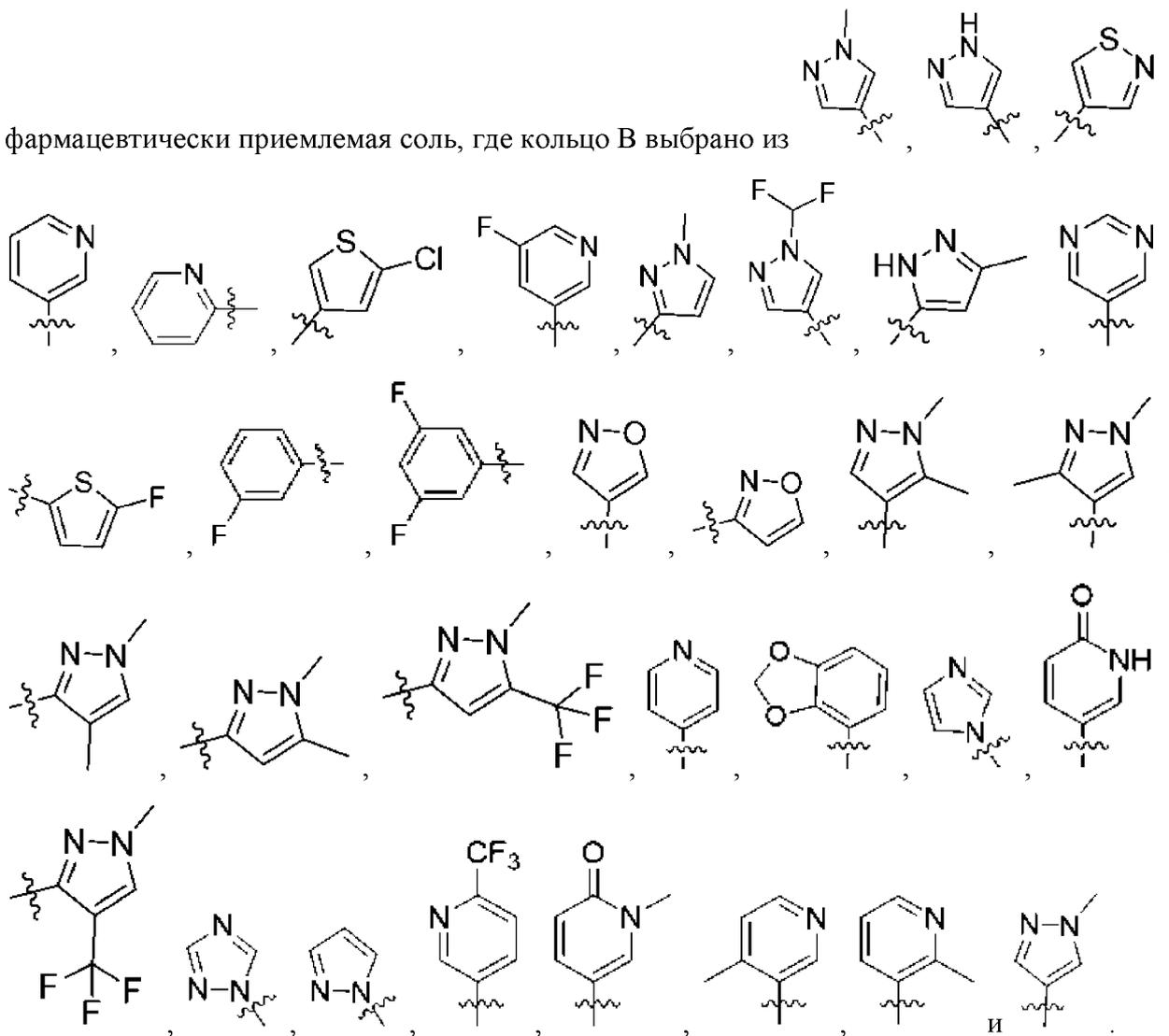
23. Соединение по любому из вариантов осуществления 2-4 и 7-20 или его





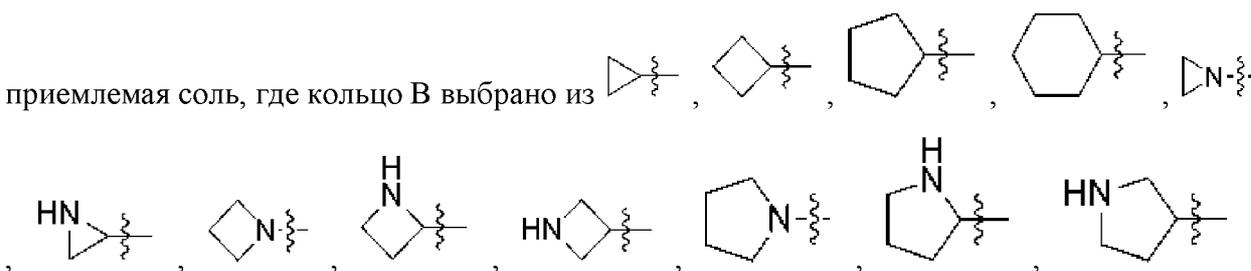
24. Соединение по любому из вариантов осуществления 2-4 и 7-20 или его

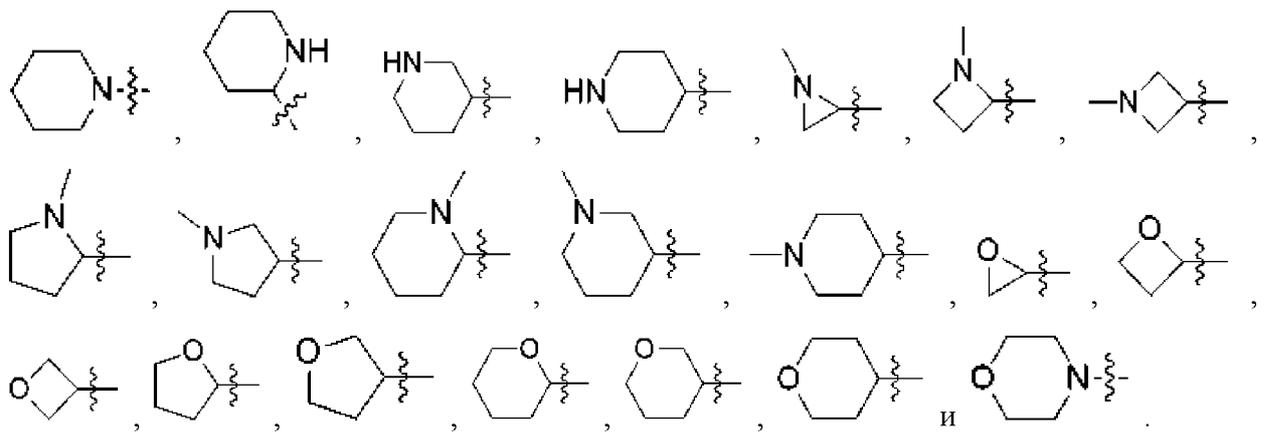
фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В выбрано из



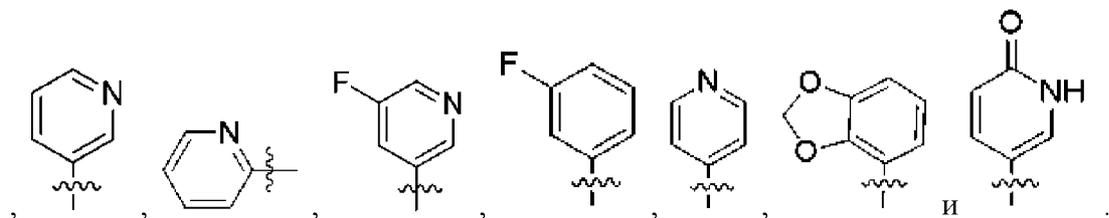
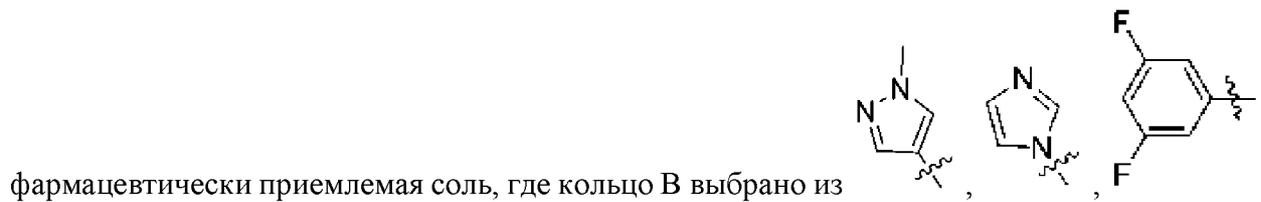
25. Соединение по любому из вариантов осуществления 2-14 и 20 или его фармацевтически

приемлемая соль, где кольцо В выбрано из

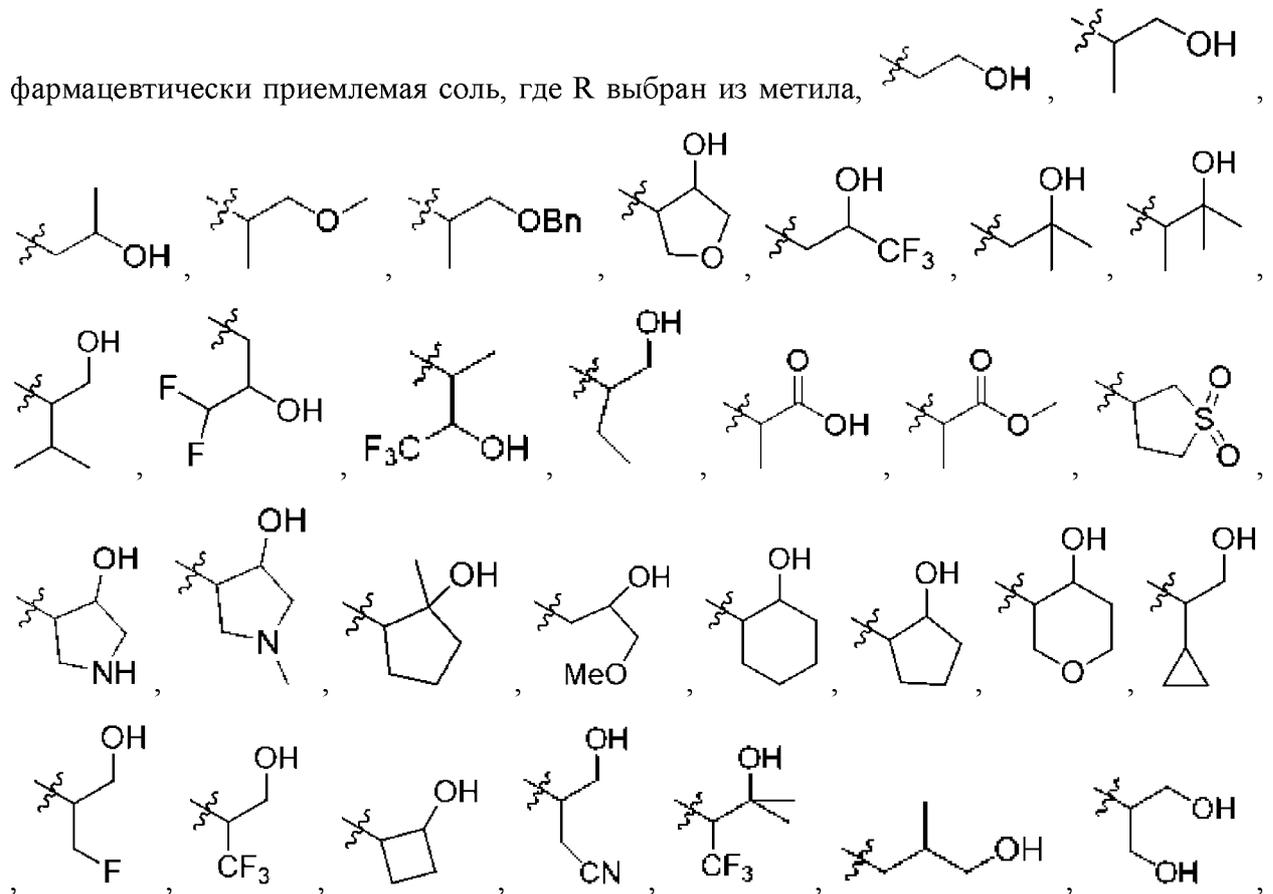




26. Соединение по любому из вариантов осуществления 2-4 и 7-20 или его



27. Соединение по любому из вариантов осуществления 2-26 или его



3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(x) 6,8-ди(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xi) (S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xiii) 6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xiv) 8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xv) 6-(4-хлорфенил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xvi) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xviii) 6-(4-хлорфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xix) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6,8-бис(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xx) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-ди(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxi) 6-(4-хлорфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxiv) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxvii) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxviii) 3-метил-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(xxix) гас-6-(4-хлорфенил)-3-((*транс*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-

- (пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xxx) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xxxii) (R)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xxxiii) (R)-6-(4-хлорфенил)-3-((*μ*ис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xxxiv) (S)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6,8-ди(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xxxv) (S)-6,8-бис(3,5-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xxxvi) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xxxvii) (S)-8-(3,5-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-(*p*-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xxxviii) 6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xxxix) (R)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xl) (S)-3-(1-(бензилокси)пропан-2-ил)-8-(3-фторфенил)-6-(*p*-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xli) (R)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xlii) (S)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xliiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-морфолино-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xliv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xlv) (S)-3-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(*p*-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xlvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xlvii) (S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xlviii) (S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(*p*-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xlix) (S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-

(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(I) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ii) (S)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Iii) метил-(S)-5-(3-(1-гидроксипропан-2-ил)-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)пиколината;

(Iiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(изотиазол-4-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Iiv) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Iv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ivi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-ди(изотиазол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ivii) (S)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Iviii) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Iix) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6,8-ди(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixx) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxi) 6-(4-хлор-2-метилфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(2-метилпиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxiv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(4-метилпиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метилтиазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxvi) (S)-6-(2-циклопропилтиазол-5-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-изопропилтиазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxviii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(Ixxix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-бис(6-(трифторметил)пиридин-3-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxx) 6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxi) 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxii) 3-(2-гидроксиэтил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-

(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxiii) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-

дигидропиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxiv) (S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-

3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-

(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(пиридин-3-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxvii) (S)-6-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxviii) (S)-6,8-бис(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-

d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxix) 3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-

(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxx) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-

(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxii) 6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-

3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxiii) 6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-

1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxiiii) (S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-

1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(тиазол-5-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-

(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-

(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxviii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-

(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxix) 3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-

ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(lxxxix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилтиазол-5-ил)-8-(пиридин-3-

- ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xc) (S)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xcii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(пиперидин-1-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xciii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xciv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xcv) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xcvi) (S)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xcvii) (3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xcviii) 3-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (xcix) (R)-3-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (c) (R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (ci) (R)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cii) (S)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (ciii) (R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (civ) (R)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cv) 3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cvi) 3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cvii) 6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cviii) 3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
 (cix) (S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-

гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сх) (R)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxi) (R)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxii) (R)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxiii) (S)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она

(сxiv) 6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxv) 3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxvi) метил-(S)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропаноата;

(сxvii) 6-(4-хлорфенил)-3-(4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxviii) 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxix) (R)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxx) (S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxxi) 3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxxii) 3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxxiii) 3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxxiv) 3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxxv) (R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxxvi) (S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxxvii) (S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxxviii) (R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(сxxix) 3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-

- (трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxx) (S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxxі) (S)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxxіі) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxxііі) 3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxxіv) 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxxv) 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxxvі) (R)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxxvіі) (S)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропановой кислоты;
- (сxxxvііі) (S)-N-метил-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропанамида;
- (сxxxіx) (S)-N,N-диметил-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропенамида;
- (cxl) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxli) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxlii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxliii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxliv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxlv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxlvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-пиразол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxlvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxlviii) (S)-8-(диэтиламино)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxlix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиперидин-1-ил)-6-(6-

- (трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (cl) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пирролидин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (cli) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (cliii) (S)-6-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (cliv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(пиридин-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилтиазол-4-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clvii) (R)-6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clviii) (S)-6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clx) 6-(4-хлорфенил)-3-((3*S*,4*S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxiv) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxv) (S)-5-(3-(1-гидроксипропан-2-ил)-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)пиколиновой кислоты;
 (clxvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-метилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxvii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxviii) 3,8-ди(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
 (clxix) 8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-

d]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxx) 3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxi) 3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxii) 6-(4-хлорфенил)-3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxiii) 3-циклопентил-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxiv) 3-фенил-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxv) 3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxvi) 3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxviii) (S)-N-((3*R*,4*S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-3(4*H*)-ил)пропанамида;

(clxxix) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxx) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-пиразол-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-пиразол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxii) 3-((3*S*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxiii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxiv) 3-((3*S*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxv) 3-((3*R*,4*S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxvi) 3-((3*R*,4*S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-морфолино-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxviii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиперидин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)-8-(пиридин-3-

ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(схс) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-метилпиримидин-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(схсi) (S)-8-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(схсii) (S)-8-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(схсiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-N,N-диметил-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамида;

(схсiv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(схсv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метоксиэтил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она; и

(схсvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(2-метоксиэтил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она.

(схсvii)

30. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений по любому из вариантов осуществления 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

31. Способ лечения заболевания или состояния, опосредованных передачей сигналов AhR, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из вариантов осуществления 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одной фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 30.

32. Способ лечения заболевания или состояния, ассоциированных с передачей абберантного сигнала AhR, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из вариантов осуществления 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по варианту осуществления 30.

33. Способ по варианту осуществления 31 или 32, где заболевание выбрано из видов рака.

34. Способ по варианту осуществления 31 или 32, где заболевание выбрано из жидких опухолей и солидных опухолей.

35. Способ по любому из вариантов осуществления 31-34, где заболевание выбрано из видов рака молочной железы, видов рака дыхательных путей, видов рака головного мозга, видов рака репродуктивных органов, видов рака органов пищеварения, видов рака мочевыводящих путей, видов рака органов зрения, видов рака печени, видов рака кожи,

видов рака головы и шеи, видов рака щитовидной железы, видов рака парашитовидной железы и метастазов любого из вышеуказанного.

36. Способ по любому из вариантов осуществления 31-35, где заболевание выбрано из видов рака молочной железы, видов рака поджелудочной железы, видов рака предстательной железы и видов рака толстой кишки.

37. Способ по любому из вариантов осуществления 31-34, где заболевание выбрано из видов лимфомы, видов саркомы, видов меланомы, видов глиобластомы и видов лейкоза.

38. Способ ингибирования пролиферации раковых клеток, опосредованной передачей сигналов AhR, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из вариантов осуществления 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по варианту осуществления 30.

39. Способ подавления инвазии опухолевых клеток или метастазов, опосредованной передачей сигналов AhR, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из вариантов осуществления 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по варианту осуществления 30.

40. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества i) по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из вариантов осуществления 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по варианту осуществления 30 и ii) терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного средства терапии.

41. Способ по варианту осуществления 40, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии предусматривает по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или по меньшей мере пять дополнительных средств терапии.

42. Способ по варианту осуществления 40, где введение по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из вариантов осуществления 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по варианту осуществления 30 начинают до введения по меньшей мере одного дополнительного средства терапии.

43. Способ по варианту осуществления 40, где по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений по любому из вариантов осуществления 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одну фармацевтическую композицию по п. 30 вводят после введения по меньшей мере одного дополнительного средства терапии.

44. Способ по варианту осуществления 40, где по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений по любому из вариантов осуществления 1-29 и их

фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одну фармацевтическую композицию по варианту осуществления 30 вводят одновременно с введением по меньшей мере одного дополнительного средства терапии.

45. Способ по любому из вариантов осуществления 40-44, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов контрольных точек.

46. Способ по варианту осуществления 45, где субъект является непереносящим, невосприимчивым и/или слабо восприимчивым по отношению к по меньшей мере одному дополнительному средству терапии при введении по отдельности.

47. Способ по варианту осуществления 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов контрольных точек, которые нацелены на CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, TIGIT и/или VISTA.

48. Способ по варианту осуществления 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов контрольных точек, которые нацелены на CTLA-4, PD-1 и/или PD-L1.

49. Способ по варианту осуществления 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов пути ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами антигена-4.

50. Способ по варианту осуществления 49, где ингибиторы пути ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами антигена-4 выбраны из антитела к CTLA-4.

51. Способ по варианту осуществления 50, где антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

52. Способ по варианту осуществления 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов пути с участием белка 1 запрограммированной гибели клетки.

53. Способ по варианту осуществления 52, где ингибиторы пути с участием белка 1 запрограммированной гибели клетки выбраны из антител к PD-1.

54. Способ по варианту осуществления 52, где антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

55. Способ по варианту осуществления 52, где антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

56. Способ по варианту осуществления 52, где антитело к PD-1 представляет собой цемиплимаб.

57. Способ по варианту осуществления 52, где антитело к PD-1 представляет собой камрелизумаб.

58. Способ по варианту осуществления 52, где антитело к PD-1 представляет собой синтилимаб.

59. Способ по варианту осуществления 52, где антитело к PD-1 представляет собой спартализумаб.

60. Способ по варианту осуществления 52, где антитело к PD-1 представляет собой тислелизумаб.

61. Способ по варианту осуществления 52, где антитело к PD-1 представляет собой BCD-100.
62. Способ по варианту осуществления 52, где антитело к PD-1 представляет собой JS001.
63. Способ по варианту осуществления 52, где ингибиторы пути с участием белка 1 запрограммированной гибели клетки выбраны из антител к PD-L1.
64. Способ по варианту осуществления 63, где антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб.
65. Способ по варианту осуществления 63, где антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб.
66. Способ по варианту осуществления 63, где антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб.
67. Способ по варианту осуществления 63, где антитело к PD-L1 представляет собой KN035.
68. Способ по варианту осуществления 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3).
69. Способ по варианту осуществления 68, где ингибиторы LAG-3 выбраны из антител к LAG-3.
70. Способ по варианту осуществления 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов белка 3, содержащего домен Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM-3).
71. Способ по варианту осуществления 70, где ингибиторы TIM-3 выбраны из антител к TIM-3.
72. Способ по варианту осуществления 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов белка, содержащего домен Т-клеточного иммуноглобулина и ITIM (TIGIT).
73. Способ по варианту осуществления 72, где ингибиторы TIGIT выбраны из антител к TIGIT.
74. Способ по варианту осуществления 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов V-доменного Ig-супрессора активации Т-клеток (VISTA).
75. Способ по варианту осуществления 74, где ингибиторы VISTA выбраны из антител к VISTA.
76. Способ по любому из вариантов осуществления 40-75, где рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC); мелкоклеточного рака легкого; плоскоклеточной карциномы головы и шеи; почечно-клеточного рака; аденокарциномы желудка; новообразований носоглотки; уротелиальной карциномы; колоректального рака; мезотелиомы плевры; трижды негативного рака молочной железы (TNBC); новообразований пищевода; множественной миеломы; рака желудка и

гастроэзофагеального перехода; меланомы; лимфомы Ходжкина; гепатоцеллюлярной карциномы; рака легкого; рака головы и шеи; неходжкинской лимфомы; метастатической светлоклеточной карциномы почки; плоскоклеточной карциномы легкого; мезотелиомы; рака желудка; рака гастроэзофагеального перехода; метастатической меланомы; метастатической меланомы некожных локализаций; уротелиального рака; диффузной В-крупноклеточной лимфомы; почечноклеточного рака; рака яичников, рака маточной трубы; перитонеальных новообразований; мелкоклеточного рака легкого запущенной стадии; рака мочевого пузыря; переходно-клеточной карциномы; новообразований предстательной железы; рецидивирующей или метастатической PD-L1-положительной или отрицательной плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN); рецидивирующего плоскоклеточного рака легкого; распространенных солидных злокачественных новообразований; SCCHN; гипофарингеальной плоскоклеточной карциномы; плоскоклеточного рака гортани; нерезектабельной или метастатической меланомы; новообразований желчевыводящих путей; плоскоклеточной карциномы пищевода, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, глиобластомы, метастатического рака, рака предстательной железы, рака паренхиматозных органов; рака желудка; рака толстой кишки и рака печени.

ПРИМЕРЫ

[00117] Следующие неограничивающие примеры и данные иллюстрируют различные аспекты и признаки, относящиеся к соединениям и/или способам по настоящему изобретению, включая получение различных соединений, доступных с помощью методик синтеза, описанных в данном документе. По сравнению с предшествующим уровнем техники в некоторых вариантах осуществления соединения и/или способы по настоящему изобретению обеспечивают результаты и данные, которые являются удивительными, неожиданными и противоречащими ему. Хотя полезность настоящего описания иллюстрируется с помощью использования нескольких соединений и фрагментов/групп, которые могут быть использованы вместе с ними, специалистам в данной области техники будет понятно, что сравнимые результаты можно получить с различными другими соединениями, фрагментами и/или группами, которые соизмеримы с объемом настоящего изобретения.

Пример 1. Синтез пиридопиримидиновых соединений

[00118] Соединения, охватываемые настоящим описанием, могут быть получены с помощью процедуры, представленной на схеме I и описанной в приведенных ниже примерах.

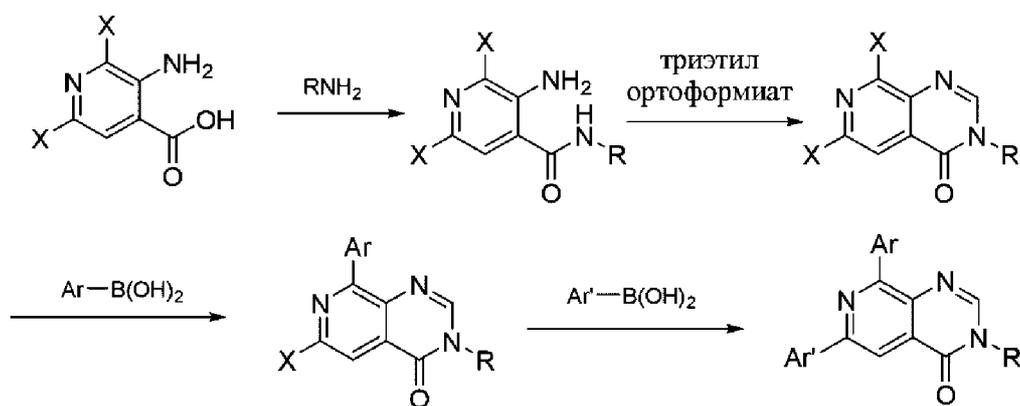
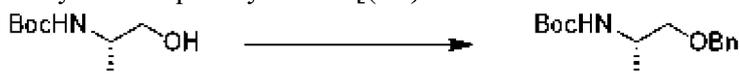


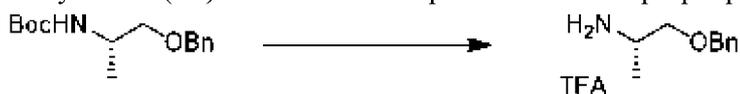
Схема I

Получение трет-бутил-N-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]карбамата



[00119] К раствору трет-бутил-N-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]карбамата (8, 10 г, 57 ммоль, 1 экв.) в THF (300 мл) добавляли NaH (2,51 г, 62,78 ммоль, 60% чистота, 1,1 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К смеси добавляли VnBr (11,71 г, 68,48 ммоль, 8,13 мл, 1,2 экв.) и тетрабутиламмония йодид (210,80 мг, 570,69 мкмоль, 0,01 экв.) при 0°C и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью добавления MeOH (50 мл) при 0°C и затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= 1/0-0/1) с получением указанного в заголовке соединения (12 г, 45,22 ммоль, выход 79%) 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ ppm 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,35-3,48 (m, 2H), 3,80-3,94 (m, 1H), 4,48 (q, J=12,0, 17,6 Гц, 2H), 4,67-4,80 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 5H).

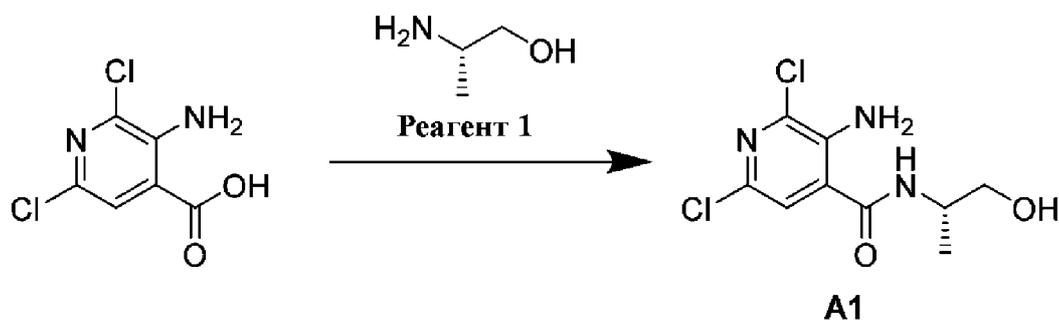
Получение (2S)-1-бензилоксипропан-2-амин-трифторуксусной кислоты



[00120] К раствору трет-бутил N-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]карбамата (9, 12 г, 45,22 ммоль, 1 экв.) в DCM (100 мл) добавляли по каплям TFA (30,80 г, 270,12 ммоль, 20 мл, 5,97 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10, 10 г, 35,81 ммоль, выход 79,18%, TFA), которое применяли непосредственно.

Получение (S)-8-(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (1)

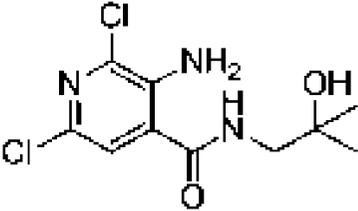
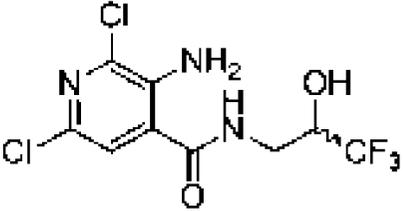
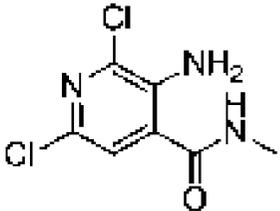
Стадия 1. Получение (S)-3-амино-2,6-дихлор-N-(1-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамида (промежуточное соединение A1)

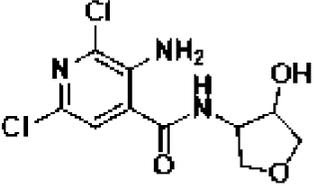
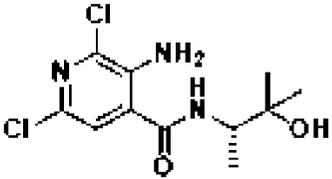
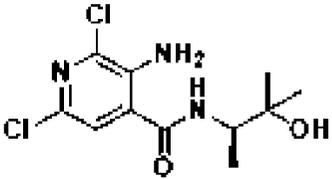
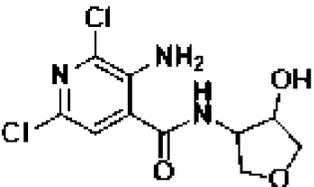


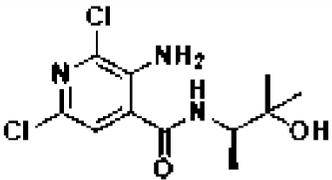
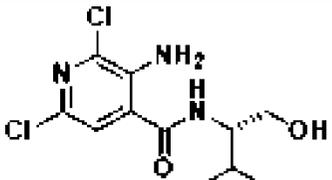
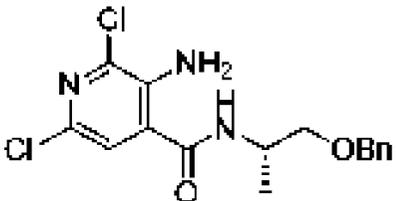
[00121] Смесь 3-амино-2,6-дихлоризоникотиновой кислоты (2,0 г, 9,66 ммоль) и (S)-2-аминопропан-1-ола (реагент 1, 0,80 г, 10,63 ммоль) растворяли в DMF (32,2 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли диизопропилэтиламин (3,37 мл, 19,3 ммоль) и NATU (4,41 г, 11,59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу разделяли, промывали насыщенным водным хлоридом аммония и затем насыщенным водным бикарбонатом натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с помощью этилацетата/гексана с получением указанного в заголовке соединения (1,82 г, 6,89 ммоль, выход 71%). ¹H ЯМР (CH₃OH-d₄, 400 МГц) δ 1,21 (3H, d, J=6,8 Гц), 3,58-3,56 (2H, m), 4,17-4,12 (1H, m), 7,49 (1H, s); MS (масса/заряд): 265,1 [M+H]⁺.

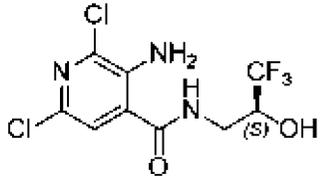
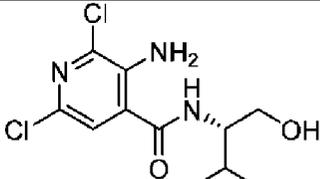
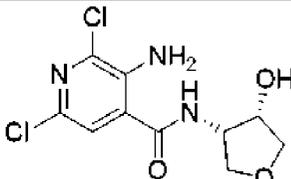
[00122] В таблице 2 перечислены промежуточные соединения, которые были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной на стадии 1 выше.

Таблица 2

ID промежуточного соединения	Структура и название	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
A2	 <p>3-амино-2,6-дихлор-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)изоникотинамид</p>	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ 1,22 (6H, s), 3,36 (2H, t, <i>J</i> =6,1 Гц), 7,51 (1H, s), 7,67 (2H, s).	278,1; Н. д.
A3	 <p>3-амино-2,6-дихлор-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-изоникотинамид</p>	Н. д.	318,0; Н. д.
A4	 <p>3-амино-2,6-дихлор-N-(3,3,3-трифтор-2-</p>	Н. д.	220,0; Н. д.

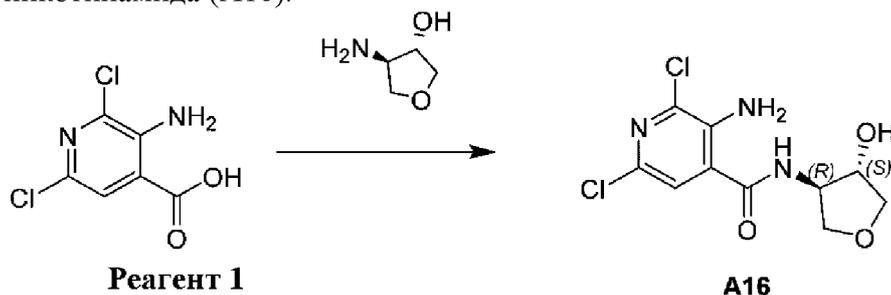
	гидроксипропил)-изоникотинамид		
A5	 <p>3-амино-2,6-дихлор-N-(4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)изоникотинамид, транс-рацемическая смесь</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 0,97 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,48 (3H, d, <i>J</i> =7,2 Гц), 3,95 (3H, s), 4,97 (1H, m), 5,07 (1H, s), 7,57 (2H, d, <i>J</i> =8,4 Гц), 8,31-8,28 (3H, m), 8,48 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,82 (1H, s).	424,1; 99
A6	 <p>(S)-3-амино-2,6-дихлор-N-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)изоникотинамид</p>	(CHCl ₃ - <i>d</i> , 400 МГц): δ 1,25 (3H, d, <i>J</i> =6,7 Гц), 1,30 (6H, s), 1,78 (1H, s), 4,08 (1H, dd, <i>J</i> =15,4, 7,7 Гц), 5,93 (2H, br s), 6,50 (1H, br s), 7,17 (1H, s).	292,0; >90
A7	 <p>(R)-3-амино-2,6-дихлор-N-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)изоникотинамид</p>	(CHCl ₃ - <i>d</i> , 400 МГц): δ 1,25 (3H, d, <i>J</i> =6,6 Гц), 1,29 (6H, s), 4,14-4,05 (1H, m), 5,93 (2H, br s), 6,55 (1H, br s), 7,18 (1H, s), 7,26 (1H, s).	292,0; >90
A8		(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 3,88 (2H, m), 4,23 (1H, m), 4,32 (1H, m), 5,28 (1H, d, <i>J</i> =4,4 Гц), 6,53 (2H, s), 7,66 (1H, s), 8,51 (1H, d, <i>J</i> =7,4 Гц).	292,0; >90

	3-амино-2,6-дихлор-N-(4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)изоникотинамид, цис-рацемическая смесь		
A9	 <p>(R)-3-амино-2,6-дихлор-N-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)изоникотинамид</p>	(CHCl ₃ -d, 400 МГц): δ 1,25 (3H, d, J=6,6 Гц), 1,29 (6H, s), 4,14-4,05 (1H, m), 5,93 (2H, br s), 6,55 (1H, br s), 7,18 (1H, s), 7,26 (1H, s).	292,0; >90
A10	 <p>(S)-3-амино-2,6-дихлор-N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)изоникотинамид</p>	(CH ₃ OH-d ₄ , 400 МГц): δ 0,94 (6H, dd, J=14,4, 6,8 Гц), 1,92-1,87 (1H, m), 3,66 (2H, d, J=4,7 Гц), 3,80 (2H, br s), 7,37 (1H, s), 7,62 (1H, br s).	292,0; >90
A11	 <p>3-амино-N-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]-2,6-дихлорпиридин-4-карбоксамид</p>	Н. д.	354,0; Н. д.

A12	 <p>(S)-3-амино-2,6-дихлор-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)изоникотинамид</p>	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 300 МГц): δ _H 3,44 (1H, dd, J=14,1, 8,7 Гц), 3,74 (1H, dd, J=13,8, 4,0 Гц), 4,23 (1H, s), 7,48 (1H, s).	317,9; Н. д.
A13	 <p>(S)-3-амино-2,6-дихлор-N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)изоникотинамид</p>	Н. д.	292,0; 90,0
A14	 <p>3-амино-N-(2-((<i>tert</i>-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2,6-дихлоризоникотинамид</p>	Н. д.	364,1; Н. д.
A15		Н. д.	293,10; Н. д.

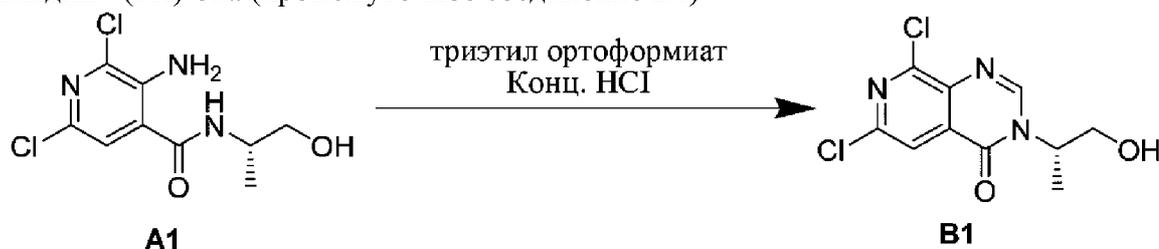
Н. д.=Недоступно

Получение 3-амино-2,6-дихлор-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)изоникотинамида (A16).



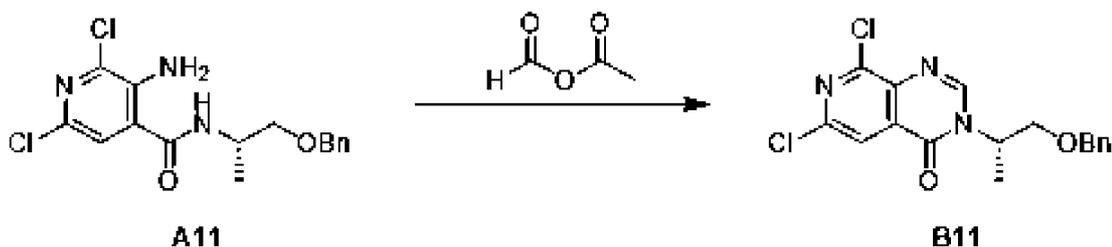
[00123] Пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР, 64,6 г, 101 ммоль, 60,3 мл, чистота 50%, 1,05 экв.) добавляли одной порцией к раствору 3-амино-2,6-дихлоризоникотиновой кислоты (**реагент 1**, 20 г, 96,6 ммоль, 1 экв.), (3S,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-ола (10,5 г, 101 ммоль, 1,05 экв.) и триэтиламина (29,3 г, 290 ммоль, 40,3 мл, 3 экв.) в EtOAc (150 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл) и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения 3-амино-2,6-дихлор-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)изоникотинамида (**A16**, 25 г, 85,6 ммоль, выход 88,6%) в виде грязно-белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли для следующей стадии без очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ_H ppm 7,49 (s, 1H), 4,28-4,34 (m, 2H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,02 (dd, J=10,0 Гц, J=4,4 Гц, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H); MS(масса/заряд): 290,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение (S)-6,8-дихлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (промежуточное соединение B1)



[00124] К (S)-3-амино-2,6-дихлор-N-(1-гидроксипропан-2-ил)изоникотинамиду (**A1**, 2,54 г, 9,66 ммоль) в колбе добавляли триэтилортоформат (20 мл). Медленно добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (0,8 мл, 9,7 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь концентрировали и твердое вещество собирали посредством вакуумной фильтрации, промывали водой и высушивали под высоким вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**B1**, 1,82 г, 6,64 ммоль, выход 69%). ¹H ЯМР (CH₃OH-d₄, 400 МГц) δ 1,51 (3H, d, J=7,1 Гц), 3,80 (1H, dd, J=11,9, 4,2 Гц), 3,92 (1H, dd, J=11,9, 6,9 Гц), 4,93-4,88 (1H, m), 8,05 (1H, s), 8,45 (1H, s); MS (масса/заряд): 274,0[M+H]⁺.

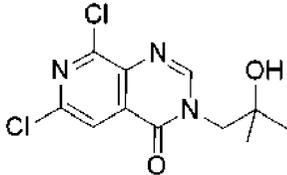
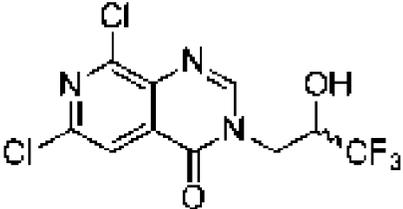
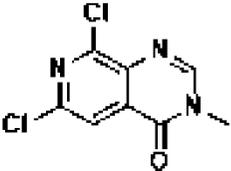
Получение 3-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]-6,8-дихлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4-она (промежуточное соединение B11)

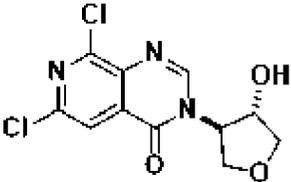
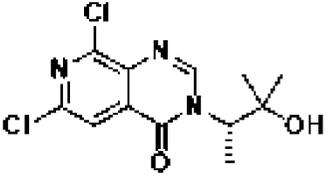
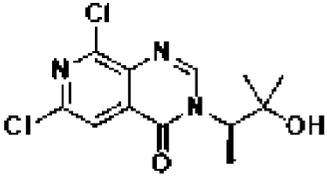
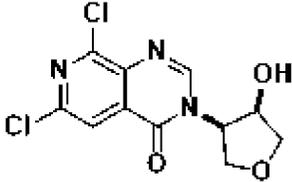


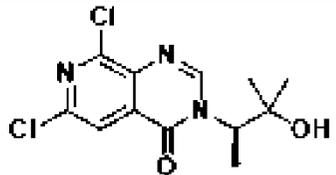
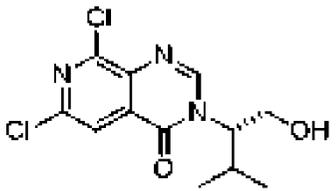
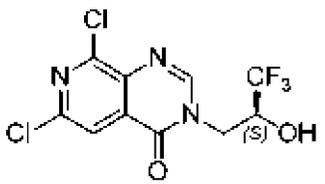
[00125] Добавляли муравьиную кислоту (18,94 г, 411,41 ммоль, 15,52 мл, 1,5 экв.) по каплям в ацетилацетат (28 г, 274,27 ммоль, 25,69 мл, 1 экв.) при 0°C и перемешивали при 60°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Раствор получали в виде бесцветной жидкости (41 мл, 6,65 М) и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору 3-амино-N-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]-2,6-дихлорпиридин-4-карбоксамида (**A11**, 4,5 г, 12,70 ммоль, 1 экв.) в THF (50 мл) добавляли раствор формилацетата (6,65 М, 41 мл, 21,47 экв.) при 25°C и перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 9,5 часов. С помощью LCMS было показано, что было выявлено требуемое соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и последовательно промывали с помощью нас. NaHCO₃ (200 мл), воды (50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/0-1/1) с получением указанного в заголовке соединения (**B11**, 2,4 г, 6,59 ммоль, выход 51,88%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,56 (d, J=7,2 Гц, 3H), 3,65-3,79 (m, 2H), 4,50 (q, J=12,4, 18,8 Гц, 2H), 5,08-5,20 (m, 1H), 7,20-7,31 (m, 5H), 8,02 (s, 1H), 8,41 (s, 1H); MS: M+H⁺, 364,0.

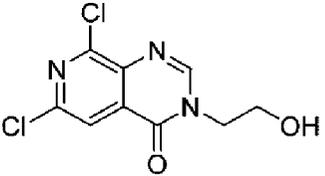
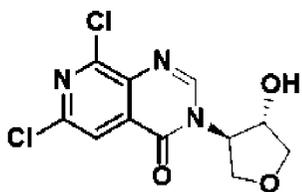
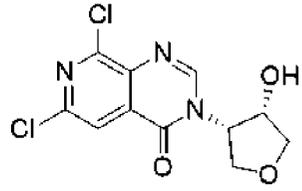
[00126] В таблице 3 перечислены промежуточные соединения, которые были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения **V1** выше.

Таблица 3

ID промежуточно го соединения	Структура и название	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
B2	 <p>6,8-дихлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(CHCl ₃ -d, 400 МГц): δ 1,31 (6H, s), 1,90 (1H, s), 4,08 (2H, s), 8,06 (1H, s), 8,36 (1H, s).	288,0; Н. д.
B3	 <p>6,8-дихлор-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(CH ₃ OH-d ₄ , 400 МГц): δ 3,97 (1H, dd, J=13,7, 9,7 Гц), 4,36 (1H, t, J=8,0 Гц), 4,56 (1H, dd, J=13,7, 2,9 Гц), 8,08 (1H, s), 8,38 (1H, s).	328,0; Н. д.
B4	 <p>6,8-дихлор-3-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(CHCl ₃ -d, 400 МГц): δ 3,64 (3H, s), 8,07 (1H, s), 8,18 (1H, s).	230,0; >90

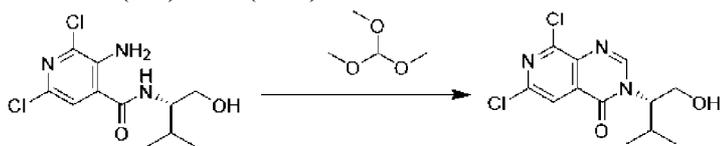
B5	 <p>6,8-дихлор-3-(4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он, транс-рацемическая смесь</p>	Н. д.	302,0; >90
B6	 <p>(S)-6,8-дихлор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ 1,05 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,53 (3H, d, <i>J</i> =7,2 Гц), 5,03 (1H, br s), 8,05 (1H, s), 8,62 (1H, s).	302,0; >90
B7	 <p>(R)-6,8-дихлор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(CHCl ₃ - <i>d</i> , 400 МГц): δ 1,15 (3H, s), 1,41 (3H, s), 1,55 (3H, d, <i>J</i> =7,2 Гц), 5,03 (1H, br s), 8,06 (1H, s), 8,59 (1H, s).	302,0; >90
B8	 <p>6,8-дихлор-3-(4-гидрокситетрагидрофуран-3-</p>	Н. д.	302,0; >90

	ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он, цис-рацемическая смесь		
B9	 <p>(R)-6,8-дихлор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(CHCl ₃ -d, 400 МГц): δ 1,15 (3H, s), 1,41 (3H, s), 1,55 (3H, d, J=7,2 Гц), 5,03 (1H, br s), 8,06 (1H, s), 8,59 (1H, s).	302,0; >90
B10	 <p>(S)-6,8-дихлор-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(CHCl ₃ -d, 400 МГц): δ 0,84 (3H, d, J=6,7 Гц), 1,16 (3H, d, J=6,5 Гц), 2,45-2,36 (1H, m), 2,67 (1H, br s), 3,91 (1H, dd, J=11,8, 2,8 Гц), 4,14 (1H, dd, J=11,9, 5,5 Гц), 4,50 (1H, br s), 8,03 (1H, s), 8,40 (1H, s).	302,0; >90
B11	 <p>(S)-6,8-дихлор-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	¹ H ЯМР (CHCl ₃ -d, 300 МГц): δ _H 3,96 (1H, dd, J=13,7, 9,6 Гц), 4,36 (1H, t, J=7,6 Гц), 4,56 (1H, dd, J=13,4, 3,0 Гц), 5,48 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,37 (1H, s).	327,8; Н. д.

B12*	 <p>6,8-дихлор-3-(2-гидроксиэтил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	Н. д.	260,0; 90,0
B13		(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 3,60 (1H, dd, <i>J</i> =9,6, 3,2 Гц), 4,06-4,03 (1H, m), 4,18-4,09 (2H, m), 4,52 (1H, s), 4,90 (1H, s), 5,70 (1H, d, <i>J</i> =4,3 Гц), 8,07 (1H, s), 8,40 (1H, s).	302,0; Н. д.
B14		(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,76 (2H, d, <i>J</i> =9,8 Гц), 3,98-3,88 (3H, m), 4,15 (2H, dd, <i>J</i> =10,0, 5,7 Гц), 4,47-4,44 (2H, m), 5,32 (2H, q, <i>J</i> =6,6 Гц), 8,06 (1H, s), 8,37 (1H, s).	302,0; Н. д.

NA=Недоступно; * Группа TBS отщепляется в условиях циклизации.

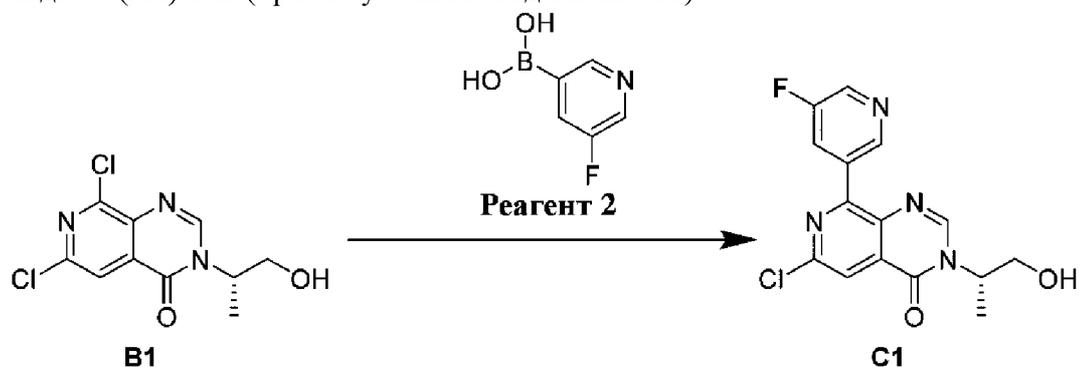
Получение (S)-6,8-дихлор-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (B10).



B10

[00127] 4-Метилбензолсульфоновую кислоту (141,46 мг, 821,46 ммоль) добавляли к смеси (S)-3-амино-2,6-дихлор-N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)изоникотинамида (1,2 г, 4,11 ммоль) в триметилортоформате (10 мл) и дегазировали и продували с помощью азота 3 раза. Смесь перемешивали при 120°C в течение 8 часов в атмосфере азота. В ходе TLC было показано, что исходный реагент остался и образовались два новых пятна. Растворитель выпаривают и остаток растворяют в этилацетате (20 мл), трижды промывают солевым раствором (10 мл), высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (S)-6,8-дихлор-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (600 мг, 1,99 ммоль, выход 48%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ_H ppm 8,60 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,02 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,19-4,56 (m, 1H), 3,85-3,97 (m, 1H), 3,74 (q, J=11,8 Гц, J=3,4 Гц, 1H), 2,23-2,38 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,75 (d, J=6,6 Гц, 3H); MS(масса/заряд): 302,0 [M+H]⁺; 90% чистота.

Стадия 3. Получение (S)-6-хлор-8-(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (промежуточное соединение C1)

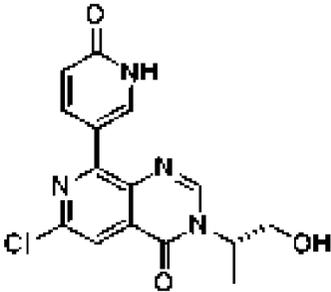
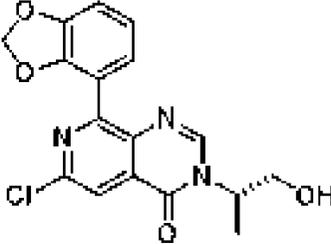


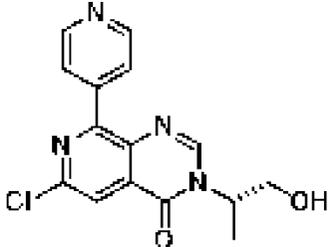
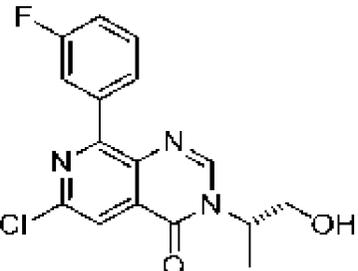
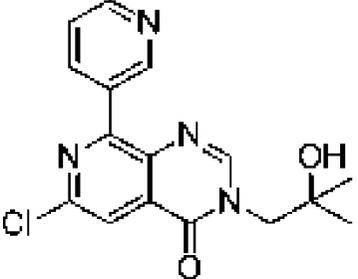
[00128] Смесь (S)-6,8-дихлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (B1, 0,10 г, 0,37 ммоль), (5-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты (реагент 2, 0,057 г, 0,401 ммоль), карбоната натрия (0,16 г, 1,46 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0,042 г, 0,036 ммоль) в запаянной трубке продували аргоном. Добавляли толуол (3,0 мл) и этанол (1,5 мл) и полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 15 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и подушку из целита промывали с помощью этилацетата и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Очистка остатка посредством хроматографии на силикагеле с метанолом/дихлорметаном обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (C1, 0,078 г, 0,19 ммоль, выход 53%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 1,41 (3H,

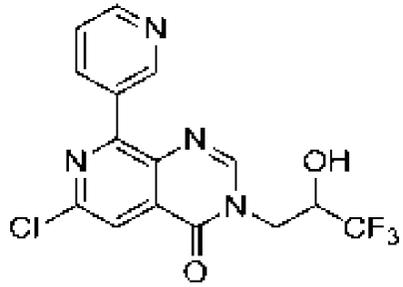
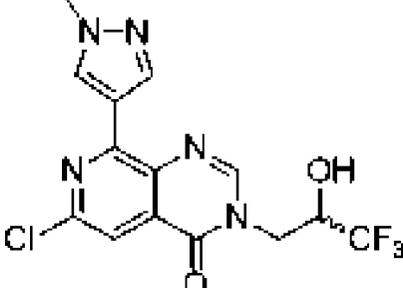
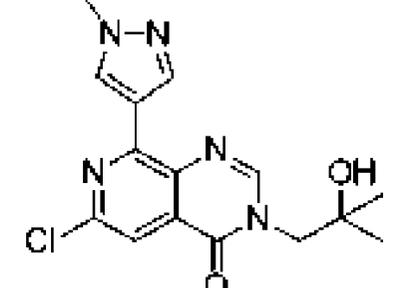
d, J=7,0 Гц), 3,69-3,62 (1H, m), 3,82-3,74 (1H, m), 4,89-4,83 (1H, m), 5,06 (1H, t, J=5,6 Гц), 8,12 (1H, s), 8,38 (1H, ddd, J=10,2, 2,8, 1,7 Гц), 8,60 (1H, s), 8,73 (1H, d, J=2,8 Гц), 9,14 (1H, s). ; MS (масса/заряд): 335,1[M+H]⁺.

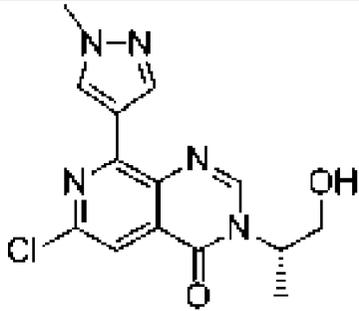
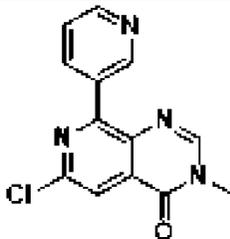
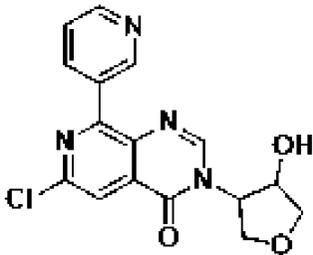
[00129] В таблице 4 перечислены промежуточные соединения, которые были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной на стадии 3 выше.

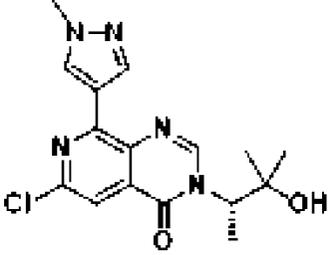
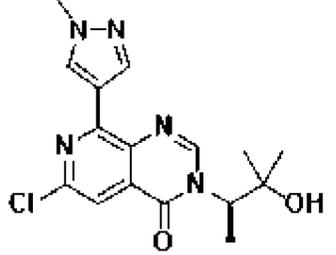
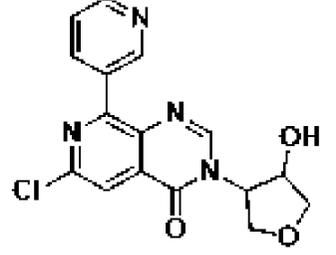
Таблица 4

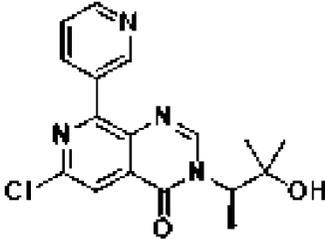
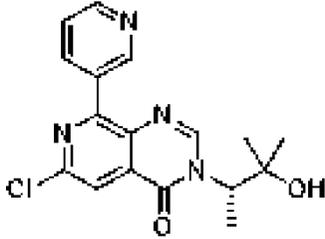
Название промежуточного соединения	Структура и название	Химические сдвиги в спектрах ^1H -ЯМР	MS (масса/заряд) $[\text{M}+\text{H}]^+$; Чистота (%)
С2	 <p>(S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-d_6, 400 МГц): δ 1,41 (3H, d, $J=7,0$ Гц), 3,68-3,62 (1H, m), 3,81-3,75 (1H, m), 4,87-4,82 (1H, m), 5,06 (1H, t, $J=5,7$ Гц), 6,48 (1H, d, $J=9,7$ Гц), 7,87 (1H, s), 8,32 (1H, dd, $J=9,7, 2,7$ Гц), 8,57 (1H, s), 8,78 (1H, s), 12,08 (1H, s).</p>	<p>333,0; Н. д.</p>
С3	 <p>(S)-8-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-d_6, 400 МГц): δ 1,39 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 3,67-3,61 (1H, m), 3,77-3,72 (1H, m), 4,85-4,80 (1H, m), 5,05 (1H, t, $J=5,7$ Гц), 6,03 (2H, s), 6,99-6,93 (1H, m), 7,07 (2H, t, $J=8,1$ Гц), 8,06 (1H, s), 8,47 (1H, s).</p>	<p>360,0; Н. д.</p>

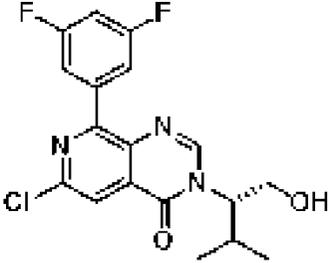
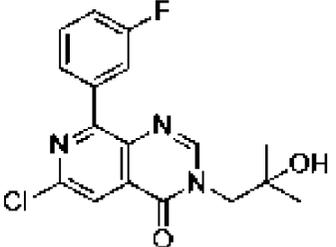
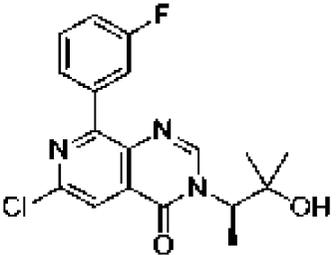
C4	 <p>(S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 1,41 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 3,68-3,62 (1H, m), 3,80-3,74 (1H, m), 4,87-4,82 (1H, m), 5,06 (1H, t, <i>J</i>=5,7 Гц), 8,04 (2H, dd, <i>J</i>=4,8, 1,5 Гц), 8,13 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,76-8,74 (2H, m).</p>	316,9; Н. д.
C5	 <p>(S)-6-хлор-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 1,52 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 3,82 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 4,3 Гц), 3,93 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 7,0 Гц), 4,96-4,91 (1H, m), 7,22 (1H, dd, <i>J</i>=10,1, 7,8 Гц), 7,52-7,47 (1H, m), 7,98-7,92 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,40 (1H, s).</p>	334,1; Н. д.
C6	 <p>6-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 1,25 (6H, s), 4,10 (2H, s), 7,59 (1H, t, <i>J</i>=6,5 Гц), 8,13 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,62 (2H, d, <i>J</i>=7,3 Гц), 9,32 (1H, s).</p>	331,1; Н. д.

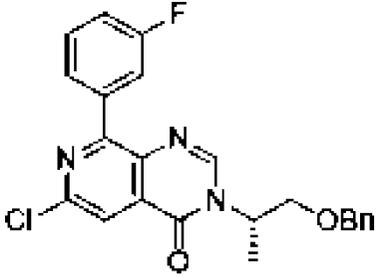
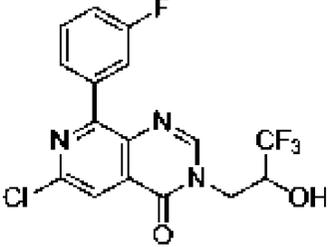
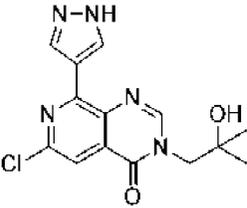
C7	 <p>6-хлор-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CHCl₃-<i>d</i> + 10% CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 3,75 (1H, dd, <i>J</i>=13,7, 9,6 Гц), 4,29 (1H, s), 4,60 (1H, dd, <i>J</i>=13,7, 2,9 Гц), 7,44 (1H, dd, <i>J</i>=8,0, 4,9 Гц), 8,08 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,44 (1H, d, <i>J</i>=8,0 Гц), 8,59 (1H, d, <i>J</i>=4,9 Гц), 9,27 (1H, s).</p>	371,0; Н. д.
C8	 <p>6-хлор-8-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CHCl₃-<i>d</i> + 10% CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 3,72 (1H, dd, <i>J</i>=13,7, 9,5 Гц), 3,91 (3H, s), 4,28 (1H, t, <i>J</i>=7,9 Гц), 4,57 (1H, dd, <i>J</i>=13,7, 3,0 Гц), 7,78 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,48 (1H, s).</p>	374,1; Н. д.
C9	 <p>6-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 1,24 (6H, s), 3,98 (3H, s), 4,09 (2H, s), 7,83 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,73 (1H, s).</p>	334,1; Н. д.

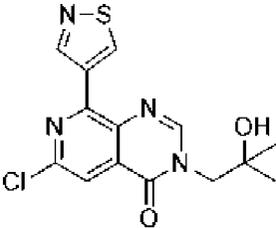
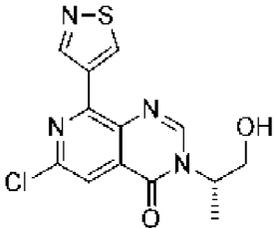
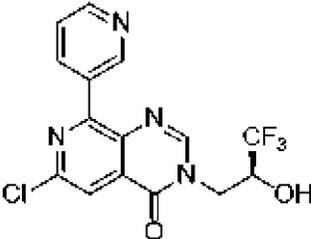
	пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он		
C10	 <p>(S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δH 1,53-1,50 (3H, m), 3,82 (1H, dd, <i>J</i> =11,9, 4,3 Гц), 3,88 (3H, s), 3,94-3,91 (1H, m), 4,96-4,91 (1H, m), 7,71 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,69 (1H, s).	320,1; Н. д.
C11	 <p>6-хлор-3-метил-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	Недоступно	273,0; >90
C12	 <p>6-хлор-3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он, транс-</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 3,59 (1H, dd, <i>J</i> =9,6, 3,3 Гц), 4,03 (1H, dd, <i>J</i> =10,1, 4,0 Гц), 4,18-4,09 (2H, m), 4,53 (1H, s), 4,93 (1H, s), 5,68 (1H, d, <i>J</i> =4,4 Гц), 7,56 (1H, dd, <i>J</i> =8,0, 4,9 Гц), 8,08 (1H, s), 8,35 (1H, d, <i>J</i> =0,6 Гц), 8,40	345,0; >90

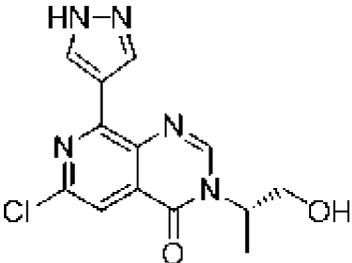
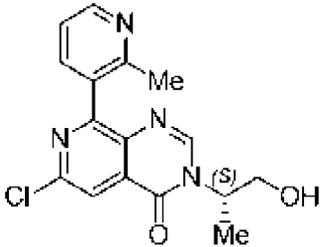
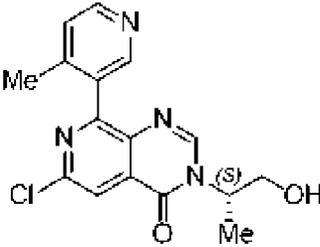
	рацемическая смесь	(1H, dt, $J=8,0, 2,0$ Гц), 8,68 (1H, dd, $J=4,8, 1,7$ Гц), 9,20 (1H, d, $J=2,2$ Гц).	
C13	 <p>(S)-6-хлор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(CHCl ₃ - <i>d</i> , 400 МГц): δ 1,04 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,48 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 3,33 (1H, s), 3,90 (3H, s), 4,96 (1H, br s), 7,80 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,50 (1H, s).	348,1; >90
C14	 <p>(R)-6-хлор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	Н. д.	348,1; >90
C15		(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 3,75 (1H, dd, $J=9,7, 2,3$ Гц), 3,98 (2H, m), 4,15 (1H, dd, $J=9,8, 5,9$ Гц), 4,48 (1H, m), 5,33 (1H, q, $J=6,7$ Гц), 5,44 (1H, d, $J=4,3$ Гц), 7,56	345,0 >90

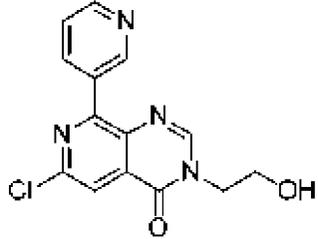
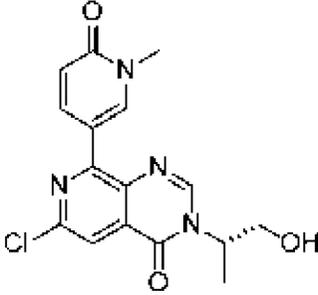
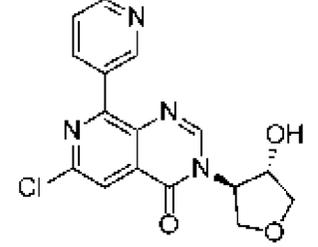
	6-хлор-3-(4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он, цис-рацемический	(1H, dd, $J=8,0, 4,8$ Гц), 8,08 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,42 (1H, dt, $J=8,0, 2,0$ Гц), 8,68 (1H, dd, $J=4,8, 1,7$ Гц), 9,21 (1H, s).	
C16	 <p>(R)-6-хлор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	Н. д.	345,1; >90
C17	 <p>(S)-6-хлор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(CHCl ₃ -d, 400 МГц): δ 1,06 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,47 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 4,99 (1H, br s), 5,25 (1H, s), 7,43 (1H, dd, $J=8,0, 4,9$ Гц), 8,08 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J=8,1$ Гц), 8,49-8,48 (1H, m), 8,57 (1H, dd, $J=4,9, 1,7$ Гц), 9,27 (1H, d, $J=2,2$ Гц).	345,1; >90

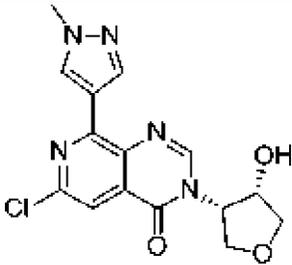
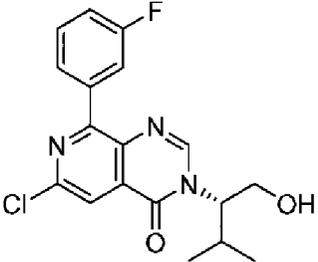
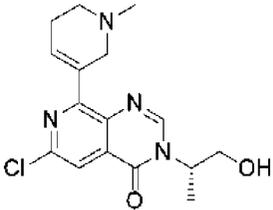
C18	 <p>(S)-6-хлор-8-(3,5-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	Н. д.	380,0; >90
C19	 <p>6-хлор-8-(3-фторфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 1,14 (s, 6H), 4,01 (s, 2H), 4,86 (s, 1H), 7,37 (t, d=6,8 Гц, 1H), 7,55~7,61 (m, 1H), 7,90~7,95 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (s, 1H)	Н. д.
C20	 <p>(R)-6-хлор-8-(3-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 0,97 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,46 (d, J=7,2 Гц, 3H), 4,92 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 7,37 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,54~7,60 (m, 1H), 7,95 (d, J=7,6 Гц, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,54 (s, 1H)	Н. д.

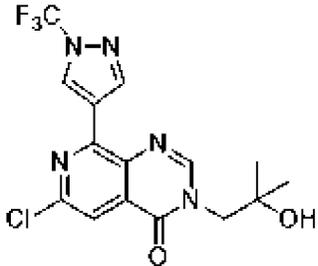
C21	 <p>3-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]-6-хлор-8-(3-фторфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-он</p>	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,45-1,58 (m, 3H), 3,65-3,76 (m, 2H), 4,48 (q, J=12,0, 20,0 Гц, 2H), 5,05-5,17 (m, 1H), 7,13-7,28 (m, 6H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,86-7,95 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,28 (s, 1H)</p>	<p>424,0; Н. д.</p>
C22	 <p>6-хлор-8-(3-фторфенил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>Н. д.</p>	<p>388,0; 90</p>
C23	 <p>6-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,03 (6H, s), 3,99 (2H, s), 4,87 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,38 (2H, d, J=11,2 Гц), 8,75 (1H, s), 13,27 (1H, s).</p>	<p>320,0; Н. д.</p>

C24	 <p>6-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(изотиазол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 МГц): δ _H 1,15 (6H, s), 4,03 (2H, s), 4,89 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,45 (1H, s), 9,40 (1H, s), 10,06 (1H, s).	336,9; Н. д.
C25	 <p>(<i>S</i>)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,54 (3H, d, J=7,1 Гц), 3,83 (1H, dd, J=11,9, 4,3 Гц), 3,94 (1H, dd, J=11,9, 7,0 Гц), 4,98-4,93 (1H, m), 8,03 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,49 (1H, s), 10,09 (1H, s).	322,9 Н. д.
C26	 <p>(<i>S</i>)-6-хлор-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 300 МГц): δ _H 4,04-3,94 (1H, m), 4,41 (1H, brs), 4,64-4,57 (1H, m), 7,60 (1H, brs), 8,17-8,16 (1H, m), 8,35-8,35 (1H, m), 8,68-8,62 (2H, m), 9,35-9,32 (1H, m).	370,9 Н. д.

C27	 <p>(S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,40 (4H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 3,65-3,62 (1H, m), 3,78-3,73 (1H, m), 4,85-4,80 (1H, m), 5,06 (1H, t, <i>J</i>=5,7 Гц), 7,76 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,74 (1H, s), 13,28 (1H, s).</p>	306,0; >90
C28	 <p>(S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(2-метилпиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	Н. д.	331,9; Н. д.
C29	 <p>(S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(4-метилпиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	Н. д.	331,0; Н. д.

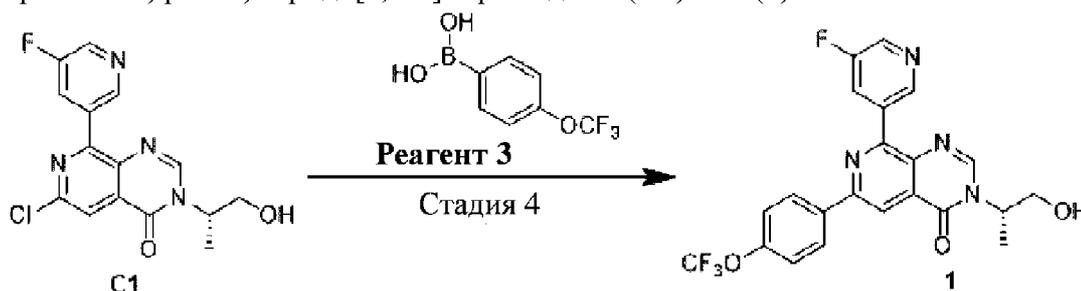
C30	 <p>6-хлор-3-(2-гидроксиэтил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	Н. д.	303,0; 95
C31	 <p>(<i>S</i>)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3H)-он</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 1,41 (3H, d, $J=7,0$ Гц), 3,57-3,55 (3H, m), 3,68-3,64 (1H, m), 3,79-3,74 (1H, m), 4,87-4,82 (1H, m), 5,06 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 6,53 (1H, d, $J=9,6$ Гц), 7,89 (1H, s), 8,30 (1H, dd, $J=9,6, 2,6$ Гц), 8,57-8,56 (1H, s), 8,93 (1H, d, $J=2,6$ Гц).	347,1; Н. д.
C32	 <p>6-хлор-3-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3H)-он</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 3,61 (1H, dd, $J=9,6, 3,3$ Гц), 4,04 (1H, dd, $J=10,1, 3,9$ Гц), 4,19-4,10 (2H, m), 4,56-4,53 (1H, m), 4,95-4,92 (1H, m), 5,71 (1H, d, $J=4,4$ Гц), 7,58 (1H, dd, $J=8,0, 4,8$ Гц), 8,09 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,41	345,1; Н. д.

		(1H, d, $J=8,0$ Гц), 8,69 (1H, d, $J=4,7$ Гц), 9,21 (1H, s).	
C33	 <p>6-хлор-3-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 3,79 (1H, t, $J=9,3$ Гц), 4,00-3,90 (5H, m), 4,18 (1H, dd, $J=9,9, 5,4$ Гц), 4,52-4,48 (1H, m), 5,37 (1H, q, $J=6,4$ Гц), 5,48 (1H, d, $J=4,3$ Гц), 7,79 (1H, s), 8,34 (2H, d, $J=2,4$ Гц), 8,78 (1H, s).	348,0; Н. д.
C34	 <p>(<i>S</i>)-6-хлор-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,56 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88-7,99 (m, 2H), 7,50-7,63 (m, 1H), 7,26-7,44 (m, 1H), 5,01 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,29-4,57 (m, 1H), 3,84-3,98 (m, 1H), 3,32-3,78 (m, 1H), 2,18-2,38 (m, 1H), 0,99-1,10 (m, 3H), 0,76 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).	362,1; 90,0
C35	 <p>(<i>S</i>)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1,2,5,6-</p>	Н. д.	335,1; Н. д.

	тетрагидропиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)- ОН		
C36	 <p>6-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 1,16-1,14 (6H, m), 4,02 (2H, s), 4,91 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,74 (1H, s), 9,33 (1H, s).	387,9

Н. д.=Недоступно

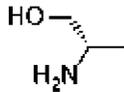
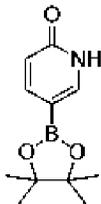
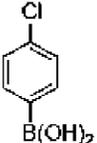
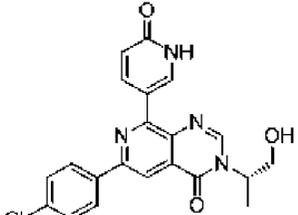
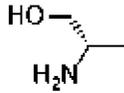
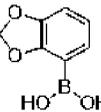
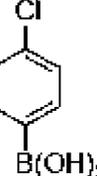
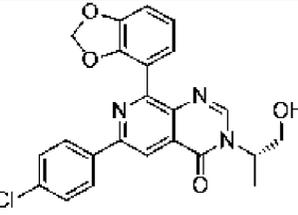
Стадия 4. Получение (S)-8-(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (1)

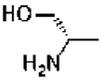
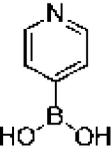
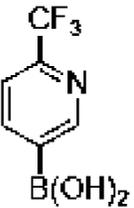
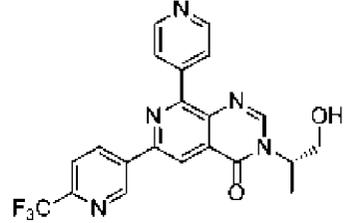
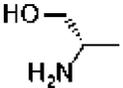
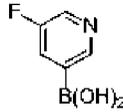
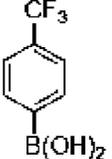
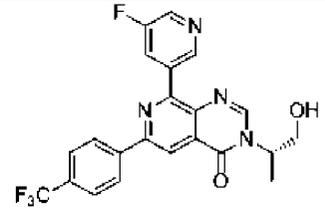


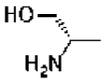
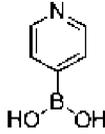
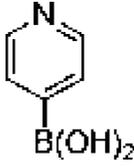
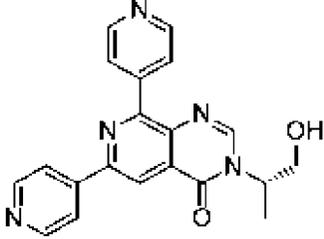
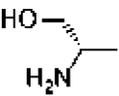
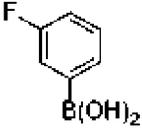
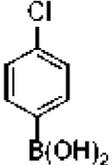
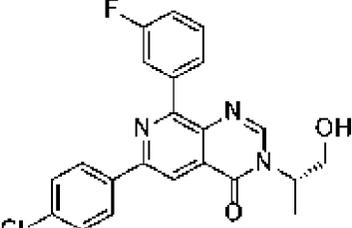
[00130] Смесь (S)-6-хлор-8-(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (**C1**, 0,023 г, 0,069 ммоль), 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты (**реагент 3**, 0,016 г, 0,076 ммоль), карбоната натрия (0,029 г, 0,275 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,008 г, 0,007 ммоль) в запаянной трубке продували аргоном. Добавляли толуол (1,0 мл) и этанол (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 15 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и подушку из целита промывали с помощью этилацетата и фильтрат выпаривали. Очистка остатка посредством хроматографии на силикагеле с метанолом/дихлорметаном обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,022 г, 0,047 ммоль, выход 68%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 1,44 (3H, d, J=7,0 Гц), 3,72-3,66 (1H, m), 3,84-3,78 (1H, m), 4,91 (1H, s), 5,08 (1H, t, J=5,6 Гц), 7,53 (2H, d, J=8,4 Гц), 8,43 (2H, d, J=8,6 Гц), 8,53 (1H, ddd, J=10,3, 2,9, 1,7 Гц), 8,60 (2H, d, J=3,7 Гц), 8,73 (1H, d, J=2,8 Гц), 9,29 (1H, s); MS (масса/заряд): 461,1 [M+H]⁺; >99% чистота.

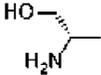
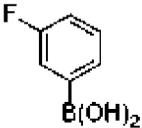
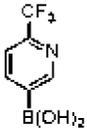
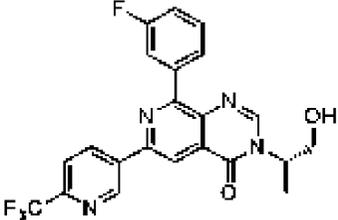
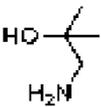
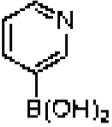
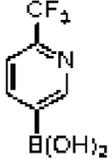
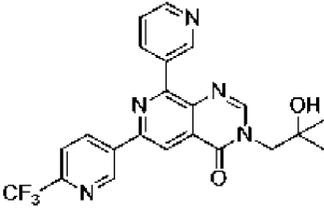
[00131] В таблице 5 перечислены соединения, полученные с помощью процедур, аналогичных описанным для **1**, с заменой реагентов 1, 2 и 3 указанными группами.

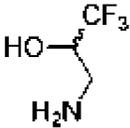
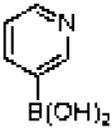
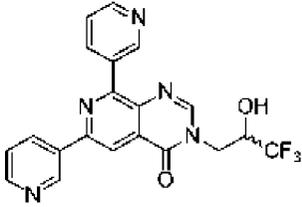
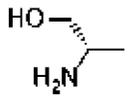
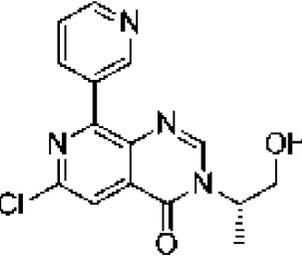
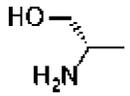
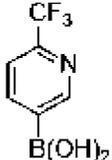
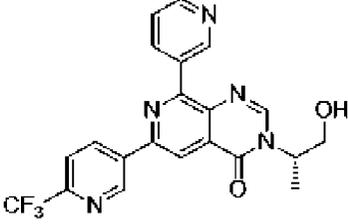
Таблица 5

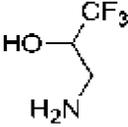
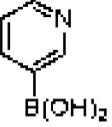
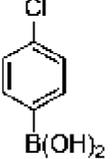
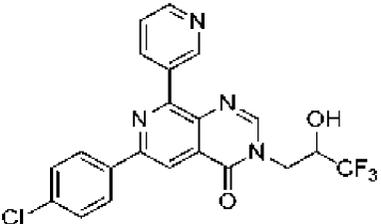
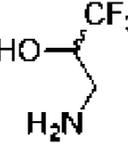
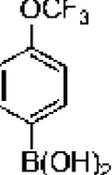
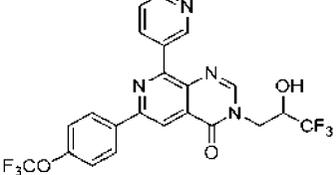
Номер соединения	Реагент 1 (Стадия 1)	Реагент 2 (Стадия 3)	Реагент 3 (Стадия 4)	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/ заряд); Чистота (%)
2				 <p>(S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пириимидин-4(3H)-он</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 1,43 (3H, d, <i>J</i> =7,0 Гц), 3,70-3,65 (1H, m), 3,83-3,77 (1H, m), 4,91-4,86 (1H, m), 5,08 (1H, t, <i>J</i> =5,6 Гц), 6,51 (1H, d, <i>J</i> =9,7 Гц), 7,60 (2H, d, <i>J</i> =8,4 Гц), 8,28 (2H, d, <i>J</i> =8,4 Гц), 8,38 (1H, s), 8,53 (1H, dd, <i>J</i> =9,7, 2,6 Гц), 8,56 (1H, s), 12,02 (1H, s).	409,1; 96
3				 <p>(S)-8-(бензо[d][1,3]диоксол4-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 1,42 (3H, d, <i>J</i> =7,0 Гц), 3,69-3,64 (1H, m), 3,82-3,76 (1H, m), 4,88 (1H, s), 5,08 (1H, t, <i>J</i> =5,6 Гц), 6,03 (2H, s), 6,98 (1H, t, <i>J</i> =7,8 Гц), 7,06 (1H, d, <i>J</i> =7,6 Гц), 7,17 (1H, d, <i>J</i> =7,8 Гц), 7,58 (2H, d,	435,0; >99

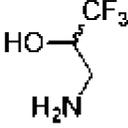
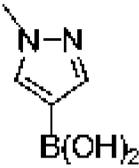
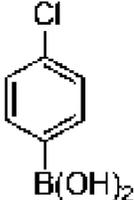
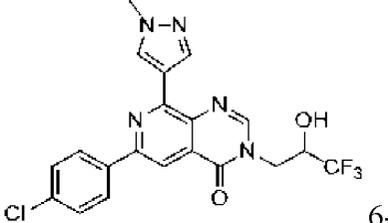
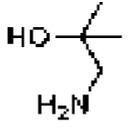
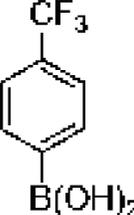
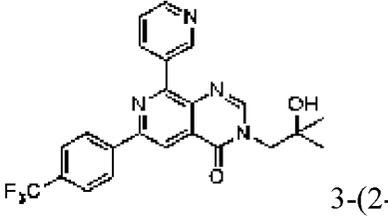
				ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он	$J=8,4$ Гц), 8,25 (2H, d, $J=8,4$ Гц), 8,48 (1H, s), 8,52 (1H, s).	
4				 (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он	(DMSO- d_6 , 400 МГц): δ_H 1,45 (3H, d, $J=7,0$ Гц), 3,72-3,66 (1H, m), 3,84-3,78 (1H, m), 4,94-4,89 (1H, m), 5,09 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 8,07 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,20 (2H, d, $J=5,4$ Гц), 8,63 (1H, s), 8,81-8,77 (3H, m), 8,93 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 9,64 (1H, s).	427,9; >99
5				 (S)-8-(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он	(DMSO- d_6 , 400 МГц): δ_H 1,44 (3H, d, $J=7,0$ Гц), 3,70 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 3,80 (1H, s), 4,92 (1H, s), 5,09 (1H, s), 7,91 (2H, d, $J=8,2$ Гц), 8,53 (3H, d, $J=8,5$ Гц), 8,63 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,74 (1H, d, $J=2,8$ Гц), 9,30 (1H, s).	445,1; >99

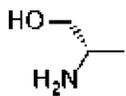
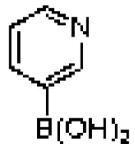
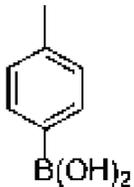
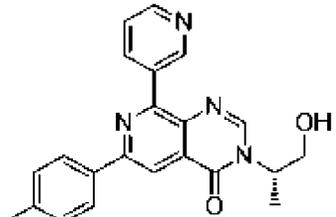
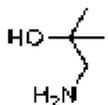
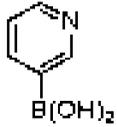
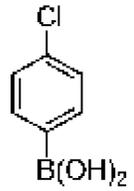
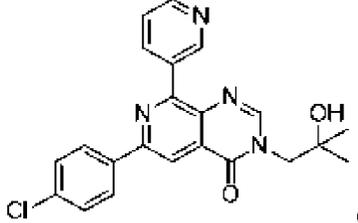
6				 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-ди(пиридин-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,44 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 3,72-3,66 (1H, m), 3,84-3,78 (1H, m), 4,93-4,88 (1H, m), 5,09 (1H, t, <i>J</i>=5,6 Гц), 8,19 (2H, dd, <i>J</i>=4,7, 1,6 Гц), 8,26 (2H, d, <i>J</i>=5,4 Гц), 8,62 (1H, s), 8,78-8,73 (5H, m).</p>	360,0; >95
7				 <p>(S)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CHCl₃-<i>d</i>, 400 МГц): δ 1,60 (3H, d, <i>J</i>=7,2 Гц), 3,99 (2H, d, <i>J</i>=4,8 Гц), 5,10-5,06 (1H, m), 7,20 (1H, td, <i>J</i>=8,4, 2,7 Гц), 7,51-7,46 (3H, m), 7,93-7,89 (1H, m), 7,96 (1H, d, <i>J</i>=7,8 Гц), 8,18-8,14 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,51 (1H, s).</p>	410,1; 98

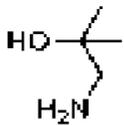
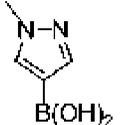
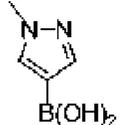
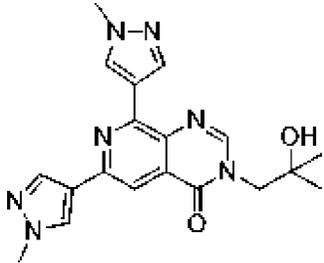
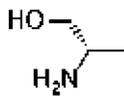
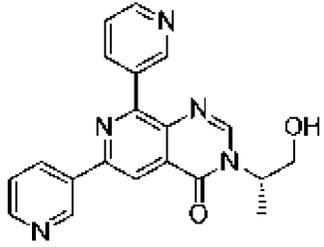
8				 <p>(S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 1,56 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 3,85 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 4,3 Гц), 3,96 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 6,9 Гц), 5,02-4,97 (1H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,95 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,01 (1H, d, <i>J</i>=10,7 Гц), 8,06 (1H, d, <i>J</i>=7,9 Гц), 8,45 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,81 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 9,50 (1H, s).</p>	444,9; 99
9				 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 1,27 (6H, s), 4,14 (2H, s), 7,61 (1H, dd, <i>J</i>=8,0, 4,9 Гц), 7,97 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,40 (1H, s), 8,64 (1H, d, <i>J</i>=4,9 Гц), 8,73-8,70 (2H, m), 8,84 (1H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 9,41 (1H, s), 9,54 (1H, s).</p>	442,2; 99

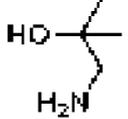
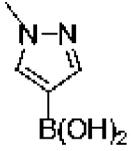
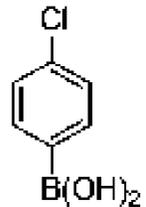
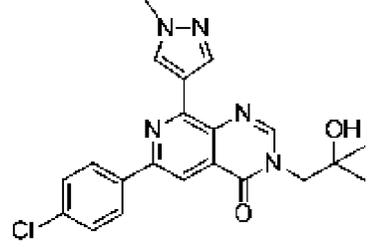
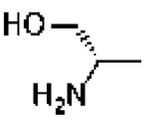
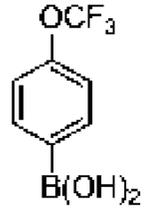
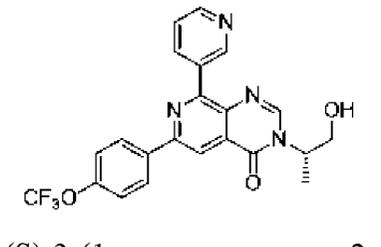
10				 <p>6,8-ди(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 3,98 (1H, dd, <i>J</i>=13,7, 9,7 Гц), 4,45 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 4,61 (1H, dd, <i>J</i>=13,7, 2,8 Гц), 7,57 (2H, t, <i>J</i>=6,4 Гц), 8,35 (1H, s), 8,61-8,58 (4H, m), 8,67 (1H, d, <i>J</i>=8,1 Гц), 9,34 (2H, d, <i>J</i>=12,3 Гц).</p>	414,1; 97
11			--	 <p>(<i>S</i>)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 1,52 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 3,82 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 4,3 Гц), 3,93 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 7,0 Гц), 4,96-4,91 (1H, m), 7,58-7,55 (1H, m), 8,08 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,61-8,59 (2H, m), 9,31 (1H, s).</p>	317,1; 96
12				 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,56 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 3,86 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 4,3 Гц), 3,97 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 7,0 Гц), 5,03-4,98 (1H, m), 7,62</p>	428,1; 99

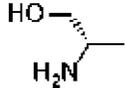
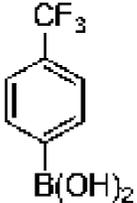
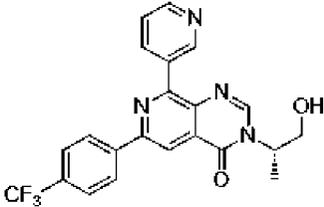
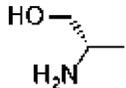
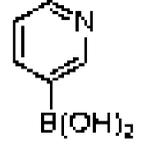
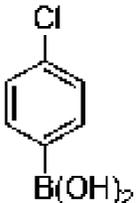
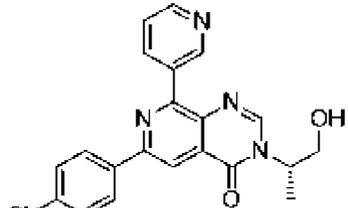
				ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он	(1H, dd, $J=8,0$, 4,9 Гц), 7,98 (1H, d, $J=8,2$ Гц), 8,49 (1H, s), 8,65 (1H, d, $J=4,9$ Гц), 8,76-8,72 (2H, m), 8,86 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 9,43 (1H, s), 9,55 (1H, s).	
13				 6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ_{H} 3,98 (1H, dd, $J=13,7$, 9,6 Гц), 4,45-4,40 (1H, m), 4,62 (1H, dd, $J=13,8$, 3,0 Гц), 7,53 (2H, d, $J=8,4$ Гц), 7,60 (1H, dd, $J=8,0$, 4,9 Гц), 8,23 (2H, d, $J=8,4$ Гц), 8,33 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,63-8,62 (1H, m), 8,70 (1H, dt, $J=8,0$, 1,9 Гц), 9,38 (1H, s).	447,1; 96
14				 8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ_{H} 3,99 (1H, dd, $J=13,7$, 9,7 Гц), 4,44 (1H, s), 4,63-4,59 (1H, m), 7,44 (2H, d, $J=8,4$ Гц), 7,60 (1H, dd, $J=8,0$, 4,9 Гц), 8,35 (3H, d, $J=9,1$ Гц), 8,63-8,60 (2H, m), 8,71 (1H,	497,1; 97

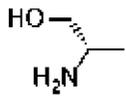
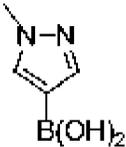
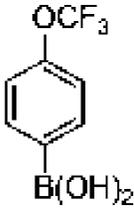
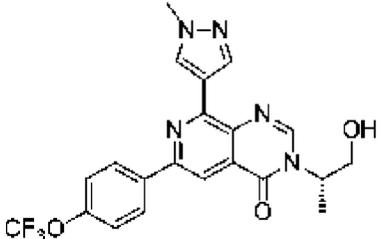
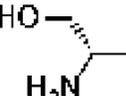
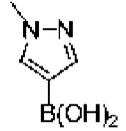
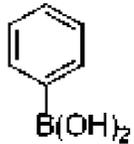
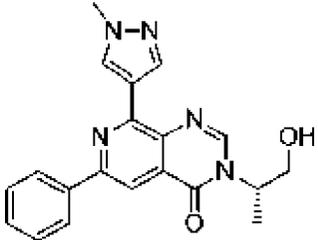
				(трифторметокси)фенил)пир идо[3,4-d]пиримидин-4(3Н)- ОН	d, $J=8,1$ Гц), 9,39 (1H, s).	
15				 6-	(DMSO- d_6 , 400 МГц): δ_H 3,95 (3H, s), 4,05 (1H, dd, $J=14,0, 9,7$ Гц), 4,43 (2H, d, $J=13,1$ Гц), 6,77 (1H, d, $J=6,5$ Гц), 7,57 (2H, d, $J=8,4$ Гц), 8,30-8,27 (3H, m), 8,47 (2H, s), 8,78 (1H, s).	450,1; 97
16				 3-(2-	(CH ₃ OH- d_4 , 400 МГц): δ_H 1,27 (6H, s), 4,14 (2H, s), 7,61 (1H, t, $J=6,4$ Гц), 7,84 (2H, d, $J=8,2$ Гц), 8,38 (1H, s), 8,43 (2H, d, $J=8,2$ Гц), 8,64 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,73 (1H, d, $J=8,1$ Гц), 9,41 (1H, s).	441,2; 99

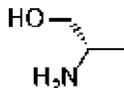
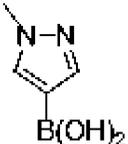
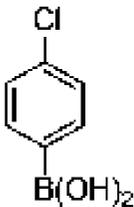
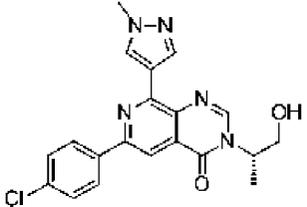
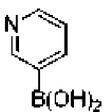
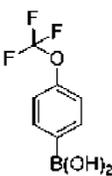
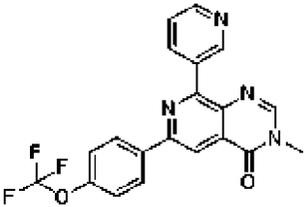
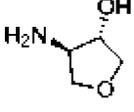
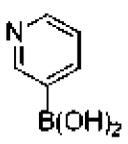
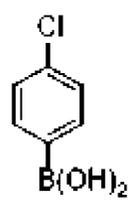
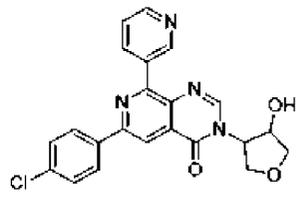
17				 <p>(S)- 3-(1-гидроксипропан-2-ил)- 8-(пиридин-3-ил)-6-(п- толил)пиридо[3,4- d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,55 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 2,42 (3H, s), 3,85 (1H, dd, <i>J</i>=11,8, 4,3 Гц), 3,97 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 7,0 Гц), 5,02- 4,97 (1H, m), 7,36-7,34 (2H, m), 7,61-7,58 (1H, m), 8,12 (2H, d, <i>J</i>=7,9 Гц), 8,40 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,62-8,61 (1H, m), 8,71 (1H, dt, <i>J</i>=8,0, 1,9 Гц), 9,40 (1H, s) .</p>	373,2; 99
18				 <p>6- (4-хлорфенил)-3-(2- гидрокси-2-метилпропил)-8- (пиридин-3-ил)пиридо[3,4- d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,27 (6H, s), 4,13 (2H, s), 7,54-7,51 (2H, m), 7,62-7,59 (1H, m), 8,24 (2H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 8,35 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,64-8,62 (1H, m), 8,71 (1H, dt, <i>J</i>=8,0, 1,9 Гц), 9,40 (1H, s).</p>	407,1; 99

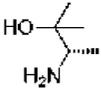
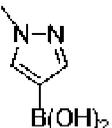
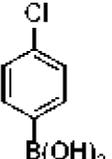
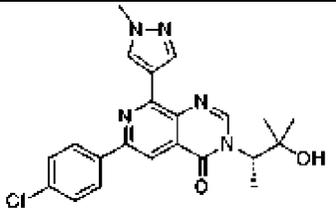
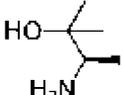
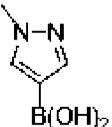
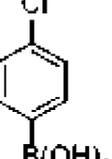
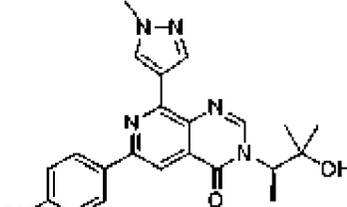
19				 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6,8-бис(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,25 (6H, s), 3,98 (6H, d, <i>J</i>=5,5 Гц), 4,10 (2H, s), 8,02 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,29 (2H, d, <i>J</i>=3,2 Гц), 8,51 (1H, s), 8,75 (1H, s).</p>	380,2; 95
20				 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-ди(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CHCl₃-<i>d</i>, 400 МГц): δ_H 1,60 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 4,11-4,01 (2H, m), 5,10 (1H, d, <i>J</i>=7,7 Гц), 7,35 (2H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 8,29 (1H, s), 8,36 (1H, d, <i>J</i>=8,0 Гц), 8,48 (2H, s), 8,57 (2H, s), 9,22 (1H, s), 9,33 (1H, s).</p>	360,1; 96

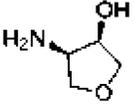
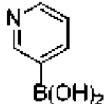
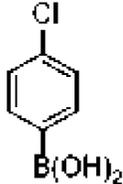
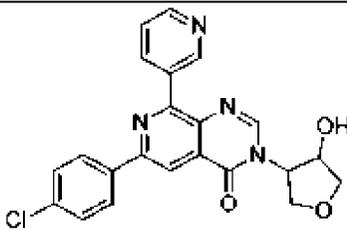
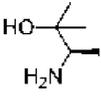
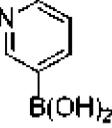
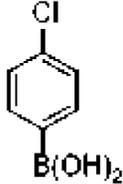
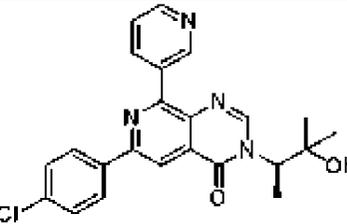
21				 <p>6-(4-хлорфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,26 (6H, s), 3,99 (3H, s), 4,10 (2H, s), 7,51 (2H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 8,19 (2H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 8,30 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,76 (1H, s).</p>	410,2; 98
22				 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,55 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 3,85 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 4,3 Гц), 3,96 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 6,9 Гц), 5,01-4,96 (1H, m), 7,42 (2H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 7,59 (1H, dd, <i>J</i>=8,0, 4,9 Гц), 8,31 (2H, d, <i>J</i>=8,6 Гц), 8,42 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,62 (1H, d, <i>J</i>=4,9 Гц), 8,71-8,69 (1H, m), 9,39 (1H, s).</p>	443,2; 99

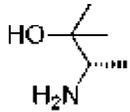
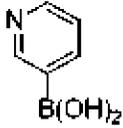
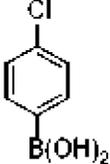
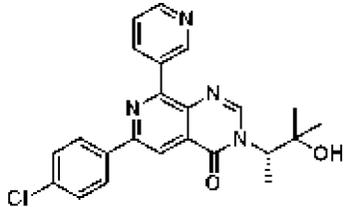
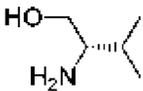
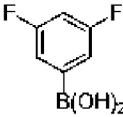
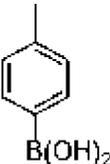
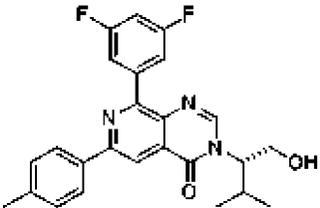
23				 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,56 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 3,87 (1H, t, <i>J</i>=4,4 Гц), 3,96 (1H, t, <i>J</i>=6,8 Гц), 4,97-5,04 (1H, m), 7,61 (1H, dd, <i>J</i>=8,0, 4,9 Гц), 7,83 (2H, d, <i>J</i>=8,2 Гц), 8,46-8,42 (3H, m), 8,63 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,73 (1H, d, <i>J</i>=8,0 Гц), 9,42 (1H, s).</p>	427,2; 98
24				 <p>(S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,55 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 3,85 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 4,3 Гц), 3,96 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 7,0 Гц), 5,00 (1H, d, <i>J</i>=7,7 Гц), 7,52 (2H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 7,60 (1H, t, <i>J</i>=6,4 Гц), 8,21 (2H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,42 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,71 (1H, d, <i>J</i>=8,1 Гц), 9,40 (1H, s).</p>	393,1; 98

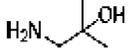
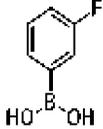
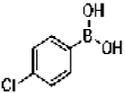
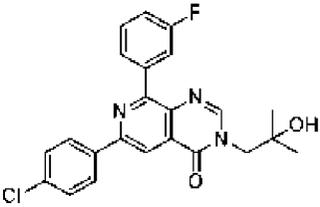
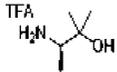
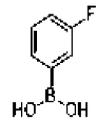
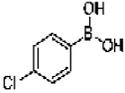
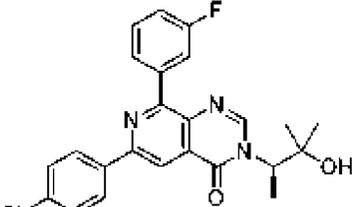
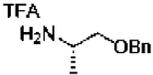
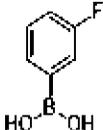
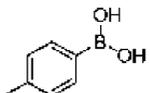
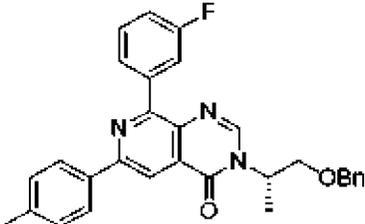
25				 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,56 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 3,85 (1H, dd, <i>J</i>=12,0, 4,3 Гц), 3,99-3,94 (4H, m), 5,02-4,97 (1H, m), 7,42 (2H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,33-8,30 (3H, m), 8,46 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,78 (1H, s).</p>	446,2; 97
26				 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,56 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 3,85 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 4,3 Гц), 3,99-3,94 (4H, m), 4,99 (1H, d, <i>J</i>=7,9 Гц), 7,45 (1H, d, <i>J</i>=7,2 Гц), 7,52 (2H, t, <i>J</i>=7,5 Гц), 8,20 (2H, d, <i>J</i>=7,7 Гц), 8,31 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,77 (1H, s).</p>	396,1; 99

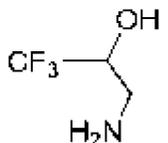
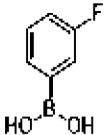
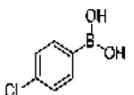
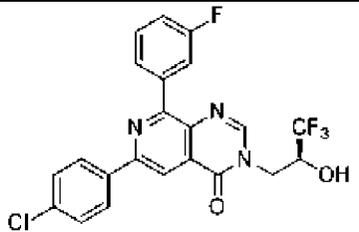
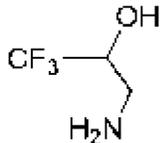
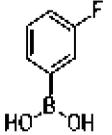
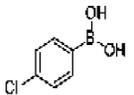
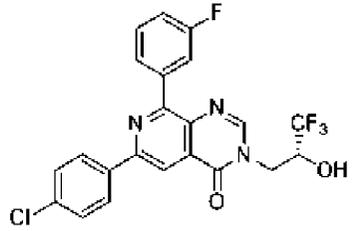
27				 <p>(S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3Н)-он</p>	<p>(CHCl₃-d, 400 МГц): δ_H 1,60 (3H, d, J=7,2 Гц), 4,01-3,99 (5H, m), 5,09-5,04 (1H, m), 7,46-7,44 (2H, m), 8,10 (2H, d, J=8,4 Гц), 8,26 (2H, d, J=4,2 Гц), 8,51 (2H, s).</p>	362,2; 99
28				 <p>3-метил-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3Н)-он</p>	<p>(DMSO-d₆, 400 МГц): δ 3,55 (3H, s), 7,59-7,50 (3H, m), 8,38 (2H, d, J=8,5 Гц), 8,52-8,50 (3H, m), 8,67 (1H, d, J=4,8 Гц), 9,31 (1H, s).</p>	399,1; 98
29	 <p>транс-рацемическая смесь</p>				<p>(DMSO-d₆, 400 МГц): δ 3,61 (1H, dd, J=9,6, 3,3 Гц), 4,05 (1H, dd, J=10,1, 4,0 Гц), 4,20-4,11 (2H, m), 4,56</p>	421,1; 99

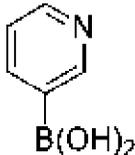
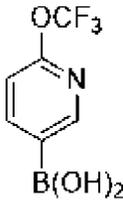
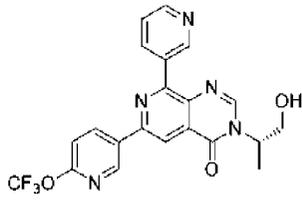
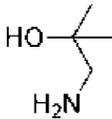
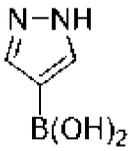
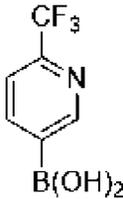
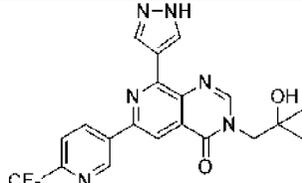
				6-(4-хлорфенил)-3-(4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он, транс-рацемическая смесь	(1H, s), 4,98 (1H, s), 5,71 (1H, bs), 7,59 (2H, d, $J=8,3$ Гц), 7,75 (2H, m), 8,30 (2H, d, $J=8,3$ Гц), 8,35 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,59 (1H, m).	
30				 (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он	(DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 0,97 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,48 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 3,95 (3H, s), 4,97 (1H, m), 5,07 (1H, s), 7,57 (2H, d, $J=8,4$ Гц), 8,31-8,28 (3H, m), 8,48 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,82 (1H, s).	424,1; 99
31				 (R)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-	(DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 0,97 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,48 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 3,95 (3H, s), 4,96 (1H, m), 5,07 (1H, s), 7,56 (2H, d, $J=8,3$ Гц), 8,29 (2H, d, $J=3,6$ Гц), 8,31 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,82 (1H, s).	424,1; 98

32	 <p>цис- рацемическая смесь</p>			<p>4-ил)пиридо[3,4- d]пиримидин-4(3H)-он</p>  <p>6-(4-хлорфенил)-3-(4- гидрокситетрагидрофуран- 3-ил)-8-(пиридин-3- ил)пиридо[3,4- d]пиримидин-4(3H)-он, цис- рацемат</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 3,77 (1H, dd, <i>J</i>=9,8, 2,3 Гц), 4,02-3,92 (2H, m), 4,18 (1H, dd, <i>J</i>=9,8, 5,9 Гц), 4,50 (1H, s), 5,38 (1H, q, <i>J</i>=6,7 Гц), 5,47 (1H, s), 7,59 (3H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,31 (2H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 8,34 (1H, s), 8,55-8,54 (1H, m), 8,58 (1H, s), 8,70 (1H, s), 9,35 (1H, s).</p>	421,1; 99
33				<p>4-ил)пиридо[3,4- d]пиримидин-4(3H)-он</p>  <p>(R)-6-(4-хлорфенил)-3-(3- гидрокси-3-метилбутан-2- ил)-8-(пиридин-3- ил)пиридо[3,4- d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 1,11 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,59 (4H, d, <i>J</i>=7,2 Гц), 5,13 (1H, s), 7,54-7,52 (2H, m), 8,15 (1H, dd, <i>J</i>=8,2, 5,6 Гц), 8,24 (2H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,65 (2H, d, <i>J</i>=5,5 Гц), 8,89 (1H, d, <i>J</i>=5,5 Гц), 9,50 (1H, d, <i>J</i>=8,2 Гц), 9,87 (1H, s).</p>	421,1; 99

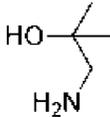
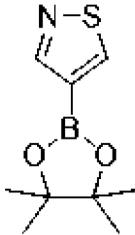
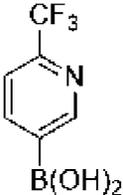
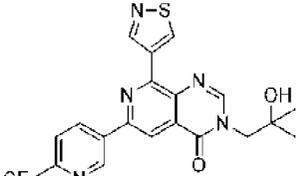
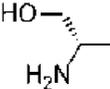
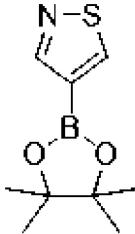
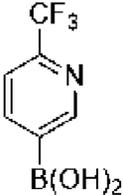
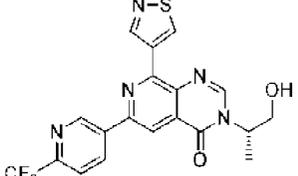
36				 <p>(S)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 0,98 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,47 (3H, d, <i>J</i>=7,2 Гц), 4,97 (1H, m), 5,03 (1H, s), 7,59 (3H, d, <i>J</i>=8,5 Гц), 8,30 (2H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,53 (3H, m), 8,67 (1H, d, <i>J</i>=4,8 Гц), 9,33 (1H, s).</p>	421,1; 99
37				 <p>(S)-8-(3,5-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-(<i>p</i>-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CHCl₃-<i>d</i>, 400 МГц): δ 0,87 (3H, d, <i>J</i>=6,7 Гц), 1,16 (3H, d, <i>J</i>=6,5 Гц), 2,42 (4H, m), 2,81 (1H, s), 3,95 (1H, d, <i>J</i>=12,1 Гц), 4,14-4,11 (1H, m), 4,47 (1H, s), 6,91 (1H, tt, <i>J</i>=8,8, 2,4 Гц), 7,29 (2H, d, <i>J</i>=7,9 Гц), 7,87-7,83 (2H, m), 8,04 (2H, d, <i>J</i>=7,9 Гц), 8,23 (1H, s), 8,40 (1H, s).</p>	436,1; 99

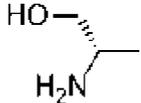
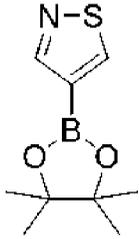
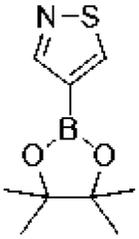
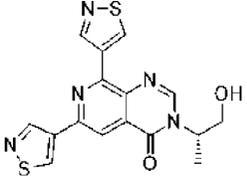
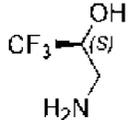
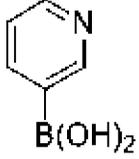
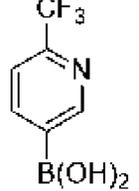
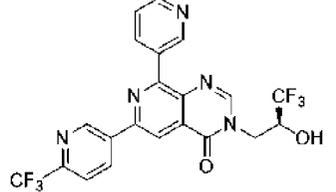
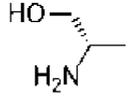
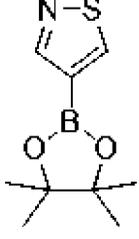
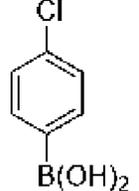
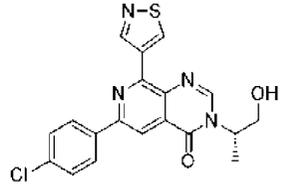
38				 <p>6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 1,16 (s, 6H), 4,04 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 3H), 8,01-8,09 (m, 2H), 8,31 (d, J=9,2 Гц, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,55 (s, 1H)</p>	424,0; 97
39				 <p>(R)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 0,99 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,2 Гц, 3H), 4,90-5,02 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 7,35 (t, J=12,0 Гц, 1H), 7,54-7,63 (m, 3H), 8,06 (t, J=8,0 Гц, 2H), 8,28 (d, J=8,0 Гц, 2H), 8,53 (d, J=12,0 Гц, 2H)</p>	464,0; 97
40					<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 (d, J=6,8 Гц, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,72-3,76 (m, 1H), 3,87-3,92 (m, 1H), 4,49 (q, J=12,4, 21,6 Гц, 2H),</p>	480,2; 97

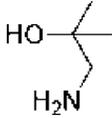
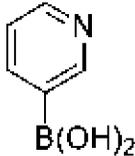
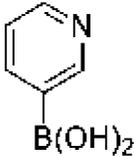
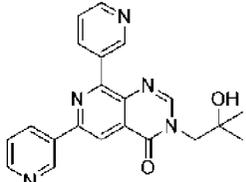
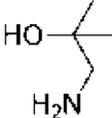
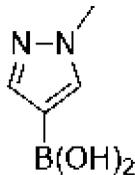
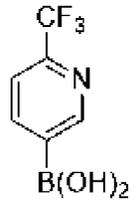
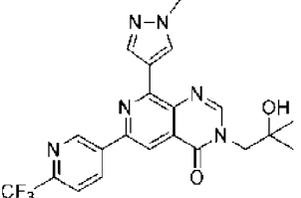
				3-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]-8-(3-фторфенил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-он	5,10-5,12 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 5H), 7,33-7,37 (m, 3H), 7,55-7,62(m, 1H), 8,02-8,07(m, 2H), 8,15(d, J=8,0 Гц, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,57(s, 1H)	
41**				 6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-он, энантиомер-1	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 4,07 (q, J=9,6, 14,0 Гц, 1H), 4,45 (d, J=12,0 Гц, 2H), 6,78 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,56-7,64 (m, 3H), 7,96-8,06 (m, 2H), 8,31 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).	464,0; 97
42**				 6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-[(3,3,3-	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 4,07 (q, J=9,6, 14,0 Гц, 1H), 4,45 (d, J=12,0 Гц, 2H), 6,78 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,56-7,64 (m, 3H), 7,96-8,06 (m, 2H),	464,0; 97

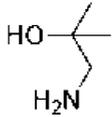
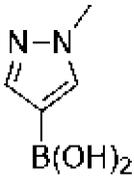
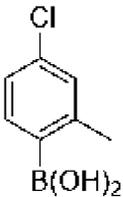
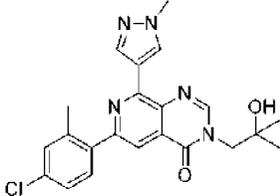
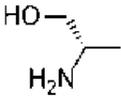
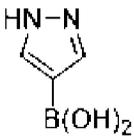
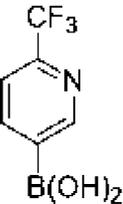
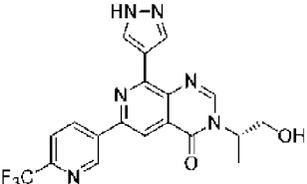
				трифтор-2- гидроксипропил]пиридо[3,4 -d]пиримидин-4-он, энантиомер-2	8,31 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).	
50				 (<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2- ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6- (трифторметокси)пиридин- 3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,56 (3H, d, J=7,1 Гц), 3,85 (1H, dd, J=11,9, 4,3 Гц), 3,97 (1H, dd, J=11,9, 7,0 Гц), 5,01 (1H, td, J=7,2, 4,5 Гц), 7,31 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,61 (1H, dd, J=8,0, 5,0 Гц), 8,46 (1H, s), 8,65-8,63 (2H, m), 8,72 (1H, dd, J=8,1, 1,7 Гц), 8,77 (1H, dd, J=8,6, 2,5 Гц), 9,16 (1H, d, J=2,4 Гц), 9,42 (1H, s).	444,1; 98%
51				 (<i>S</i>)-3-(2-гидрокси-2- метилпропил)-8-(1 <i>H</i> - пиразол-4-ил)-6-(6-	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,27 (6H, s), 4,15 (2H, s), 7,97 (1H, d, J=8,2 Гц), 8,45 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,88- 8,81 (3H, m), 9,55 (1H, s).	431,1; 98%

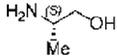
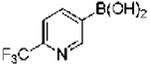
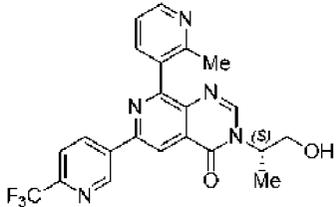
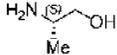
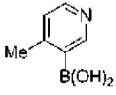
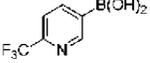
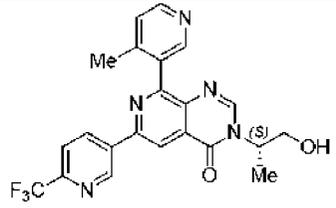
				(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он		
52				<p>метил-(<i>S</i>)-5-(3-(1-гидроксипропан-2-ил)-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиколинат</p>	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,56 (3H, d, J=7,1 Гц), 3,86 (1H, dd, J=11,9, 4,2 Гц), 3,99-3,94 (1H, m), 4,02 (3H, s), 5,03-4,98 (1H, m), 7,63-7,60 (1H, m), 8,31 (1H, d, J=8,2 Гц), 8,49 (1H, s), 8,65-8,64 (1H, m), 8,75-8,72 (2H, m), 8,82 (1H, dd, J=8,2, 2,1 Гц), 9,43 (1H, s), 9,53 (1H, d, J=2,1 Гц).	418,1; 99%
53				<p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(изотиазол-4-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,55 (3H, d, J=7,1 Гц), 3,85 (1H, dd, J=11,8, 4,3 Гц), 3,96 (1H, dd, J=11,9, 7,0 Гц), 5,01-4,97 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J=7,9, 4,9 Гц), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,63 (1H, d, J=4,8 Гц), 8,71 (1H, d, J=8,1 Гц), 9,26 (1H, s),	366,1; 99%

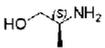
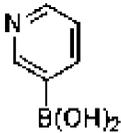
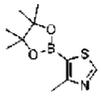
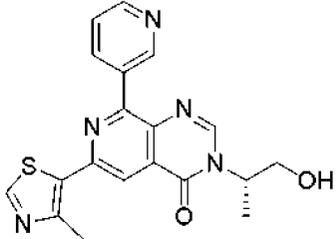
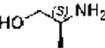
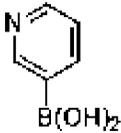
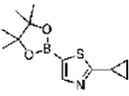
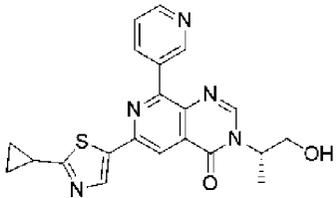
					9,40 (1H, s), 9,59 (1H, s).	
54				 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,30 (6H, d, J=1,4 Гц), 4,19-4,17 (2H, m), 8,01 (1H, dd, J=8,3, 1,6 Гц), 8,50 (1H, d, J=1,4 Гц), 8,71 (1H, d, J=1,3 Гц), 8,92-8,87 (1H, m), 9,59-9,58 (1H, m), 9,66 (1H, s), 10,20 (1H, d, J=1,3 Гц).	447,9; 98%
55				 (<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 300 МГц): δ _H 1,62-1,57 (3H, m), 3,92-3,86 (1H, m), 4,03-3,96 (1H, m), 5,08-5,02 (1H, m), 8,02-7,99 (1H, m), 8,59-8,59 (1H, m), 8,70-8,70 (1H, m), 8,92-8,88 (1H, m), 9,59-9,58 (1H, m), 9,68-9,68 (1H, m), 10,21-10,20 (1H, m).	433,9; 98%

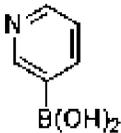
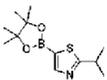
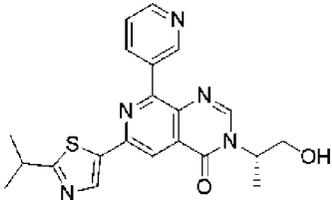
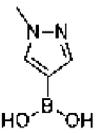
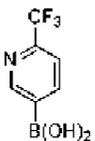
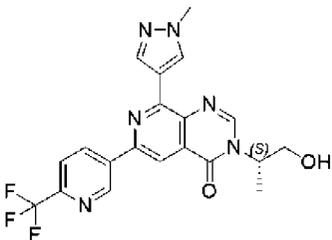
56 ^a				 <i>(S)</i> -3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-ди(изотиазол-4-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	$(\text{CH}_3\text{OH}-d_4, 300 \text{ МГц}): \delta_{\text{H}}$ 1,57 (3H, d, $J=7,1 \text{ Гц}$), 3,86 (1H, dd, $J=11,9, 4,3 \text{ Гц}$), 3,97 (1H, dd, $J=11,8, 6,9 \text{ Гц}$), 5,03-4,98 (1H, m), 8,45 (1H, s), 8,50-8,49 (1H, m), 9,27 (1H, s), 9,60 (1H, s), 9,63 (1H, s), 10,14 (1H, s).	371,9; 98%
57				 <i>(S)</i> -8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	$(\text{CH}_3\text{OH}-d_4, 400 \text{ МГц}): \delta_{\text{H}}$ 4,08-3,99 (1H, m), 4,49-4,44 (1H, m), 4,69-4,63 (1H, m), 7,67-7,63 (1H, m), 8,04-8,00 (1H, m), 8,44-8,42 (1H, m), 8,69-8,66 (1H, m), 8,77-8,72 (1H, m), 8,82-8,80 (1H, m), 8,91-8,87 (1H, m), 9,45-9,43 (1H, m), 9,60-9,58 (1H, m).	481,9; 99%
58				 <i>(S)</i> -6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	$(\text{CH}_3\text{OH}-d_4, 400 \text{ МГц}): \delta_{\text{H}}$ 1,57 (3H, d, $J=7,1 \text{ Гц}$), 3,86 (1H, dd, $J=11,9, 4,3 \text{ Гц}$), 3,97 (1H, dd, $J=11,9, 6,9 \text{ Гц}$), 5,02-4,97 (1H, m), 7,52	398,9; 99%

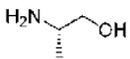
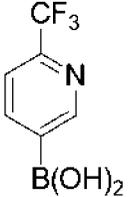
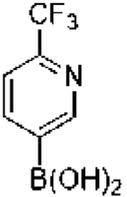
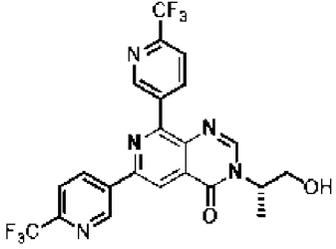
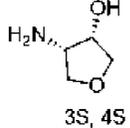
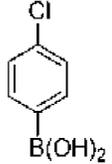
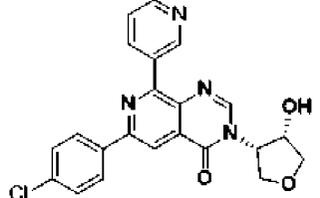
				гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	(2H, d, J=8,3 Гц), 8,21 (2H, d, J=8,2 Гц), 8,47 (2H, d, J=14,6 Гц), 9,59 (1H, s), 10,11 (1H, s).	
59 ^b				 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6,8-ди(пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,27 (6H, s), 4,11 (2H, s), 7,58 (2H, t, J=6,3 Гц), 8,35 (1H, s), 8,61 (4H, d, J=8,1 Гц), 8,69 (1H, d, J=8,1 Гц), 9,34 (1H, s), 9,38 (1H, s).	374,0; 99%
60				 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1 <i>H</i> -пирозол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,27 (6H, s), 4,00 (3H, s), 4,12 (2H, s), 7,95 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,41 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,81-8,79 (2H, m), 9,50 (1H, s).	444,9; 99%

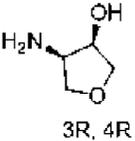
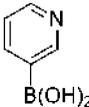
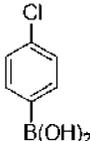
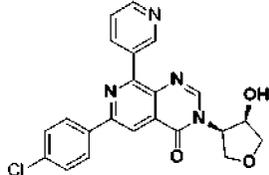
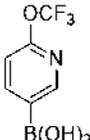
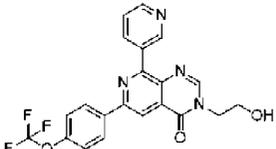
61				 <p>6-(4-хлор-2-метилфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,26 (6H, s), 2,45 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,12 (2H, s), 7,31 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 7,36 (1H, s), 7,50 (1H, d, <i>J</i>=8,2 Гц), 7,94 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,72 (1H, s).</p>	423,9; 99
62				 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,44 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 3,70-3,65 (1H, m), 3,82-3,77 (1H, m), 4,89 (1H, d, <i>J</i>=7,7 Гц), 5,09 (1H, t, <i>J</i>=5,6 Гц), 8,02 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,49 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,93 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 9,64 (1H, s), 13,22 (1H, s).</p>	417,1; >98

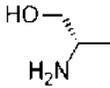
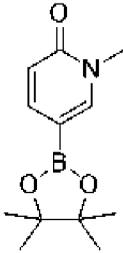
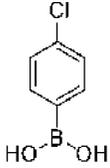
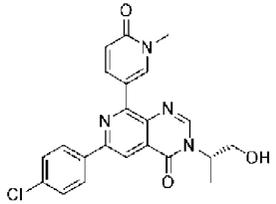
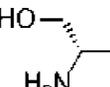
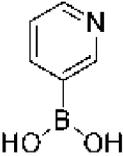
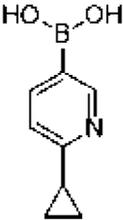
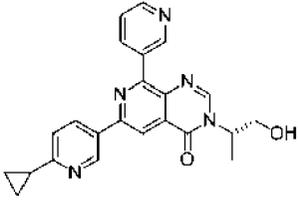
63				 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(2-метилпиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ_H 9,58 (1 H, d, <i>J</i> 1,8), 8,90-8,84 (2 H, m), 8,76 (1 H, dd, <i>J</i> 5,5, 1,7), 8,52 (1 H, s), 8,23 (1 H, d, <i>J</i> 6,7), 8,05 (1 H, d, <i>J</i> 8,3), 7,69 (1 H, dd, <i>J</i> 8,2, 5,2), 4,95-4,85 (1 H, m), 3,79 (1 H, dd, <i>J</i> 11,6, 7,3), 3,68 (1 H, dd, <i>J</i> 11,4, 4,6), 2,51 (3 H, s), 1,43 (3 H, d, <i>J</i> 7,0).</p>	442,1; 99,6
64				 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(4-метилпиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ_H 9,57 (1 H, s), 8,86 (1 H, d, <i>J</i> 7,7), 8,80 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 8,54 (1 H, d, <i>J</i> 4,9), 8,50 (1 H, s), 8,04 (1 H, d, <i>J</i> 8,3), 7,42 (1 H, d, <i>J</i> 4,9), 5,07 (1 H, t, <i>J</i> 5,3), 4,90 (1 H, dd, <i>J</i> 12,0, 6,6), 3,84-3,74 (1 H, m), 3,72-3,63 (1 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,42 (3 H, d, <i>J</i> 7,0).</p>	442,9 98,3

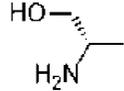
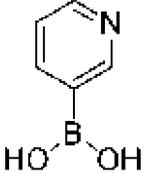
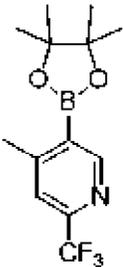
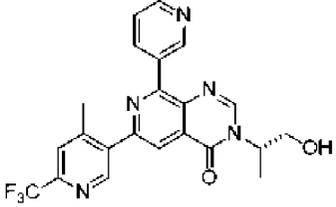
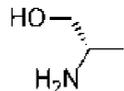
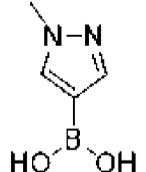
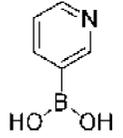
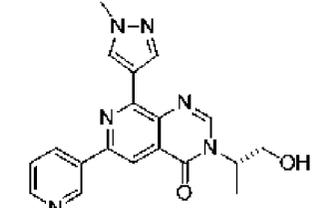
65					<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,42 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 3,32 (2H, s), 3,67-3,64 (1H, m), 3,81-3,77 (1H, m), 4,89-4,84 (1H, m), 5,08 (1H, s), 7,57 (1H, dd, <i>J</i>=7,9, 4,8 Гц), 8,22 (1H, s), 8,47 (1H, d, <i>J</i>=8,0 Гц), 8,55 (1H, s), 8,67 (1H, d, <i>J</i>=4,7 Гц), 9,07 (1H, s), 9,26 (1H, s).</p>	380,0; >99
66					<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,04-1,01 (2H, m), 1,18-1,13 (2H, m), 1,41 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 2,45-2,40 (1H, m), 3,68-3,63 (1H, m), 3,81-3,75 (1H, m), 4,89-4,84 (1H, m), 5,06 (1H, t, <i>J</i>=5,6 Гц), 7,56 (1H, dd, <i>J</i>=7,9, 4,8 Гц), 8,48-8,43 (4H, m), 8,66-8,65 (1H, m), 9,25 (1H, s).</p>	406,1; 98

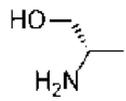
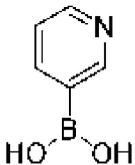
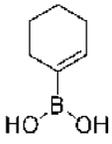
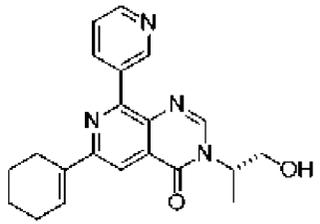
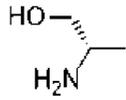
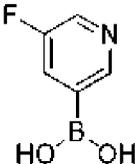
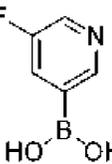
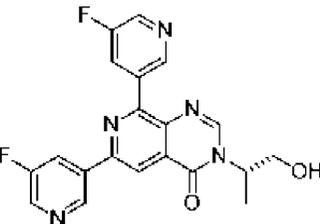
67					<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 MΓц): δ_H 1,35 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,42 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Γц), 3,69- 3,63 (1H, m), 3,81-3,75 (1H, m), 4,89-4,84 (1H, m), 5,05 (1H, t, <i>J</i>=5,6 Γц), 7,56 (1H, dd, <i>J</i>=7,9, 4,8 Γц), 8,46 (1H, d, <i>J</i>=8,1 Γц), 8,50 (2H, d, <i>J</i>=4,9 Γц), 8,55 (1H, s), 8,67-8,66 (1H, m), 9,25 (1H, d, <i>J</i>=2,1 Γц).</p>	408,1; 99
68					<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 300 MΓц): δ_H 1,47 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Γц), 3,74- 3,68 (1H, m), 3,87-3,78 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,96-4,85 (1H, m), 5,18-5,08 (1H, m), 8,03 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Γц), 8,50 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,94 (1H, d, <i>J</i>=8,4 Γц), 9,66 (1H, s).</p>	431,1; 98

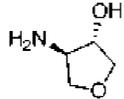
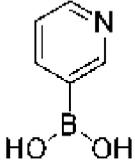
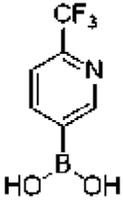
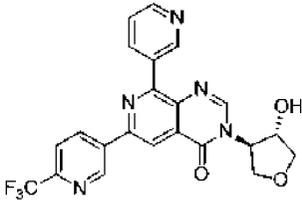
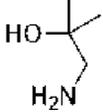
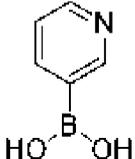
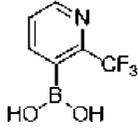
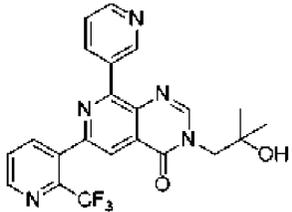
69 ^a				 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-бис(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 300 МГц): δ_H 1,46 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 3,85-3,67 (2H, m), 4,96-4,90 (1H, m), 5,10 (1H, t, <i>J</i>=5,6 Гц), 8,10 (2H, dd, <i>J</i>=16,8, 8,3 Гц), 8,64 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,96-8,85 (2H, m), 9,55 (1H, s), 9,66 (1H, s).</p>	496,1; 99
70 ^c	 <p>3S, 4S</p>			 <p>6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4S)-4-гидроxitетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он. Энантиомер 1</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 3,77 (1H, d, <i>J</i>=9,8 Гц), 4,02-3,92 (2H, m), 4,20-4,16 (1H, m), 4,50 (1H, s), 5,38 (1H, q, <i>J</i>=6,7 Гц), 5,47 (1H, d, <i>J</i>=3,8 Гц), 7,58 (3H, t, <i>J</i>=8,5 Гц), 8,30 (2H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 8,34 (1H, s), 8,54 (2H, m), 8,68 (1H, d, <i>J</i>=4,8 Гц), 9,33 (1H, s).</p>	421,1; 99%

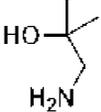
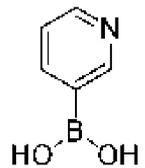
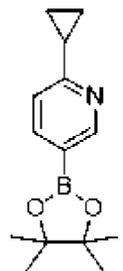
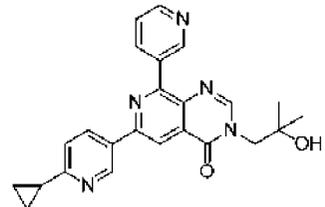
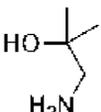
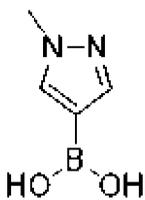
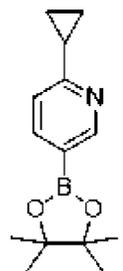
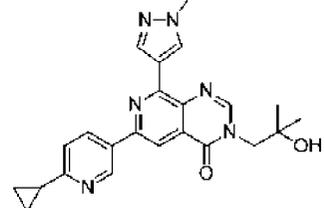
71 ^c	 <p>3R, 4R</p>	 <p>B(OH)₂</p>	 <p>B(OH)₂</p>	 <p>6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он Энантиомер 2</p>	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 3,95 (1H, d, <i>J</i> =10,2 Гц), 4,04-4,00 (1H, m), 4,10 (1H, t, <i>J</i> =8,7 Гц), 4,22 (1H, dd, <i>J</i> =10,2, 5,1 Гц), 4,67 (1H, m), 5,58 (1H, q, <i>J</i> =6,2 Гц), 7,50 (2H, d, <i>J</i> =8,4 Гц), 7,57 (1H, t, <i>J</i> =6,4 Гц), 8,19 (2H, d, <i>J</i> =8,4 Гц), 8,39 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,61 (1H, d, <i>J</i> =4,8 Гц), 8,69 (1H, d, <i>J</i> =8,0 Гц), 9,38 (1H, s).	421,1; 99
72	 <p>H₂N-CH₂-CH₂-OTBS</p>	 <p>B(OH)₂</p>	 <p>OCF₃ B(OH)₂</p>	 <p>3-(2-гидроксиэтил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,71-3,70 (2H, m), 4,10 (2H, t, <i>J</i> =5,1 Гц), 4,99 (1H, t, <i>J</i> =4,7 Гц), 7,52 (2H, d, <i>J</i> =8,4 Гц), 7,58 (1H, dd, <i>J</i> =8,0, 4,9 Гц), 8,41 (2H, d, <i>J</i> =8,6 Гц), 8,43 (1H, s), 8,55-8,52 (2H, m), 8,68 (1H, d, <i>J</i> =4,8 Гц), 9,32 (1H, s).	429,1; 99

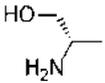
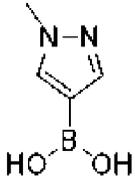
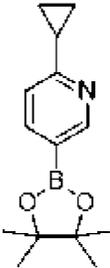
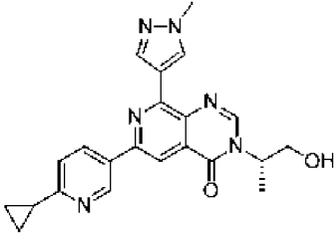
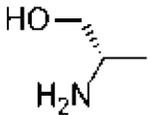
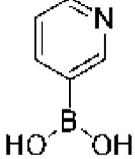
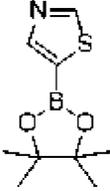
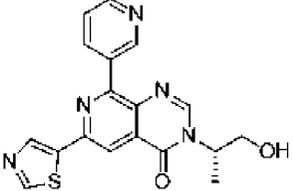
73				 <p>(<i>S</i>)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,43 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 3,59 (3H, s), 3,70-3,65 (1H, m), 3,82-3,77 (1H, m), 4,92-4,87 (1H, m), 5,08 (1H, t, <i>J</i>=5,5 Гц), 6,56 (1H, d, <i>J</i>=9,5 Гц), 7,60-7,57 (2H, m), 8,31-8,29 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,47 (1H, dd, <i>J</i>=9,6, 2,6 Гц), 8,57 (1H, s), 9,01 (1H, d, <i>J</i>=2,6 Гц).</p>	423,1; 95
74				 <p>(<i>S</i>)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,03-1,01 (4H, m), 1,44 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 2,20 (1H, s), 3,71-3,67 (1H, m), 3,82-3,77 (1H, m), 4,90 (1H, d, <i>J</i>=7,9 Гц), 5,08 (1H, t, <i>J</i>=5,6 Гц), 7,46 (1H, d, <i>J</i>=8,2 Гц), 7,58 (1H, dd, <i>J</i>=8,0, 4,8 Гц), 8,48 (1H, dd, <i>J</i>=8,2, 2,4 Гц), 8,55 (3H, t, <i>J</i>=5,3 Гц), 8,69 (1H, dd, <i>J</i>=4,8, 1,7 Гц), 9,26 (1H, d, <i>J</i>=2,3 Гц), 9,35 (1H, d,</p>	400,0; 99

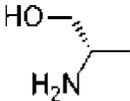
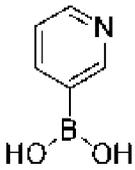
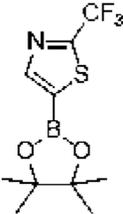
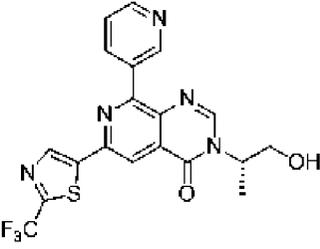
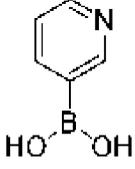
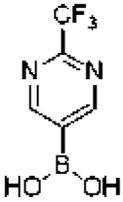
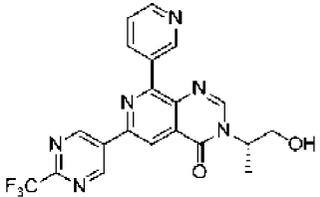
75				 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>$J=2,2$ Гц).</p> <p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_{H} 1,44 (3H, d, $J=7,0$ Гц), 2,59 (3H, s), 3,71-3,67 (1H, m), 3,85-3,79 (1H, m), 4,93-4,87 (1H, m), 5,08 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 7,57 (1H, dd, $J=7,9, 4,8$ Гц), 7,98 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,50-8,47 (1H, m), 8,63 (1H, s), 8,68 (1H, dd, $J=4,8, 1,7$ Гц), 8,94 (1H, s), 9,29 (1H, d, $J=2,1$ Гц).</p>	441,9; 99
76				 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_{H} 1,45 (3H, d, $J=7,0$ Гц), 3,71-3,66 (1H, m), 3,85-3,79 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,92-4,87 (1H, m), 5,10 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 7,56 (1H, dd, $J=8,0, 4,8$ Гц), 8,37 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,67-8,63 (2H, m), 8,83 (1H, s), 9,46 (1H, s).</p>	363,0; 99

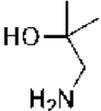
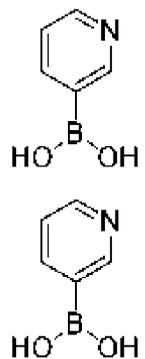
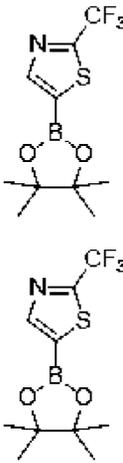
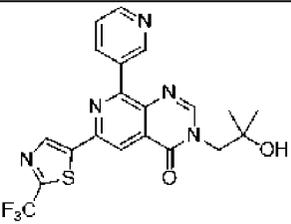
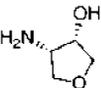
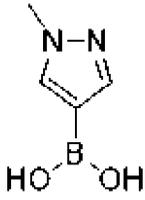
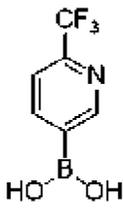
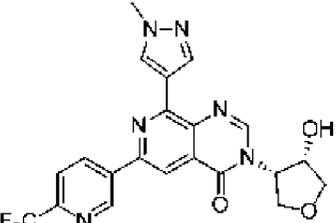
77				 <p>(<i>S</i>)-6-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(<i>3H</i>)-он</p>	<p>(CHCl₃-<i>d</i>, 300 МГц): δ 1,58 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 1,76-1,70 (2H, m), 1,89-1,81 (2H, m), 2,37-2,31 (2H, m), 2,63-2,59 (2H, m), 3,98 (2H, d, <i>J</i>=4,8 Гц), 5,08-5,00 (1H, m), 7,09-7,06 (1H, m), 7,40 (1H, dd, <i>J</i>=8,0, 4,8 Гц), 8,07 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,47 (1H, dt, <i>J</i>=8,0, 2,0 Гц), 8,64 (1H, d, <i>J</i>=4,9 Гц), 9,37 (1H, s).</p>	363,0; 95
78 ^a				 <p>(<i>S</i>)-6,8-бис(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(<i>3H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 300 МГц): δ_H 1,46-1,42 (3H, m), 3,74-3,68 (1H, m), 3,82-3,77 (1H, m), 4,93-4,91 (1H, m), 5,11-5,07 (1H, m), 8,61-8,55 (1H, m), 8,66-8,61 (2H, m), 8,70-8,69 (1H, m), 8,74-8,73 (2H, m), 9,33-9,32 (1H, m), 9,38 (1H, d, <i>J</i>=1,8 Гц).</p>	395,9; 98

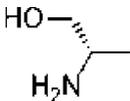
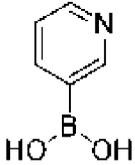
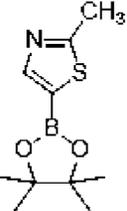
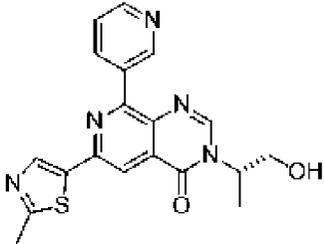
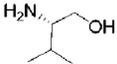
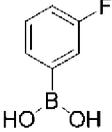
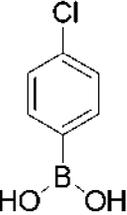
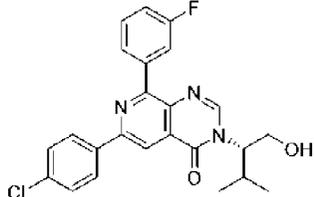
79				 <p>3-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран- 3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6- (трифторметил)пиридин-3- ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 3,64 (1H, dd, <i>J</i>=9,6, 3,3 Гц), 4,08 (1H, dd, <i>J</i>=10,1, 4,0 Гц), 4,23-4,14 (2H, m), 4,60 (1H, dd, <i>J</i>=5,3, 2,9 Гц), 5,01-4,98 (1H, m), 5,71 (1H, d, <i>J</i>=4,4 Гц), 7,60 (1H, dd, <i>J</i>=8,0, 4,8 Гц), 8,07 (1H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 8,43 (1H, s), 8,58 (1H, dt, <i>J</i>=8,0, 1,9 Гц), 8,71 (1H, dd, <i>J</i>=4,8, 1,7 Гц), 8,79 (1H, s), 8,95 (1H, dd, <i>J</i>=8,3, 2,1 Гц), 9,37 (1H, d, <i>J</i>=2,2 Гц), 9,65 (1H, s).</p>	466,1; 98
80				 <p>3-(2-гидрокси-2- метилпропил)-8-(пиридин-3- ил)-6-(2- (трифторметил)пиридин-3- ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 300 МГц): δ_H 1,16 (6H, s), 4,05 (2H, s), 4,88 (1H, s), 7,57 (1H, dd, <i>J</i>=7,9, 4,8 Гц), 7,88 (1H, dd, <i>J</i>=7,9, 4,7 Гц), 8,32-8,27 (2H, m), 8,49-8,45 (2H, m), 8,68 (1H, d, <i>J</i>=4,7 Гц), 8,87 (1H, d, <i>J</i>=4,7 Гц), 9,28 (1H, s).</p>	441,9; 98

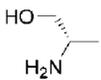
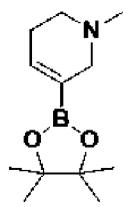
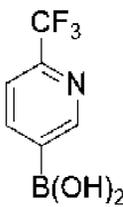
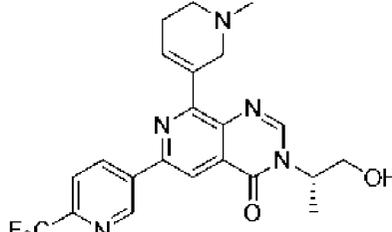
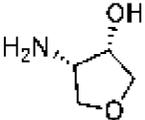
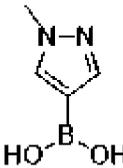
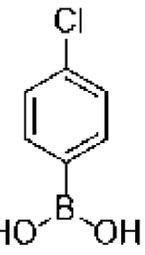
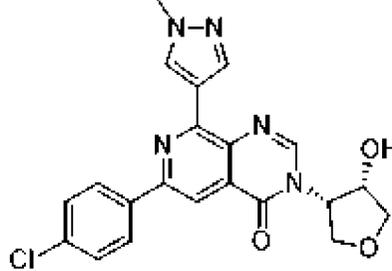
81				<p>ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>  <p>6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 300 МГц): δ_H 1,03-1,00 (4H, m), 1,16 (6H, s), 2,20 (1H, s), 4,04 (2H, s), 4,87 (1H, s), 7,45 (1H, d, <i>J</i>=8,2 Гц), 7,58 (1H, dd, <i>J</i>=8,0, 4,8 Гц), 8,38 (1H, s), 8,48 (1H, d, <i>J</i>=8,5 Гц), 8,56-8,54 (2H, m), 8,69 (1H, d, <i>J</i>=4,8 Гц), 9,26 (1H, s), 9,34 (1H, s).</p>	414,0; 98
82				<p>ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>  <p>6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 300 МГц): δ_H 1,01 (4H, d, <i>J</i>=6,6 Гц), 1,15 (6H, s), 2,20 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,03 (2H, s), 4,89 (1H, s), 7,44 (1H, d, <i>J</i>=8,2 Гц), 8,29 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,49-8,46 (2H, m), 8,83 (1H, s), 9,28 (1H, s).</p>	417,0; 99

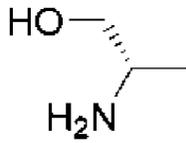
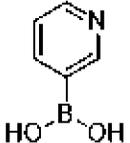
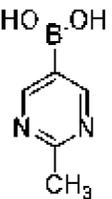
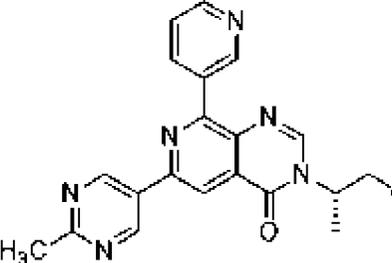
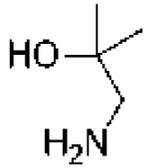
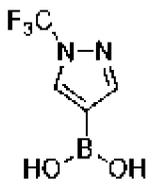
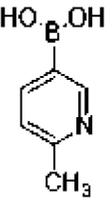
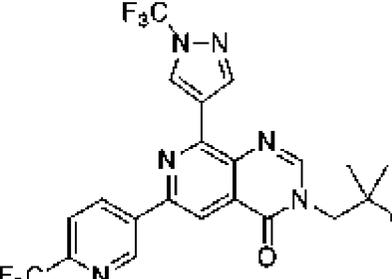
83				 <p>(S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 300 МГц): δ_H 1,02 (4H, d, <i>J</i>=6,5 Гц), 1,45 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 2,21 (1H, t, <i>J</i>=6,9 Гц), 3,71-3,66 (1H, m), 3,82 (1H, d, <i>J</i>=10,3 Гц), 3,97 (3H, s), 4,90 (1H, d, <i>J</i>=8,1 Гц), 5,09 (1H, t, <i>J</i>=5,7 Гц), 7,45 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,29 (1H, s), 8,53-8,46 (3H, m), 8,82 (1H, s), 9,28 (1H, s).</p>	403,2; 99
84				 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(тиазол-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 300 МГц): δ_H 1,44 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 3,75 (2H, d, <i>J</i>=33,2 Гц), 4,90 (1H, s), 5,08 (1H, s), 7,60 (1H, s), 8,60-8,48 (3H, m), 8,70 (1H, s), 8,85 (1H, s), 9,21 (1H, s), 9,29 (1H, s).</p>	365,9; 99

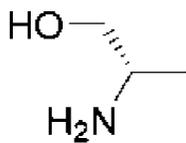
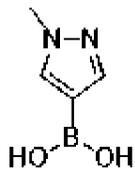
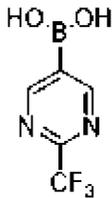
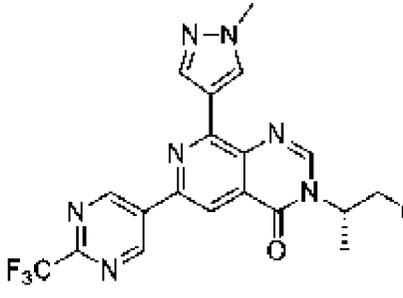
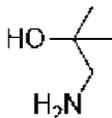
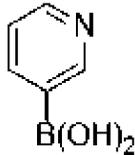
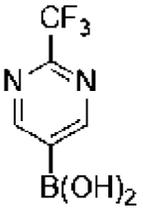
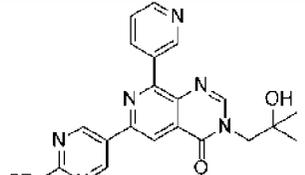
85				 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 300 МГц): δ_H 1,44 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 3,75 (2H, d, <i>J</i>=32,7 Гц), 4,91 (1H, br s), 5,08 (1H, s), 7,59 (1H, s), 8,50 (1H, d, <i>J</i>=8,1 Гц), 8,60 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,10 (1H, s), 9,30 (1H, s).</p>	433,9; 98
86				 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,46 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 3,76 (2H, d, <i>J</i>=45,5 Гц), 5,01 (2H, d, <i>J</i>=72,5 Гц), 7,62 (1H, t, <i>J</i>=6,3 Гц), 8,71-8,62 (3H, m), 8,89 (1H, s), 9,42 (1H, s), 9,91 (2H, s).</p>	429,1; 99

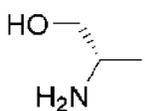
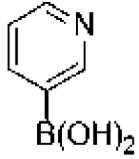
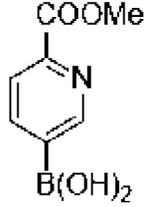
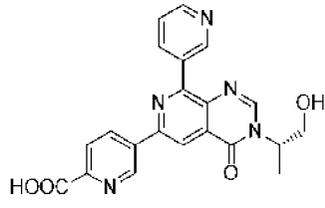
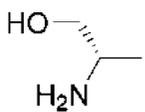
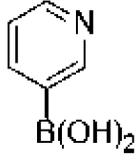
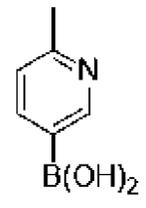
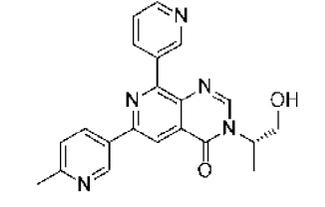
87				 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,16 (6H, s), 4,05 (2H, s), 4,88 (1H, s), 7,60 (1H, dd, <i>J</i>=8,0, 4,8 Гц), 8,42 (1H, s), 8,50 (1H, d, <i>J</i>=8,0 Гц), 8,71 (1H, d, <i>J</i>=4,8 Гц), 8,81 (1H, s), 9,10 (1H, s), 9,29 (1H, s).</p>	448,1; 99
88				 <p>3-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-гидроxitетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пирозол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 3,80 (1H, dd, <i>J</i>=9,7, 2,2 Гц), 3,96-3,93 (4H, m), 4,02 (1H, dd, <i>J</i>=9,9, 7,5 Гц), 4,22 (1H, dd, <i>J</i>=9,9, 5,5 Гц), 4,54-4,51 (1H, m), 5,43 (1H, q, <i>J</i>=6,5 Гц), 5,51 (1H, d, <i>J</i>=4,4 Гц), 8,03 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,41 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,95 (1H, dd, <i>J</i>=8,3, 2,1 Гц), 9,66 (1H, s).</p>	459,1; 98

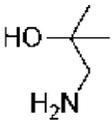
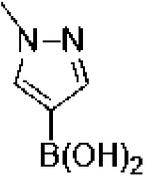
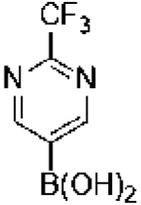
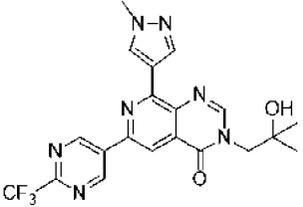
89				 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилтиазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,43 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 2,71 (3H, s), 3,69-3,64 (1H, m), 3,80 (1H, dt, <i>J</i>=11,7, 6,1 Гц), 4,91-4,86 (1H, m), 5,07 (1H, t, <i>J</i>=5,7 Гц), 7,58 (1H, dd, <i>J</i>=8,0, 4,8 Гц), 8,55-8,47 (4H, m), 8,69 (1H, d, <i>J</i>=4,8 Гц), 9,28 (1H, s).</p>	379,9; 95
90 ^d				 <p>(S)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ_H ppm 8,40-8,61 (m, 2H), 8,19-8,35 (m, 2H), 7,97-8,14 (m, 2H), 7,53-7,67 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,18-4,70 (m, 1H), 3,88-4,00 (m, 1H), 3,79 (d, <i>J</i>=11,8, 3,5 Гц, 1H), 2,20-2,42 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i>=6,6 Гц, 3H), 0,79 (d, <i>J</i>=6,7 Гц, 3H);</p>	438,2; 99,9

91				 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,54 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 2,51 (3H, s), 2,57 (2H, s), 2,73 (2H, t, <i>J</i>=5,8 Гц), 3,72 (2H, s), 3,84 (1H, dd, <i>J</i>=11,3, 4,0 Гц), 3,96 (1H, dd, <i>J</i>=11,9, 6,9 Гц), 4,97 (2H, br s), 7,34 (1H, s), 7,96 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,43 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,77 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 9,48 (1H, s).</p>	446,2; 95%
92				 <p>6-(4-хлорфенил)-3-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 3,79 (1H, d, <i>J</i>=9,7 Гц), 4,02-3,92 (5H, m), 4,20 (1H, dd, <i>J</i>=9,9, 5,6 Гц), 4,52 (1H, s), 5,41 (1H, q, <i>J</i>=6,5 Гц), 5,50 (1H, d, <i>J</i>=4,2 Гц), 7,59 (2H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,35-8,30 (4H, m), 8,50 (1H, s), 8,84 (1H, s).</p>	424,1; 99

93				 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 1,44 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 2,72 (3H, s), 3,71-3,65 (1H, m), 3,84-3,78 (1H, m), 4,93-4,88 (1H, m), 5,09 (1H, t, <i>J</i>=5,7 Гц), 7,60 (1H, d, <i>J</i>=6,8 Гц), 8,58-8,55 (2H, m), 8,70-8,69 (2H, m), 9,36 (1H, s), 9,53 (2H, s).</p>	375,1; 99
94				 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-(трифторметил)-1<i>H</i>-пирозол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 1,16 (6H, s), 4,06 (2H, s), 4,94 (1H, s), 8,04 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,52 (1H, s), 8,68 (1H, s), 9,03 (2H, s), 9,48 (1H, s), 9,75 (1H, s).</p>	499,1; 96,6

95				 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 1,46 (3H, d, $J=7,0$ Гц), 3,71-3,66 (1H, m), 3,85-3,79 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,93-4,88 (1H, m), 5,12 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 8,60 (1H, s), 8,62 (2H, s), 8,90 (1H, s), 9,92 (2H, s).</p>	432,1; 95,7
96				 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_{H} 1,27 (6H, s), 4,16 (2H, s), 7,63 (1H, dd, $J=8,0, 5,0$ Гц), 8,43 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,74 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 8,84 (1H, s), 9,43 (1H, s), 9,77 (2H, s).</p>	443,1; 99%

97				 <p>(<i>S</i>)-5-(3-(1-гидроксипропан-2-ил)-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиколиновая кислота</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,59-1,57 (3H, m), 3,89-3,85 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J=11,8, 6,8 Гц), 5,07-5,00 (1H, m), 8,34-8,30 (1H, m), 8,51-8,48 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,99-8,96 (2H, m), 9,17-9,12 (1H, m), 9,66-9,63 (1H, m), 9,74-9,71 (1H, m), 10,01 (1H, d, J=2,6 Гц).</p>	404,1; 95%
98				 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-метилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,55 (3H, d, J=7,1 Гц), 2,62 (3H, s), 3,85 (1H, dd, J=11,9, 4,2 Гц), 3,97 (1H, dd, J=11,9, 7,0 Гц), 5,00 (1H, s), 7,47 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,60 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,61-8,52 (3H, m), 8,70 (1H, s), 9,24 (1H, s), 9,40 (1H, s).</p>	374,1; 99%

99				 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,26 (6H, s), 3,98 (3H, s), 4,09 (2H, s), 8,39 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,75 (1H, s), 9,66 (2H, s).</p>	446,1; 99%
----	---	---	--	--	--	------------

** Соединения **41** и **42** получали посредством очистки с помощью SFC рацемической смеси (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 40%-40%, 7 мин.).

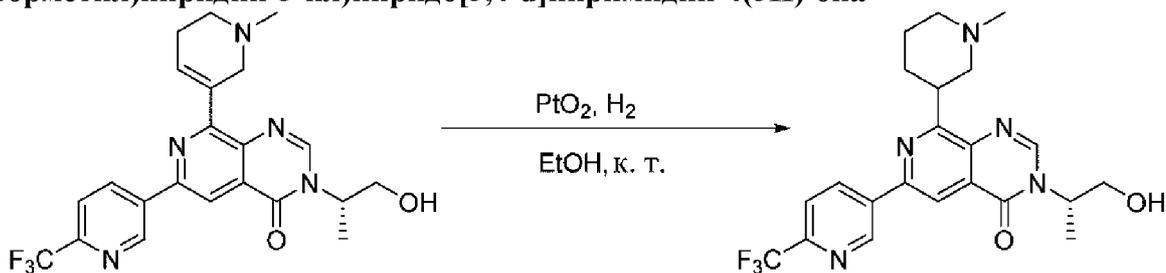
а) Соединение синтезировали из промежуточного соединения **B2** в одну стадию посредством сочетания с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изотиазолом.

б) Соединение синтезировали из промежуточного соединения **B1** в одну стадию посредством сочетания с (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновой кислотой.

с) Соединения **70** и **71** получали с помощью очистки SFC рацемической смеси 29.

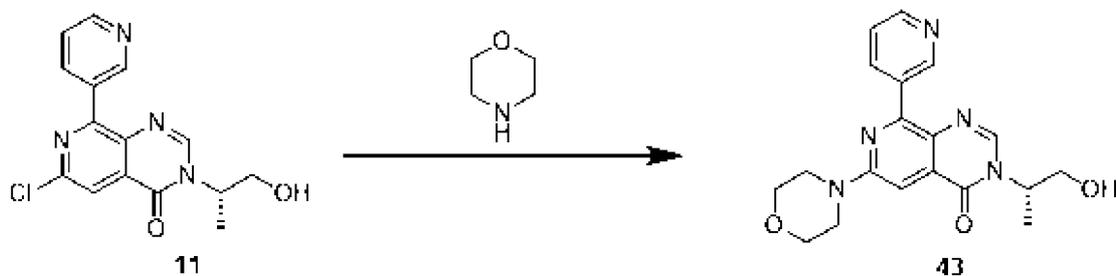
д) Реакцию проводили с применением THF/воды 2/1 в качестве растворителя и K₂CO₃ в качестве основания.

Получение 3-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метилпиперидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она



[00132] К раствору (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (60 мг, 0,135 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли PtO₂ (15 мг, 0,088 ммоль) в атмосфере N₂. Колбу дегазировали и подвергали обработке газообразным H₂ в баллоне. Спустя ночь реакционную смесь фильтровали через Celite®, тщательно промывали с помощью метанола, концентрировали и очищали с помощью элюирования посредством хроматографии с обращенной фазой с 0,1% муравьиной кислотой в H₂O и ацетонитриле с получением необходимого продукта в виде диастереомерной смеси (4 мг, 7%). ¹H ЯМР (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δ_H 1,29 (1H, s), 1,54 (4H, d, J=7,1 Гц), 1,94 (2H, s), 2,13 (1H, s), 2,50 (3H, s), 3,13 (2H, s), 3,85 (1H, s), 3,95 (2H, s), 4,28 (1H, s), 4,62 (2H, s), 4,99 (2H, m), 7,96 (1H, d, J=8,2 Гц), 8,47 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,80 (1H, d, J=8,2 Гц), 9,51 (1H, s). MS (масса/заряд): 448,2 [M+H]⁺; >90% чистота.

Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-морфолино-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (43)

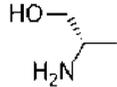
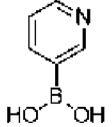
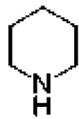
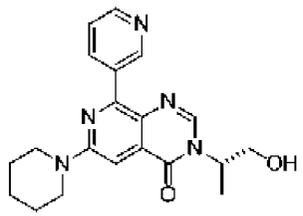


[00133] К (S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-ону (**11**, 0,060 г, 0,19 ммоль), карбонату калия (0,011 г, 0,76 ммоль) в запаянной трубке добавляли диметилформамид (2,0 мл) с последующим добавлением морфолина (0,038 г, 0,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C. Через 24 часа добавляли еще одну порцию морфолина (38,1 мг, 0,38 ммоль) и перемешивание продолжали еще 24 часа при 120°C. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и затем распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой разделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Очистка остатка посредством хроматографии на силикагеле с метанолом/дихлорметаном обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,026 г, 0,071 ммоль, выход 37%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 1,38 (3H, d, J=7,04 Гц), 3,58-3,65 (5H, m), 3,76 (5H, t, J=4,80 Гц), 4,82-

4,87 (1H, m), 7,30 (1H, s); 5,03 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J=7,96; 4,81 Гц), 8,23 (1H, s), 8,46 (1H, dt, J=7,97; 1,97 Гц), 8,63 (1H, dd, J=4,79; 1,75 Гц), 9,26 (1H, d, J=2,11 Гц); MS (масса/заряд): 368,2 [M+H]⁺; 93,6% чистота.

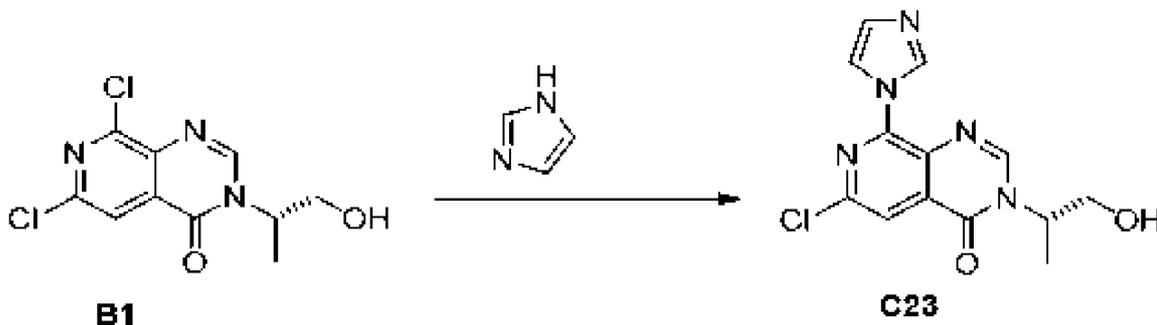
[00134] Соединения, перечисленные в **таблице 6** ниже, получали в соответствии со способами, аналогичными получению промежуточного соединения **43** выше.

Таблица 6

Номер соединения	Реагент 1 (Стадия 1)	Реагент 2 (Стадия 3)	Реагент 3 (Стадия 4)	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
100				 <p data-bbox="1108 821 1534 1021"><i>(S)</i>-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(пиперидин-1-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p data-bbox="1568 430 1825 1181">(DMSO-<i>d</i>₆, 300 МГц): δ_H 1,37 (3H, dd, <i>J</i>=6,8, 3,1 Гц), 1,67-1,59 (6H, m), 3,74-3,62 (6H, m), 4,85-4,82 (1H, m), 5,04-5,00 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,53-7,49 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,43 (1H, dt, <i>J</i>=8,0, 1,9 Гц), 8,62 (1H, dd, <i>J</i>=4,8, 1,6 Гц), 9,24 (1H, d, <i>J</i>=2,1 Гц).</p>	366,0; 99

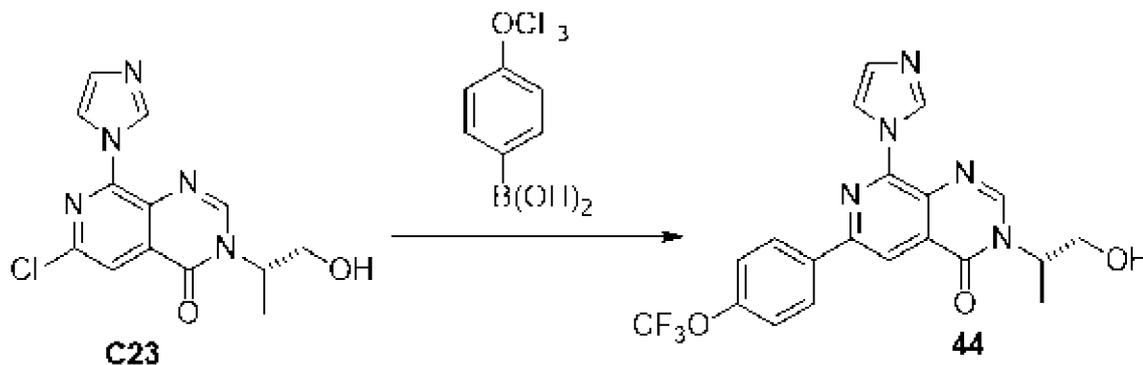
Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(4-(трифторметокси)-фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (44)

Стадия 1. Получение (S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (C23)



[00135] В повторно закрывающуюся пробирку Шленка с завинчивающейся крышкой добавляли CuI (4 мг, 0,02 ммоль), имидазол (25 мг, 0,37 ммоль), карбонат цезия (250 мг, 0,77 ммоль) и якорь магнитной мешалки. Пробирку дегазировали перед добавлением (S)-6,8-дихлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (100 мг, 0,37 ммоль), 1,10-фенантролина (7 мг, 0,04 ммоль) и безводного диоксана (2 мл) в потоке аргона. Реакционную пробирку дегазировали и снова заполняли аргоном перед перемешиванием при 90°C в течение 24 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Раствор разбавляли с помощью этилацетата (2-3 мл), фильтровали через пробку из целита и элюировали с помощью дополнительного количества этилацетата (10-20 мл). Фильтрат промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (C23, 20 мг, 0,06 ммоль, выход 18%).¹H ЯМР (CHCl₃-d₃ с 10% CH₃OH-d₄, 400 МГц): δH 1,46 (3H, dd, J=16,4, 7,1 Гц), 3,81 (2H, s), 4,94 (1H, s), 5,24 (1H, s), 7,94 (1H, s), 8,31 (1H, s); MS (масса/заряд): 306,1 [M+H]⁺. Образование протонов имидазола не наблюдалось, возможно, вследствие комплексообразования с медью.

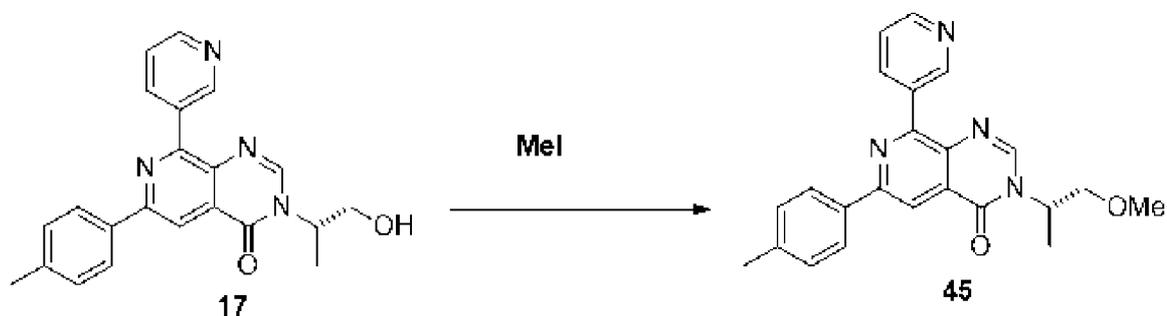
Стадия 2. Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (44)



[00136] (S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)пиридо[3,4-

d]пиримидин-4(3H)-он (**C23**, 30 мг, 0,1 ммоль) и (4-(трифторметокси)фенил)бороновую кислоту (30 мг, 0,15 ммоль) растворяли в 1 мл толуола-EtOH (2:1), и добавляли карбонат натрия (42 мг, 0,4 ммоль). Суспензию дегазировали и снова заполняли аргоном (3 цикла). Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (12 мг, 0,01 ммоль) и суспензию дегазировали и снова заполняли аргоном (3 цикла). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в атмосфере аргона в течение ночи. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и разбавляли с помощью этилацетата. Раствор промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH) с последующей обработкой на C18-колонке с получением соли TFA (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она, которую промывали с помощью нас. Na₂CO₃ с получением свободного основания указанного в заголовке соединения **44** (11 мг, 0,026 ммоль, выход 26%). ¹H ЯМР (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δ 1,56 (3H, d, J=7,1 Гц), 3,86 (1H, dd, J=11,9, 4,3 Гц), 3,97 (1H, dd, J=11,9, 6,9 Гц), 5,02-4,97 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,42 (2H, d, J=8,4 Гц), 8,28 (2H, d, J=8,7 Гц), 8,36 (1H, s), 8,50 (2H, s), 9,14 (1H, s); MS (масса/заряд): 432,2[M+H]⁺; чистота 98%.

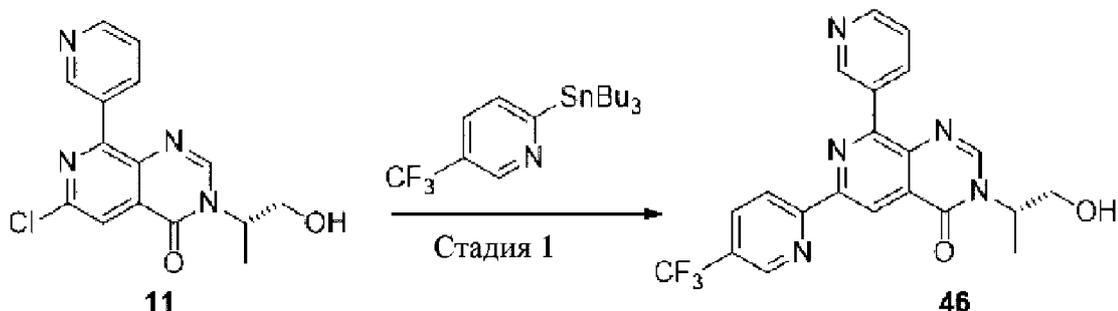
Получение (S)-3-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (**45**)



[00137] (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (**17**, 20 мг, 0,05 ммоль) растворяли в безводном THF и полученный раствор охлаждали с помощью ледяной водяной бани. Затем добавляли t-BuOK (6 мг, 0,05 ммоль) с последующим добавлением CH₃I (8 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Реакционную смесь гасили посредством добавления метанола и разбавляли с помощью EtOAc. Данный раствор промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью HPLC с получением соли TFA (S)-3-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она, которую промывали водным нас. Na₂CO₃ с получением свободного основания указанного в заголовке соединения **45**. (2 мг, 0,005 ммоль, выход 10%). ¹H ЯМР (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δ 1,55 (3H, d, J=7,1 Гц), 2,41 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,68 (1H, dd, J=10,5, 4,2 Гц), 3,85 (1H, dd, J=10,4, 7,2 Гц), 5,14 (1H, d, J=7,3 Гц), 7,33

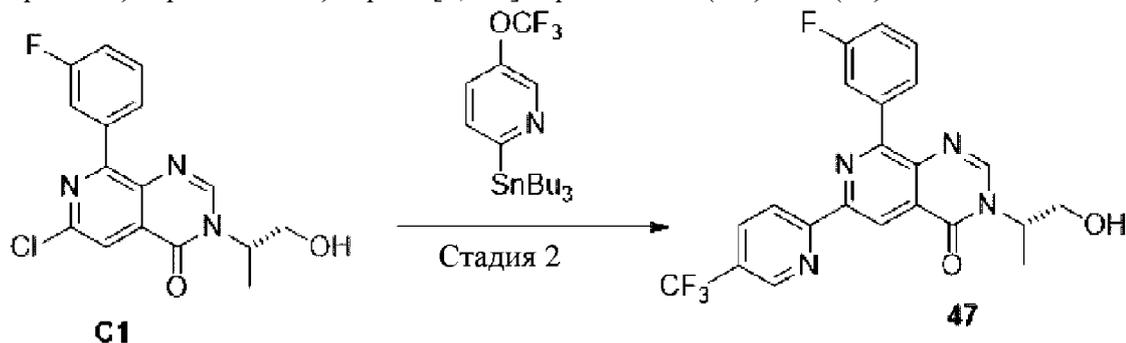
(2H, d, J=7,9 Гц), 7,59 (1H, dd, J=8,0, 4,9 Гц), 8,09 (2H, d, J=8,0 Гц), 8,39 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,70 (1H, d, J=8,0 Гц), 9,39 (1H, s); MS (масса/заряд): 387,1 [M+H]⁺; чистота 97%.

Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (46)



[00138] (S)-6-Хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (**11**, 50 мг, 0,15 ммоль) растворяли в толуоле. Раствор дегазировали перед добавлением Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (13 мг, 0,016 ммоль), LiCl (26 мг, 4 экв.), CuI (6 мг, 0,032 ммоль) и 2-(трибутилстанил)-5-(трифторметил)пиридина (83 мг, 0,19 ммоль). Раствор дегазировали снова и перемешивали при 80°C в течение ночи. Мониторинг реакционной смеси с помощью LCMS показал неполное превращение в ожидаемый продукт, таким образом было добавлено 30 мг CuI, и обеспечивали продолжение реакции еще 6 часов при 80°C. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и ее разбавляли с помощью EtOAc. Данный раствор промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH) с последующей обработкой с посредством C18-колоночной хроматографии с получением соли TFA (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она, которую промывали водным нас. Na₂CO₃ с получением свободного основания указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,019 ммоль, выход 12%) ¹H ЯМР (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δ 1,56 (3H, d, J=7,1 Гц), 3,85 (1H, dd, J=11,9, 4,3 Гц), 3,96 (1H, dd, J=11,9, 6,9 Гц), 5,01-4,96 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J=8,0, 4,9 Гц), 8,24 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,46 (1H, s), 8,63 (1H, d, J=4,9 Гц), 8,74-8,70 (2H, m), 8,99 (1H, s), 9,13 (1H, s), 9,41 (1H, s); MS (масса/заряд): 428,1 [M+H]⁺; чистота 99%.

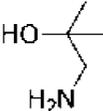
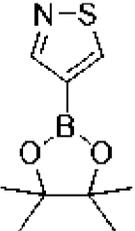
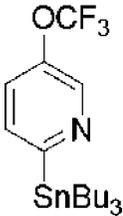
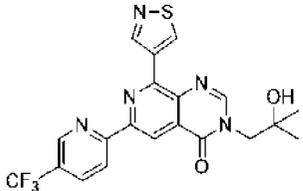
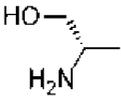
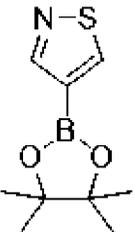
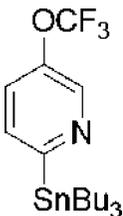
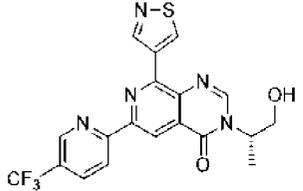
Получение (S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (47)

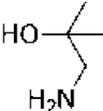
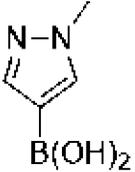
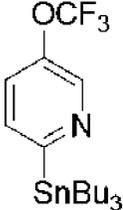
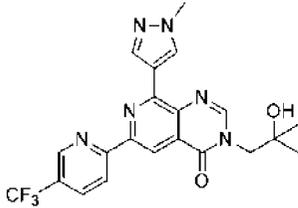


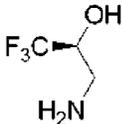
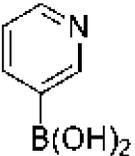
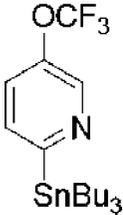
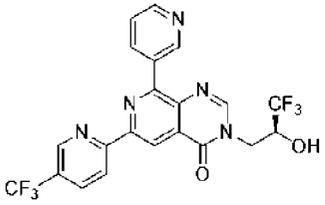
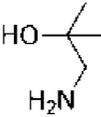
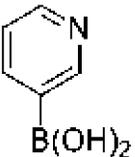
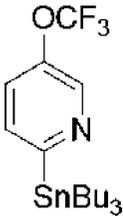
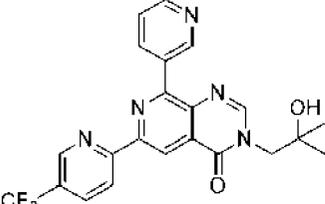
[00139] (S)-6-Хлор-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (**C1**, 50 мг, 0,15 ммоль) растворяли в толуоле и дегазировали перед добавлением Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (24 мг, 0,18 мг), LiCl (26 мг, 0,6 ммоль), CuI (29 мг, 0,15 ммоль) и 2-(трибутилстаннил)-5-(трифторметил)пиридина (79 мг, 0,18 ммоль). Раствор дегазировали снова и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворители удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH) с последующей обработкой на колонке C18 с получением соли TFA (S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она, которую промывали с помощью нас. Na₂CO₃ с получением свободного основания указанного в заголовке соединения (19 мг, 0,04 ммоль, выход 25%). ¹H ЯМР (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δН 1,56 (3H, d, J=7,1 Гц), 3,85 (1H, dd, J=11,9, 4,3 Гц), 3,96 (1H, dd, J=11,9, 6,9 Гц), 5,01-4,96 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J=8,0, 4,9 Гц), 8,24 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,46 (1H, s), 8,63 (1H, d, J=4,9 Гц), 8,74-8,70 (2H, m), 8,99 (1H, s), 9,13 (1H, s), 9,41 (1H, s).; MS (масса/заряд):445,1 [M+H]⁺; чистота 99%.

[00140] Соединения, полученные аналогично **47**, перечислены в **таблице 7** ниже.

Таблица 7

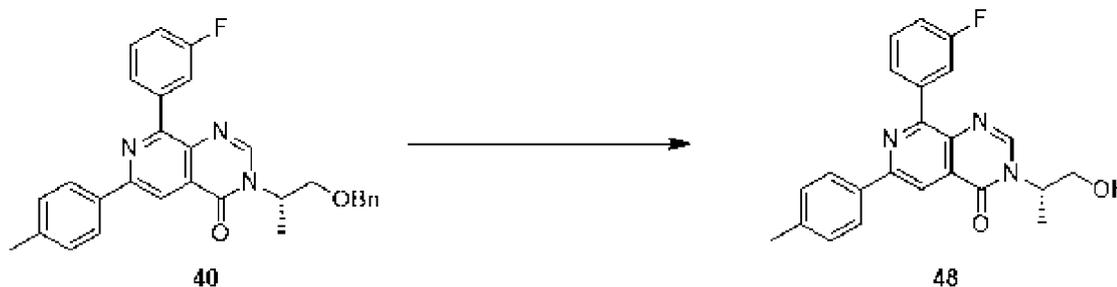
Номер соединения	Реагент 1 (Стадия 1)	Реагент 2 (Стадия 3)	Реагент 3 (Стадия 4)	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
101				 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 300 МГц): δ_H 1,29 (6H, s), 4,12 (2H, s), 8,24 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,43 (1H, s), 8,70 (1H, d, J=8,2 Гц), 8,99 (2H, d, J=8,5 Гц), 9,58 (1H, s), 10,12 (1H, s).</p>	447,9; 99
102				 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(5-</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 300 МГц): δ_H 1,60 (3H, d, J=7,1 Гц), 3,91 (1H, d, J=4,3 Гц), 3,98 (1H, d,</p>	433,9; 99

				(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	J=6,8 Гц), 5,03 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,79 (1H, d, J=8,3 Гц), 9,02 (1H, s), 9,10 (1H, s), 9,65 (1H, s), 10,18 (1H, s).	
103				 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 300 МГц): δ _H 1,29 (6H, s), 4,02 (3H, s), 4,13 (2H, s), 8,25 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,41 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,75 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,80 (1H, s), 8,92 (1H, s), 8,98 (1H, s).	444,9; 99

104				 <p>(<i>S</i>)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 4,01 (1H, t, J=11,7 Гц), 4,47 (1H, brs), 4,65 (1H, d, J=13,9 Гц), 7,64 (1H, t, J=6,5 Гц), 8,29 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,41 (1H, s), 8,67 (1H, d, J=4,9 Гц), 8,77 (2H, t, J=7,8 Гц), 9,04 (1H, s), 9,22 (1H, s), 9,43 (1H, s).</p>	481,9; 97
105				 <p>3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,29 (6H, s), 4,13 (2H, s), 4,61 (1H, s), 7,58 (1H, s), 8,26 (1H, d, J=8,5</p>	441,9; 99

				(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	Гц), 8,39 (1H, s), 8,69 (3H, m), 9,00 (1H, s), 9,12 (1H, s), 9,38 (1H, s).	
--	--	--	--	--	--	--

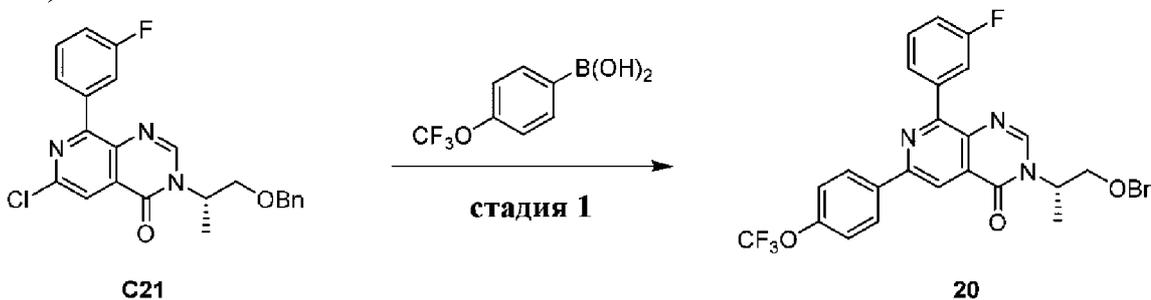
Получение 8-(3-фторфенил)-3-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-она (48)



[00141] Смесь 3-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]-8-(3-фторфенил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-она (**40**, 160 мг, 333,65 мкмоль, 1 экв.) и Pd/C (80 мг, 333,65 мкмоль, чистота 10%, 1,00 экв.) в MeOH (25 мл) и EtOAc (25 мл) дегазировали и продували с помощью H₂ (15 фунтов на квадратный дюйм) 3 раза, и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. в атмосфере H₂. С помощью LCMS было показано, что было выявлено требуемое соединение. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, 120,69 мкмоль, выход 36,17%) ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (d, J=6,8 Гц, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 4,84-4,96 (m, 1H), 5,07 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,33-7,37 (m, 3H), 7,59 (q, J=7,6, 14,0 Гц, 1H), 8,03-8,09 (m, 2H), 8,16 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); MS: M+H⁺, 390,1; 98% чистота.

Получение 8-(3-фторфенил)-3-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-она (49)

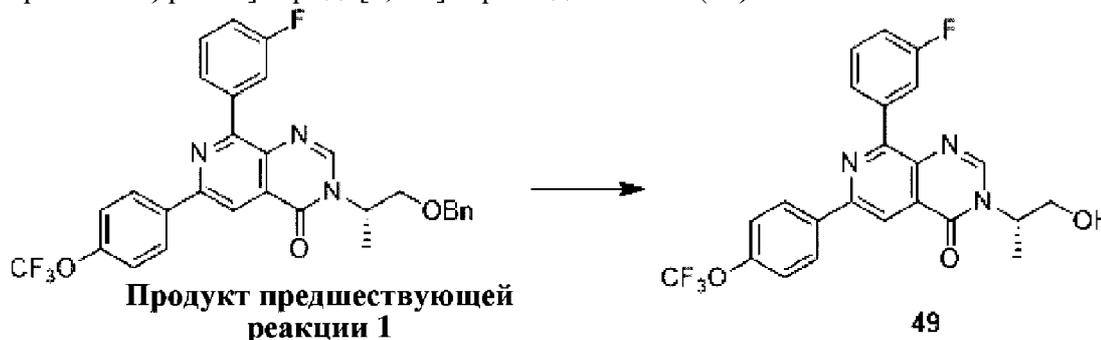
Стадия 1. Получение 3-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]-8-(3-фторфенил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-она (продукт предшествующей стадии реакции 1)



[00142] К раствору 3-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]-6-хлор-8-(3-фторфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-она (**C21**, 460 мг, 1,09 ммоль, 1 экв.) и [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (268,18 мг, 1,30 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (8 мл) и EtOH (4 мл) добавляли Na₂CO₃ (460,10 мг, 4,34 ммоль, 4 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (125,41 мг, 108,52 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь помещали в пробирку для микроволновой обработки. Запаянную трубку нагревали при 100°C в течение 1 ч. при воздействии микроволнового

излучения. С помощью LCMS было показано, что было выявлено требуемое соединение. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат= от 1/0 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 727,92 мкмоль, выход 67,07%). MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 550,1.

Стадия 2. Получение 8-(3-фторфенил)-3-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-она (49)



[00143] К раствору 3-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]-8-(3-фторфенил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-она (**продукт предшествующей стадии реакции 1**, 290 мг, 527,74 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (20 мл) и MeOH (20 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (130 мг, 527,74 мкмоль, чистота 10%, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. в атмосфере H_2 (15 фунтов на квадратный дюйм). С помощью LCMS было показано, что была выявлена требуемая масса. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения **49** (22 мг, 47,41 мкмоль, выход 8,98%), ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,61 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,94-2,05 (m, 1H), 3,95-4,04 (m, 2H), 5,04-5,15 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,36 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,46-7,54 (m, 1H), 7,94-8,07 (m, 2H), 8,26 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,53 (s, 1H). MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 460,1; 99% чистота.

[00144] Соединения, охватываемые настоящим изобретением, могут быть получены с помощью процедуры, представленной на схеме II и описанной в приведенных ниже примерах.

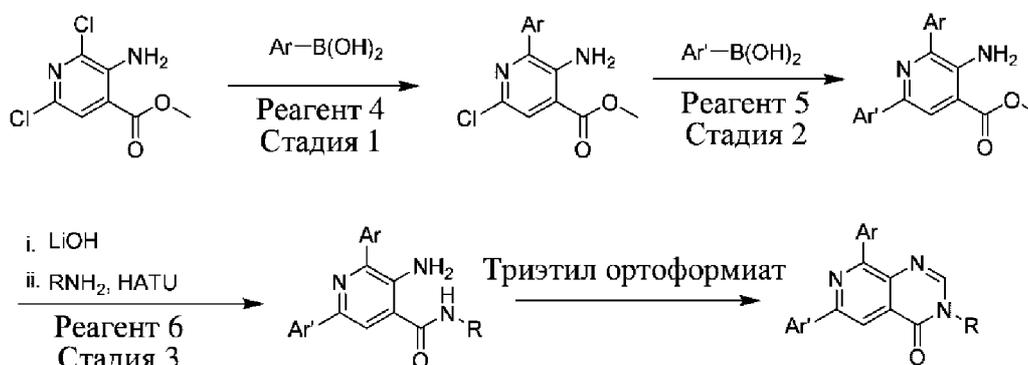
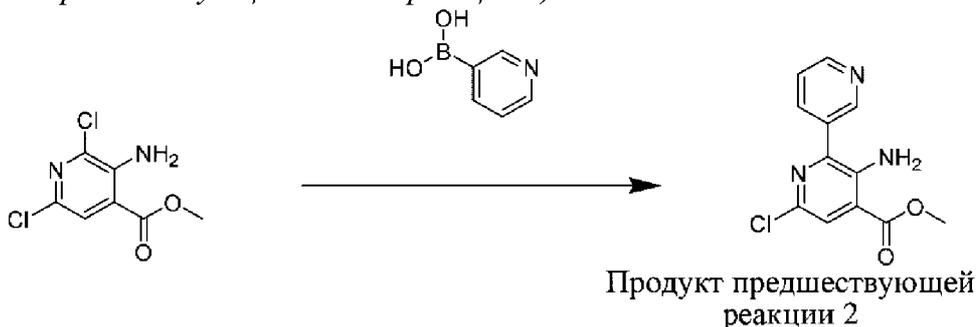


Схема II

Получение 3-(1,1-диоксидотетрагидропиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-

(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (106)

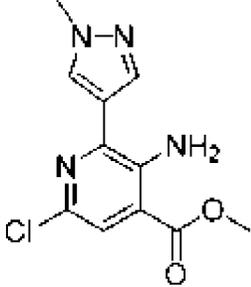
Стадия 1. Получение метил-3-амино-6-хлор-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксилата (продукт предшествующей стадии реакции 2)



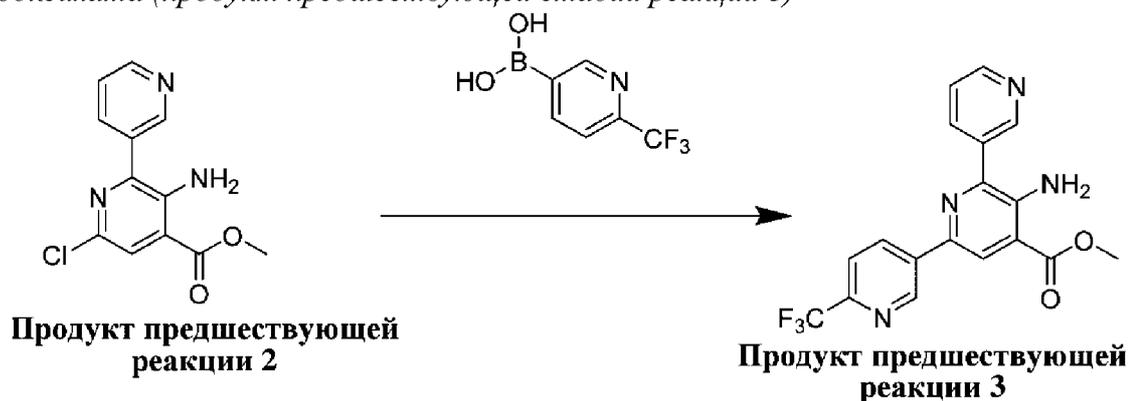
[00145] Продукт предшествующей стадии реакции 2 получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии 3 синтеза 1. ^1H ЯМР (CHCl_3-d , 400 МГц): δ_{H} 3,95 (3H, s), 5,91 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J=7,9, 4,9$ Гц), 7,74 (1H, s), 7,97 (1H, d, $J=7,9$ Гц), 8,69 (1H, dd, $J=4,9, 1,7$ Гц), 8,91 (1H, s); MS (масса/заряд): 264,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00146] В таблице 8 перечислены промежуточные соединения, которые были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной на стадии 1 выше.

Таблица 8

ID промежуточного соединения	Структура и название промежуточного соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
D1	 <p>метил-3-амино-6-хлор-2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)изоникотинат</p>	Н. д.	267,0; >95

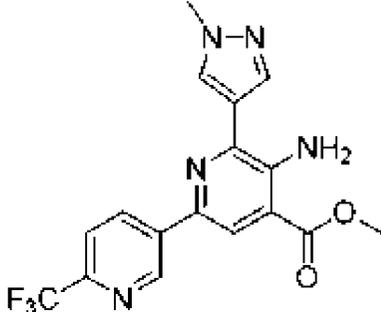
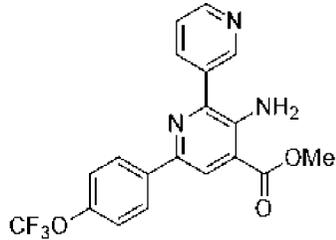
Стадия 2. Получение метил-3'-амино-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-тертиридин]-4'-карбоксилата (продукт предшествующей стадии реакции 3)

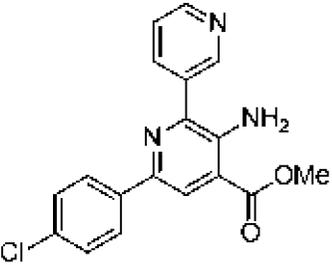
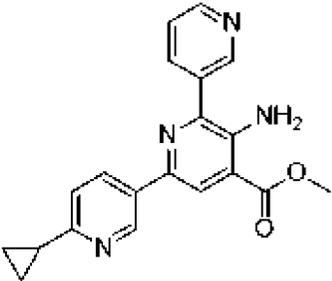
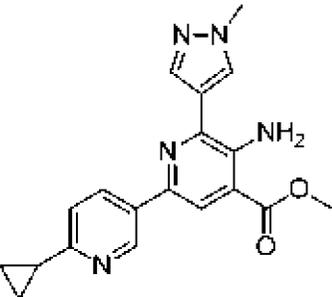


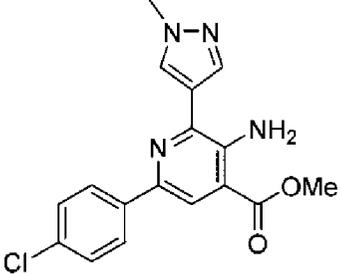
[00147] Продукт предшествующей стадии реакции 3 получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии 3 синтеза 1. ^1H ЯМР (CHCl_3-d , 400 МГц): δ_{H} 4,01 (3H, s), 6,20 (2H, s), 7,49 (1H, t, $J=6,4$ Гц), 7,73 (1H, d, $J=8,2$ Гц), 8,06 (1H, d, $J=7,9$ Гц), 8,25 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,74 (1H, d, $J=4,9$ Гц), 9,00 (1H, s), 9,27 (1H, s); MS (масса/заряд): 375,0[M+H] $^+$.

[00148] В таблице 9 перечислены промежуточные соединения, которые были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной выше.

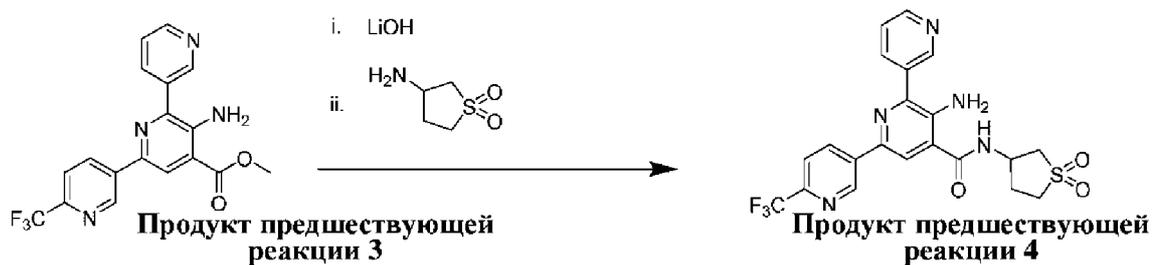
Таблица 9

ID промежуточного соединения	Структура и название промежуточного соединения	¹ H ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
E1	 <p>Метил 5-амино-6-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксилат</p>	<p>(CHCl₃-<i>d</i>, 300 МГц): δ_H 4,01 (3H, s), 4,05 (3H, s), 7,74 (1H, d, <i>J</i>=8,2 Гц), 7,96 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,46 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 9,31 (1H, s)</p>	<p>378,1; >95</p>
E2	 <p>метил-3-амино-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксилат</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 3,98 (3H, s), 7,32 (2H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 7,62 (1H, s), 8,05 (2H, d, <i>J</i>=8,5 Гц), 8,22-8,21 (2H, m), 8,63 (1H, d, <i>J</i>=5,0 Гц), 8,89 (1H, s).</p>	<p>389,9; Н. д.</p>

E3	 <p>метил-3-амино-6-(4-хлорфенил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксилат</p>	<p>(CHCl₃-<i>d</i>, 400 МГц): δ_H 3,99 (3H, s), 6,02 (2H, s), 7,40 (2H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 7,47 (1H, t, <i>J</i>=6,3 Гц), 7,93 (2H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 8,07 (1H, d, <i>J</i>=7,9 Гц), 8,15 (1H, s), 8,71 (1H, d, <i>J</i>=4,8 Гц), 9,01 (1H, s).</p>	340,1; Н. д.
E4	 <p>метил-3'-амино-6''-циклопропил-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксилат</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 0,95 (4H, t, <i>J</i>=7,1 Гц), 2,15-2,09 (1H, m), 3,91 (3H, s), 6,67 (2H, s), 7,33 (1H, d, <i>J</i>=8,2 Гц), 7,55 (1H, dd, <i>J</i>=7,9, 4,9 Гц), 8,17-8,11 (3H, m), 8,67 (1H, d, <i>J</i>=4,7 Гц), 8,89 (1H, s), 8,96 (1H, d, <i>J</i>=2,2 Гц).</p>	347,0 Н. д.
E5	 <p>метил-5-амино-6'-циклопропил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксилат</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 0,97 (4H, d, <i>J</i>=8,6 Гц), 2,16-2,10 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,58 (2H, s), 7,34 (1H, d, <i>J</i>=8,2 Гц), 8,01 (2H, m), 8,19 (1H, dd, <i>J</i>=8,2, 2,3 Гц), 8,33 (1H, s), 9,02 (1H, s).</p>	350,0; Н. д.

E6	 <p>метил-3-амино-6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)изоникотинат</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 МГц): δ _H 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,60 (2H, s), 7,48 (2H, d, <i>J</i> =8,4 Гц), 8,02 (3H, m), 8,06 (1H, s), 8,33 (1H, s).	342,9; Н. д.
-----------	--	---	-----------------

Стадия 3. Получение 3'-амино-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамид (продукт предшествующей стадии реакции 4)

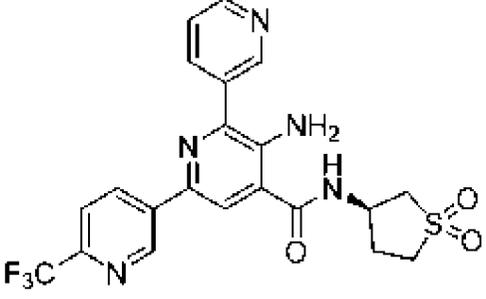
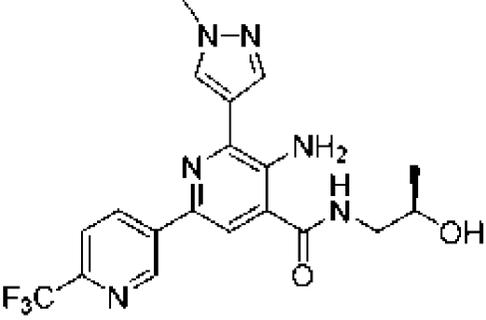


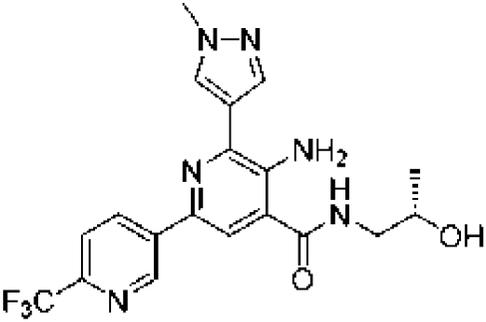
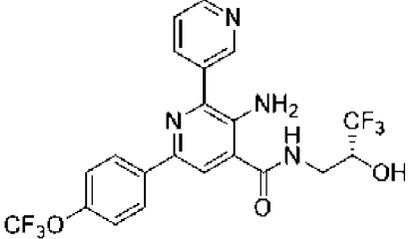
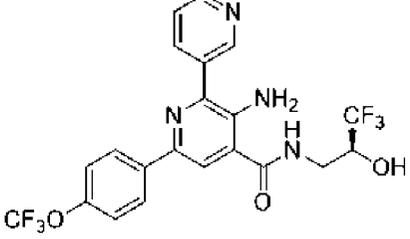
[00149] Раствор метил-3'-амино-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксилата (продукт предшествующей стадии реакции 3, 3,5 г, 8,32 ммоль) в THF:воде (42 мл:14 мл) охлаждали до 0°C; добавляли LiOH (1,05 г, 24,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли с помощью Amberlite IR120 до pH 4 с последующим добавлением этилацетата и MeOH. Раствор фильтровали для удаления смолы и растворитель выпаривали с получением 3'-амино-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоновой кислоты (3,0 г, 7,91 ммоль, выход 95%, чистота >95%). MS (масса/заряд): 361,1[M+H]⁺. Промежуточное соединение в виде кислоты непосредственно применяли на следующей стадии.

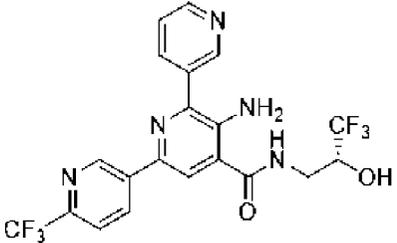
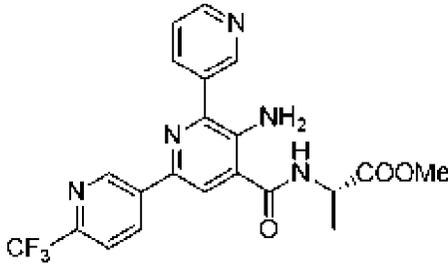
[00150] Смесь 3'-амино-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоновой кислоты (0,6 г, 1,67 ммоль) и 3-аминотетрагидротиофена-1,1-диоксида·HCl (0,314 г, 1,83 ммоль) растворяли в DMF (8,0 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли диизопропилэтиламин (0,87 мл, 4,5 ммоль) и HATU (0,633 г, 1,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу разделяли, промывали насыщенным водным хлоридом аммония и затем насыщенным водным бикарбонатом натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения 3'-амино-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамид (продукт предшествующей стадии реакции 4, 0,58 г, выход 66%, чистота >90%). MS (масса/заряд): 478,1[M+H]⁺. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки.

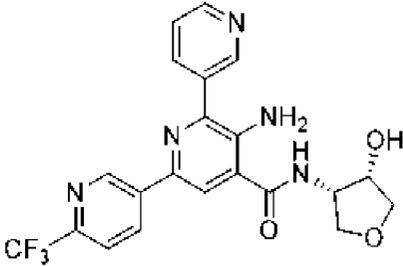
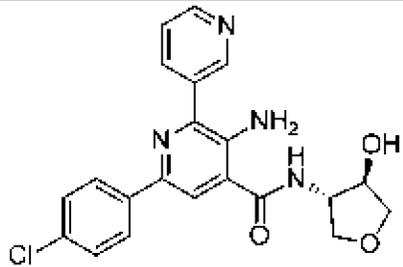
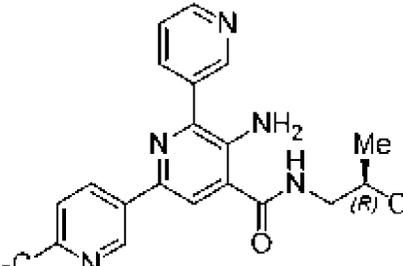
[00151] В таблице 10 перечислены промежуточные соединения, которые были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной выше стадии.

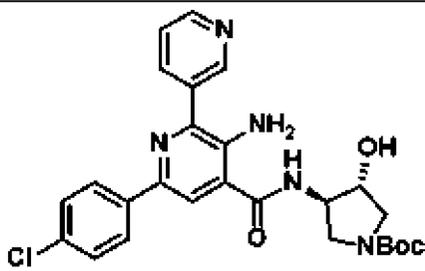
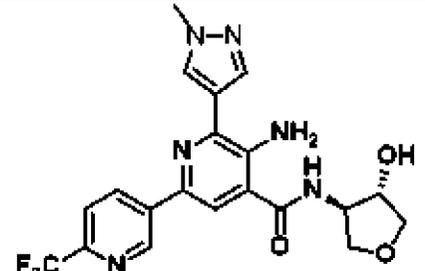
Таблица 10

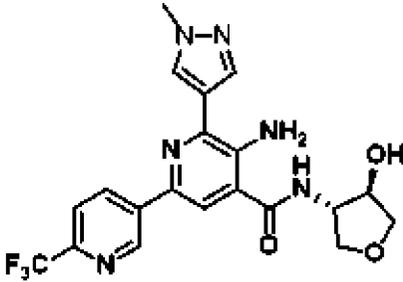
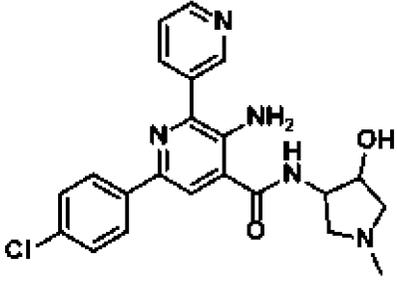
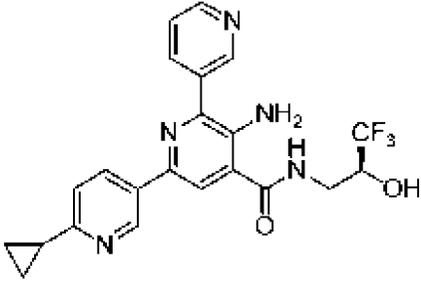
Название промежуточного соединения	Структура и название	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
<p>F1 Для 107</p>	 <p>(R)-3'-амино-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамид</p>	Н. д.	478,1; >90
<p>F2 Для 108</p>	 <p>(R)-5-амино-N-(2-гидроксипропил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	Н. д.	421,1; >90

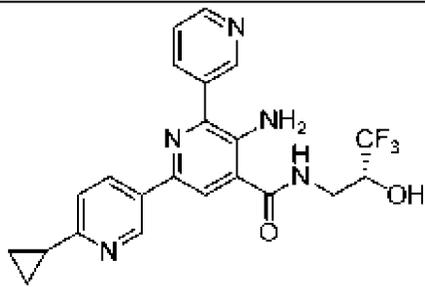
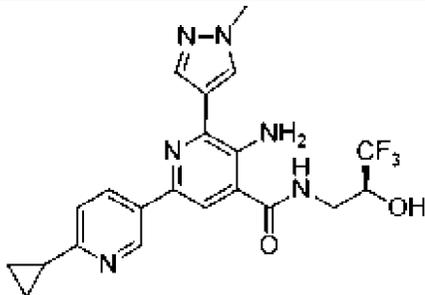
<p>F3 Для 109</p>	 <p>(<i>S</i>)-5-амино-<i>N</i>-(2-гидроксипропил)-6-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	<p>Н. д.</p>	<p>421,1; >90</p>
<p>F4</p>	 <p>(<i>R</i>)-3-амино-<i>N</i>-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 300 МГц): δ_H 3,51 (1H, dd, J=13,9, 8,4 Гц), 3,82 (1H, dd, J=13,8, 4,0 Гц), 4,29 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,35 (2H, d, J=8,4 Гц), 7,62 (1H, dd, J=8,0, 4,9 Гц), 8,00 (1H, s), 8,11 (2H, d, J=8,7 Гц), 8,25 (1H, d, J=8,0 Гц), 8,64 (1H, s), 8,92 (1H, s).</p>	<p>486,9; Н. д.</p>
<p>F5</p>	 <p>(<i>S</i>)-3-амино-<i>N</i>-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 300 МГц): δ_H 3,51 (1H, dd, J=13,9, 8,4 Гц), 3,82 (1H, dd, J=13,8, 4,0 Гц), 4,29 (1H, br s), 7,35 (2H, d, J=8,4 Гц), 7,61 (1H, dd, J=7,9, 4,9</p>	<p>486,9; Н. д.</p>

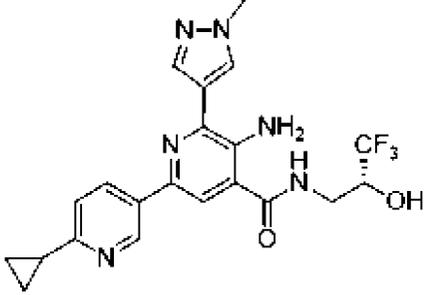
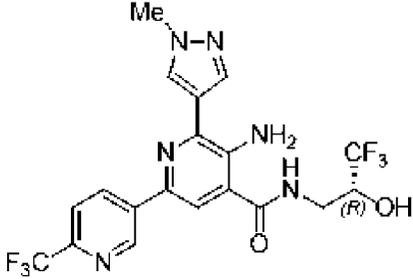
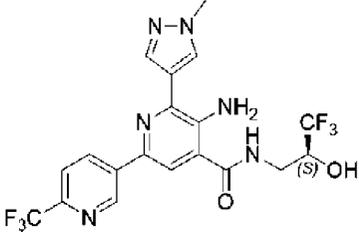
	(трифторметокси)фенил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид	Гц), 8,00 (1H, s), 8,11 (2H, d, J=8,7 Гц), 8,26-8,23 (1H, m), 8,63 (1H, d, J=5,0 Гц), 8,92 (1H, s).	
F6	 <p>(<i>R</i>)-3'-амино-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамид</p>	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 300 МГц): δ _H 3,56-3,47 (1H, m), 3,89-3,80 (1H, m), 4,34-4,26 (1H, m), 7,66-7,59 (1H, m), 7,93-7,87 (1H, m), 8,19-8,16 (1H, m), 8,29-8,22 (1H, m), 8,73-8,63 (2H, m), 9,00-8,87 (1H, m), 9,39-9,34 (1H, m).	471,9; Н. д.
F7	 <p>метил-(3'-амино-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбонил)-<i>L</i>-аланинат</p>	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,55 (3H, d, J=7,4 Гц), 3,78 (3H, s), 4,66 (1H, d, J=7,4 Гц), 7,60 (1H, dd, J=7,8, 4,9 Гц), 7,87 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,19 (1H, s), 8,25-8,23 (1H, m), 8,64 (2H, d, J=7,6 Гц), 8,91 (1H, s), 9,35 (1H, s).	445,9; Н. д.

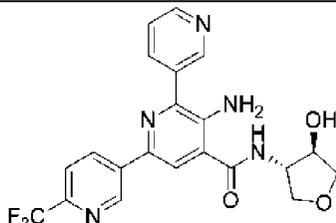
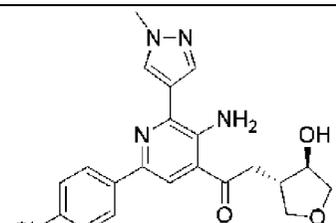
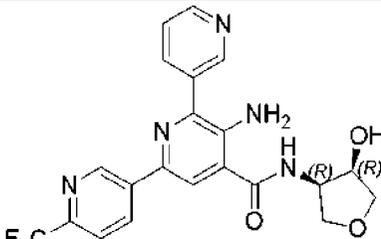
F9	 <p>3'-амино-<i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамид</p>	Н. д.	446,1; Н. д.
F10	 <p>3-амино-6-(4-хлорфенил)-<i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,57-3,54 (1H, m), 3,71-3,69 (1H, m), 3,96-3,92 (1H, m), 4,04 (1H, dd, <i>J</i> =9,1, 5,7 Гц), 4,25 (2H, s), 5,34 (1H, s), 6,42 (2H, s), 7,56-7,49 (3H, m), 8,12-8,03 (4H, m), 8,65 (1H, d, <i>J</i> =4,7 Гц), 8,88 (2H, s).	411,1; Н. д.
F11	 <p>(<i>R</i>)-3'-амино-<i>N</i>-(2-гидроксипропил)-6''-(трифторметил)-</p>	(300 МГц, DMSO) 9,40 (1 H, s), 8,95-8,85 (2 H, m), 8,66 (1 H, d, <i>J</i> 3,6), 8,63 (1 H, d, <i>J</i> 8,8), 8,29 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, <i>J</i> 7,9), 7,98 (1 H, d, <i>J</i> 8,3), 7,55 (1 H, dd, <i>J</i> 7,7, 4,9), 6,71 (2 H,	418,1; Н. д.

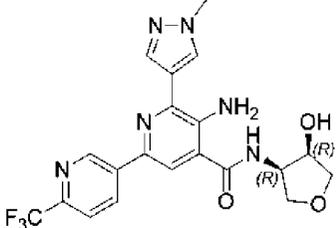
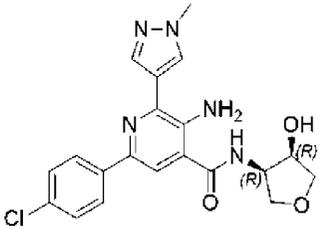
	[3,2':6',3"-терпиридин]-4'-карбоксамид LVL-05-110	s), 4,86 (1 H, d, <i>J</i> 4,7), 3,84 (1 H, hept, <i>J</i> 6,7), 3,32-3,17 (2 H, m), 1,11 (3 H, d, <i>J</i> 6,2).	
F12	 <p>трет-бутил-(3R,4R)-3-(3-амино-6-(4-хлорфенил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамидо)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат</p>	Н. д.	510,2; 95
F13	 <p>5-амино-N-((3R,4S)-4-гидрокси тетрагидрофуран-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	Н. д.	449,1; 90

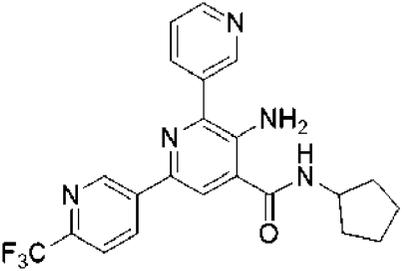
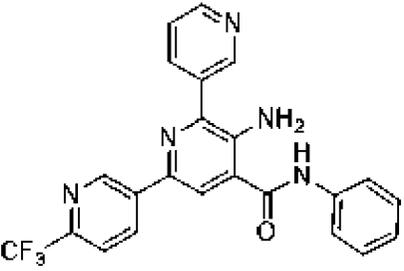
F14	 <p>5-амино-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	Н. д.	449,0; 95
F15	 <p>3-амино-6-(4-хлорфенил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	Н. д.	424,1; Н. д.
F16		Н. д.	444,0; Н. д.

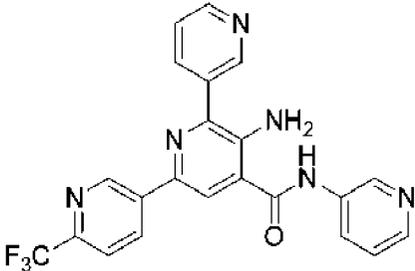
	(<i>S</i>)-3'-амино-6''-циклопропил- <i>N</i> -(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамид		
F17	 <p>(<i>R</i>)-3'-амино-6''-циклопропил-<i>N</i>-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамид</p>	Н. д.	444,0; Н. д.
F18	 <p>(<i>S</i>)-5-амино-6'-циклопропил-6-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-<i>N</i>-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	Н. д.	447,0; Н. д.

F19	 <p>(R)-5-амино-6'-циклопропил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	Н. д.	447,0; Н. д.
F20	 <p>(R)-5-амино-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид LVL-05-084</p>	(300 МГц, DMSO) 9,44 (1 H, s), 9,08 (1 H, t, <i>J</i> 6,1), 8,66 (1 H, d, <i>J</i> 7,1), 8,34 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 8,05 (1 H, s), 7,99 (1 H, d, <i>J</i> 8,2), 6,67-6,59 (2 H, m), 4,23 (1 H, s), 3,94 (3 H, s), 3,75-3,63 (1 H, m), 3,29 (1 H, s).	475,1; Н. д.
F21		Н. д.	475,1; Н. д.

	(S)-5-амино-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид		
F22	 <p>3'-амино-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамид</p>	Н. д.	446,10; Н. д.
F23	 <p>1-(3-амино-6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)-2-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)этан-1-он</p>	Н. д.	414,1; Н. д.
F24		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,72-3,65 (2H, m), 3,94 (2H, t, <i>J</i> =8,2 Гц), 4,28 (1H, s), 4,46 (1H, s), 5,34 (1H, d, <i>J</i> =4,0 Гц), 6,66 (2H, s), 7,55	446,1; Н. д.

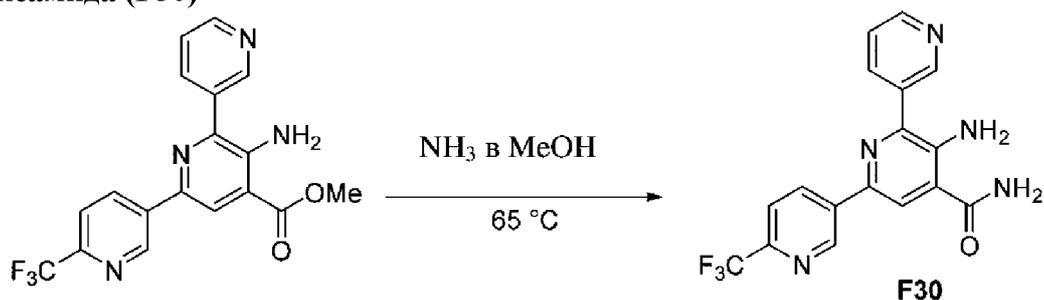
	3'-амино-N-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамид	(1H, d, $J=6,3$ Гц), 7,97 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,11 (1H, d, $J=7,8$ Гц), 8,30 (1H, s), 8,61 (3H, t, $J=13,4$ Гц), 8,89 (1H, s), 9,40 (1H, s).	
F25	 <p>5-амино-N-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ_{H} 3,72-3,65 (2H, m), 3,95-3,93 (5H, m), 4,27 (1H, s), 4,45 (1H, d, $J=8,2$ Гц), 5,32 (1H, d, $J=4,2$ Гц), 6,55 (2H, s), 7,97 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,04 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,52 (1H, d, $J=7,7$ Гц), 8,66 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 9,45 (1H, s).	449,1; Н. д.
F26	 <p>3-амино-6-(4-хлорфенил)-N-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)изоникотинамид</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ_{H} 3,72-3,64 (2H, m), 3,95-3,91 (5H, m), 4,26 (1H, d, $J=5,0$ Гц), 4,43 (1H, t, $J=7,1$ Гц), 5,30 (1H, d, $J=4,1$ Гц), 6,30 (2H, s), 7,49 (2H, d, $J=8,3$ Гц), 7,98 (2H, d, $J=13,2$ Гц), 8,11 (2H, d, $J=8,3$ Гц), 8,27 (1H, s), 8,52 (1H, d, $J=7,6$ Гц).	414,1; Н. д.

F27	 <p>3'-амино-N-циклопентил-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 1,61-1,53 (4H, m), 1,76-1,68 (2H, m), 1,98-1,88 (2H, m), 4,27-4,22 (1H, m), 6,66 (2H, t, <i>J</i> =2,3 Гц), 7,55-7,52 (1H, m), 7,96 (1H, dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Гц), 8,11 (1H, dd, <i>J</i> =7,5, 2,3 Гц), 8,17 (1H, s), 8,65-8,60 (3H, m), 8,89 (1H, t, <i>J</i> =2,2 Гц), 9,39 (1H, s).	428,1; Н. д.
F28	 <p>3'-амино-N-фенил-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 6,53 (2H, s), 7,17 (1H, d, <i>J</i> =7,6 Гц), 7,40 (2H, t, <i>J</i> =7,6 Гц), 7,56 (1H, s), 7,74 (2H, d, <i>J</i> =7,9 Гц), 7,97 (1H, d, <i>J</i> =8,3 Гц), 8,14 (1H, d, <i>J</i> =7,7 Гц), 8,37 (1H, s), 8,67 (2H, s), 8,92 (1H, s), 9,43 (1H, s), 10,54 (1H, s).	436,1; Н. д.

F29	 <p>3'-амино-N-(пиридин-3-ил)-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамид</p> <p>3'-амино-N-(пиридин-3-ил)-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамид</p>	Н. д.	437,1; Н. д.
-----	--	-------	-----------------

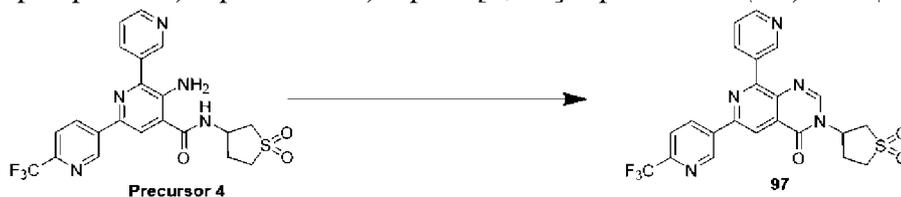
**Получение
карбоксамиды (F30)**

3'-амино-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-



[00152] К метил-3'-амино-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксилату (300 мг, 0,801 ммоль) во флаконе добавляли 7 М раствор аммиака в MeOH, герметично закрывали и нагревали до 65°C в течение ночи. Растворитель выпаривали и соединение **F30** получали в виде белого твердого вещества и применяли без дополнительной очистки (270 мг, 89%). MS (масса/заряд): 488,0 [M+H]⁺; чистота 95%

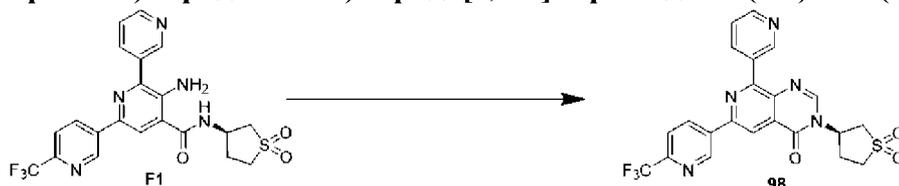
Стадия 4 - получение 3-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (106)



[00153] Триэтилортоформиат (10 мл) добавляли к 3'-амино-*N*-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамиду (**продукт предшествующей стадии реакции 4**, 0,3 г, 0,618 ммоль) в запаянной трубке. Уксусную кислоту (1 мл, 10% вес./вес.) добавляли при комнатной температуре и полученную смесь нагревали при 95°C в течение ночи. Смесь концентрировали с последующим добавлением нас. NaHCO₃ и твердое вещество собирали посредством вакуумной фильтрации, промывали водой и высушивали. Остаток очищали посредством хроматографии с нормальной фазой с получением указанного в заголовке соединения

3-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (**106**, 0,13 г, выход 43%). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц): δ_H 2,70-2,67 (2H, m), 3,37-3,30 (1H, m), 3,70-3,57 (2H, m), 5,42 (1H, t, *J*=8,3 Гц), 7,62 (1H, dd, *J*=7,9, 4,8 Гц), 8,07 (1H, d, *J*=8,3 Гц), 8,58 (1H, d, *J*=8,1 Гц), 8,64 (1H, s), 8,72 (1H, d, *J*=4,7 Гц), 8,80 (1H, s), 8,96 (1H, d, *J*=8,4 Гц), 9,37 (1H, s), 9,66 (1H, s); MS (масса/заряд): 488,0 [M+H]⁺; >98% чистота.

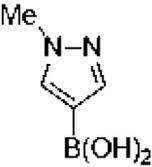
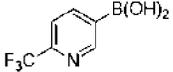
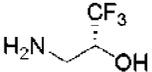
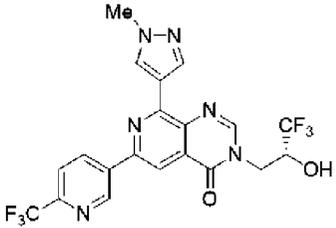
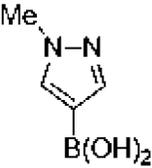
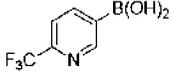
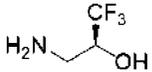
Получение (R)-3-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (107).

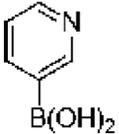
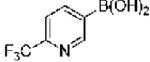
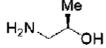
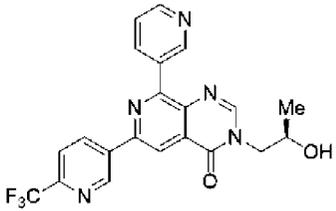
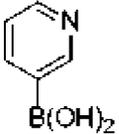
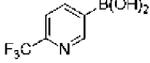
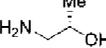
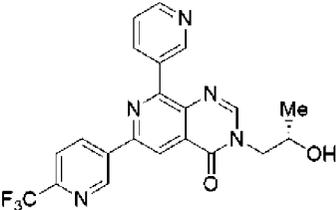


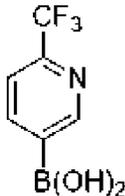
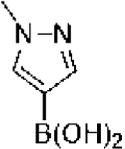
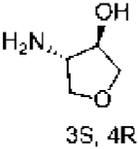
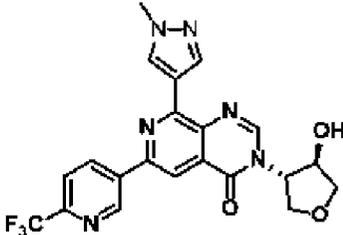
[00154] Диоксан (7 мл) и триэтилортоформиат (1,2 мл, 7,02 ммоль) добавляли к промежуточному соединению (*R*)-3'-амино-*N*-(1,1-диоксидотетрагидрофен-3-ил)-6''-(трифторметил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамиду (**F1**, 0,67 г, 1,4 ммоль) в колбе. Добавляли *n*-толуолсульфоновую кислоту (0,267 мг, 1,4 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали с последующим добавлением нас. NaHCO₃ и образующееся твердое вещество собирали посредством вакуумной фильтрации, промывали водой и высушивали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (*R*)-3-(1,1-диоксидотетрагидрофен-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (**98** 1,82 г, выход 69%). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ_H 3,25-3,18 (2H, m), 3,90-3,87 (1H, m), 4,25-4,12 (3H, m), 5,96 (1H, t, *J*=8,5 Гц), 8,16 (1H, d, *J*=6,7 Гц), 8,62 (1H, d, *J*=8,3 Гц), 9,11 (1H, d, *J*=8,0 Гц), 9,18 (1H, s), 9,27 (1H, s), 9,35 (1H, s), 9,50 (1H, s), 9,90 (1H, s), 10,20 (1H, s); MS (масса/заряд): 488,1 [M+H]⁺; 99% чистота

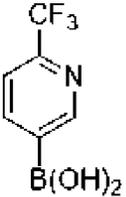
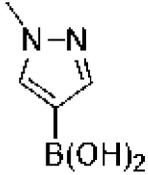
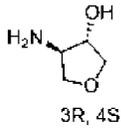
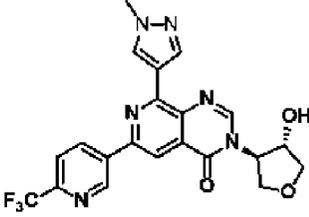
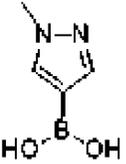
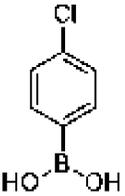
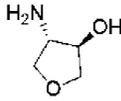
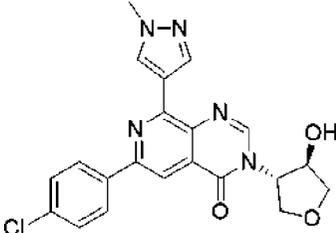
[00155] В таблице 11 перечислены соединения, полученные с помощью процедур, аналогичных описанным для **98**, с заменой реагентов 4, 5 и 6 указанными группами.

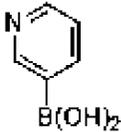
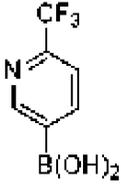
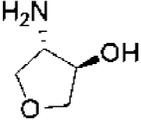
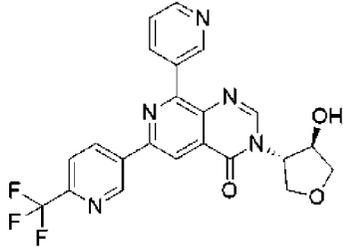
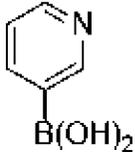
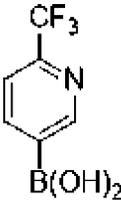
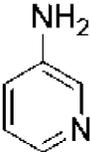
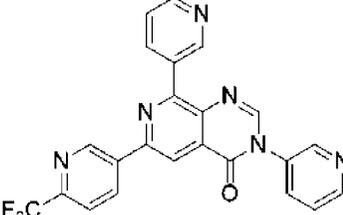
Таблица 11

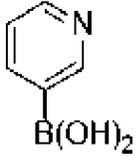
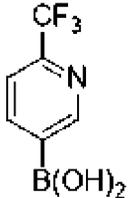
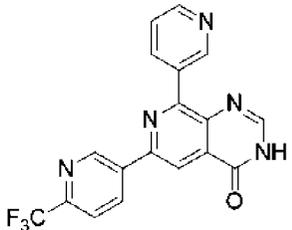
Номер соединения	Реагент 4 (стадия 1)	Реагент 5 (стадия 2)	Реагент 6 (стадия 3)	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
110				 <p data-bbox="1043 679 1451 991"><i>(R)</i>-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p data-bbox="1509 496 1816 919">(300 МГц, DMSO): δ_{H} 9,65 (1 H, s), 8,93 (1 H, d, <i>J</i> 7,9), 8,84 (1 H, s), 8,57-8,47 (3 H, m), 8,03 (1 H, d, <i>J</i> 8,1), 6,81 (1 H, bs), 4,46 (2 H, d, <i>J</i> 11,3), 4,09 (1 H, dd, <i>J</i> 13,2, 9,9), 3,97 (3 H, s).</p>	<p data-bbox="1917 663 2002 751">485,0; 98</p>
111				 <p data-bbox="1021 1264 1473 1415"><i>(S)</i>-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-</p>	<p data-bbox="1509 1031 1816 1398">(400 МГц, DMSO): δ_{H} 9,65 (1 H, d, <i>J</i> 2,0), 8,93 (1 H, dd, <i>J</i> 8,1, 1,9), 8,84 (1 H, s), 8,52 (3 H, dd, <i>J</i> 9,6, 8,9), 8,03 (1 H, d, <i>J</i> 8,3), 6,81 (1 H, d, <i>J</i> 6,6),</p>	<p data-bbox="1917 1166 2002 1254">485,1; 97,8</p>

				(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	4,48-4,40 (2 H, m), 4,09 (1 H, dd, <i>J</i> 14,2, 9,9), 3,97 (3 H, s).	
112				 <p>(<i>R</i>)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	(400 МГц, DMSO): δ_{H} 9,63 (1 H, s), 9,36 (1 H, s), 8,93 (1 H, d, <i>J</i> 8,1), 8,75 (1 H, s), 8,70 (1 H, d, <i>J</i> 3,9), 8,59-8,55 (1 H, m), 8,46 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, <i>J</i> 8,3), 7,60 (1 H, dd, <i>J</i> 7,8, 4,8), 5,06 (1 H, d, <i>J</i> 5,0), 4,16 (1 H, dd, <i>J</i> 13,2, 3,2), 4,06-3,96 (1 H, m), 3,77 (1 H, dd, <i>J</i> 13,3, 8,6).	428,1 99,2
113				 <p>(<i>R</i>)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-</p>	(400 МГц, DMSO): δ_{H} 9,64 (1 H, d, <i>J</i> 1,2), 9,36 (1 H, d, <i>J</i> 1,6), 8,94 (1 H, dd, <i>J</i> 8,2, 1,5), 8,76 (1 H, s), 8,71 (1 H, dd, <i>J</i> 4,8, 1,4), 8,57 (1 H, dt, <i>J</i> 7,9,	428,1 99,9

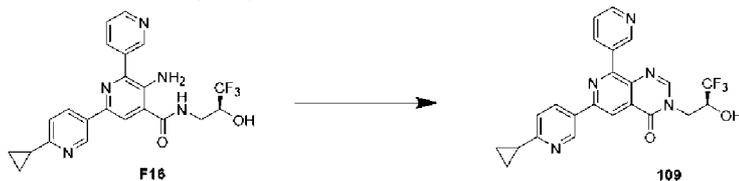
				гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	1,8), 8,47 (1 H, s), 8,06 (1 H, d, <i>J</i> 8,2), 7,60 (1 H, dd, <i>J</i> 7,9, 4,8), 5,06 (1 H, d, <i>J</i> 5,0), 4,16 (1 H, dd, <i>J</i> 13,2, 3,2), 4,06-3,96 (1 H, m), 3,78 (1 H, dd, <i>J</i> 13,2, 8,6).	
114					(DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 МГц): δ _H 3,67-3,62 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,18-4,14 (1H, m), 4,23-4,18 (1H, m), 4,59 (1H, bs), 5,01 (1H, bs), 5,72 (1H, d, <i>J</i> =4,3 Гц), 8,04 (1H, d, <i>J</i> =8,3 Гц), 8,42 (1H, s), 8,53 (2H, d, <i>J</i> =7,8 Гц), 8,87 (1H, d, <i>J</i> =0,9 Гц), 8,97-8,93 (1H, m), 9,67 (1H, s).	459,1; 98%

115				 <p>3-((3R,4S)-4- гидрокситетрагидрофуран-3-ил)- 8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6- (6-(трифторметил)пиридин-3- ил)пиридо[3,4-d]пиримидин- 4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 300 МГц): δ_{H} 3,65 (1H, dd, $J=9,7$, 3,3 Гц), 3,98 (3H, s), 4,19-4,13 (1H, m), 4,25-4,19 (1H, m), 4,58 (1H, m), 5,03-4,98 (1H, m), 5,72 (1H, d, $J=4,3$ Гц), 8,04 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,42 (1H, s), 8,54 (2H, d, $J=7,6$ Гц), 8,87 (1H, s), 8,97-8,93 (1H, m), 9,67 (1H, s).</p>	459,1; 98%
116					<p>¹H ЯМР (DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_{H} 3,62 (1H, dd, $J=9,6$, 3,2 Гц), 3,95 (3H, s), 4,21-4,09 (3H, m), 4,99-4,97 (1H, m), 5,69 (1H, d, $J=4,3$ Гц), 7,57 (2H, d, $J=8,4$ Гц), 8,31-8,28 (3H, m), 8,35 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,79 (1H, s).</p>	424,1;98

117					<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 300 МГц): δ_{H} 3,64 (1H, dd, $J=9,6$, 3,2 Гц), 4,09 (1H, dd, $J=10,1$, 4,1 Гц), 4,25- 4,15 (2H, m), 4,60 (1H, s), 5,01 (1H, s), 5,72 (1H, d, $J=4,3$ Гц), 7,60 (2H, dd, $J=8,6$, 5,1 Гц), 8,06 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,43 (1H, s), 8,58 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 8,76-8,69 (2H, m), 8,94 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 9,37 (1H, s), 9,64 (1H, s).</p>	456,1;>99
118				 <p>3,8-ди(пиридин-3-ил)-6-(6-((трифторметил)пиридин-3- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_{H} 7,69-7,60 (2H, m), 8,07 (2H, t, $J=9,1$ Гц), 8,59 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 8,66 (1H, s), 8,73 (2H, dd, $J=10,5$, 4,7 Гц), 8,82 (2H, s), 8,96 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 9,38 (1H, s), 9,66 (1H, s).</p>	447,1; >99%

119			NH ₃	 <p>8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиродо[3,4-d]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_{H} 7,57 (1H, t, $J=6,3$ Гц), 8,04 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,33 (1H, s), 8,54 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 8,71-8,66 (2H, m), 8,92 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 9,33 (1H, s), 9,62 (1H, s), 12,86 (1H, s).</p>	370,1; >99%
-----	---	---	-----------------	--	--	----------------

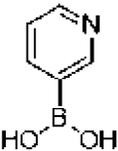
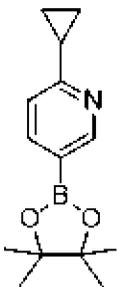
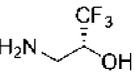
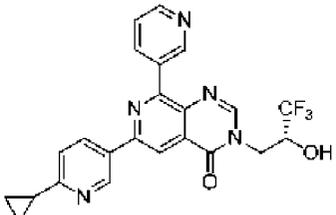
Получение (S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она в виде белого твердого вещества (120)



[00156] Триэтилортоформат (1,69 мл, 10,2 ммоль) и *n*-толуолсульфоновую кислоту (117 мг, 0,679 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-3'-амино-6''-циклопропил-*N*-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-[3,2':6',3''-терпиридин]-4'-карбоксамида (301 мг, 0,679 ммоль) в диоксане (3,4 мл). Через 1 ч. добавляли DMF (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили бикарбонатом натрия (pH >11). Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (*S*)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она в виде белого твердого вещества (**120**, 115 мг, 37%). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ 1,02 (4H, d, *J*=8,2 Гц), 2,23-2,17 (1H, m), 4,08 (1H, dd, *J*=14,1, 9,9 Гц), 4,45 (2H, d, *J*=12,5 Гц), 6,78 (1H, d, *J*=6,4 Гц), 7,47 (1H, d, *J*=8,2 Гц), 7,59 (1H, dd, *J*=7,9, 4,8 Гц), 8,49-8,47 (2H, m), 8,54 (2H, d, *J*=11,8 Гц), 8,70 (1H, d, *J*=4,8 Гц), 9,26 (1H, s), 9,32 (1H, s); MS (масса/заряд): 454,2 [M+H]⁺; >99% чистота.

[00157] В таблице 12 перечислены соединения, полученные с помощью процедур, аналогичных описанным для **120**, с заменой реагентов 4, 5 и 6 указанными группами.

Таблица 12

Номер соединения	Реагент 4 (стадия 1)	Реагент 5 (стадия 2)	Реагент 6 (стадия 3)	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
121				 <p>(<i>R</i>)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 1,02 (4H, d, <i>J</i>=8,1 Гц), 2,23-2,18 (1H, m), 4,11-4,05 (1H, m), 4,46-4,41 (2H, m), 6,79-6,77 (1H, m), 7,47 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 7,60 (1H, dd, <i>J</i>=7,9, 4,8 Гц), 8,51-8,48 (2H, m), 8,56-8,52 (2H, m), 8,70 (1H, dd, <i>J</i>=4,8, 1,6 Гц), 9,27 (1H, d, <i>J</i>=2,2 Гц), 9,33 (1H, d, <i>J</i>=2,2 Гц).</p>	454,1; 99

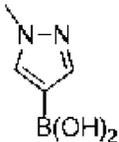
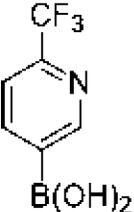
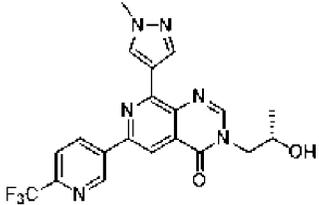
Получение (R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (108)

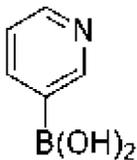
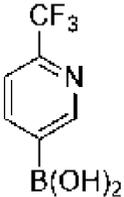
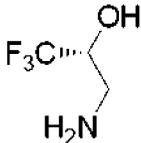
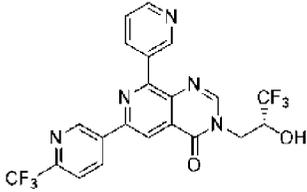


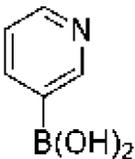
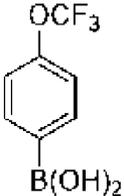
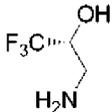
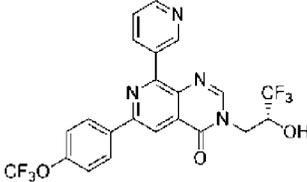
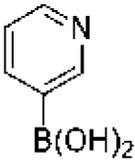
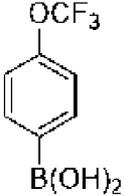
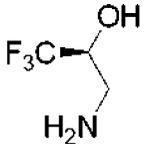
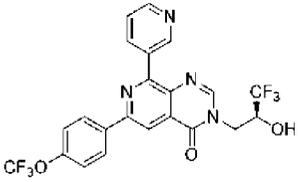
[00158] 108 получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии 2 синтеза **1** (синтез промежуточного соединения В1). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ_{H} 1,17 (3H, d, $J=6,2$ Гц), 3,76 (1H, dd, $J=13,3$, 8,6 Гц), 3,97 (3H, s), 4,16 (1H, dd, $J=13,3$, 3,2 Гц), 5,08 (1H, d, $J=5,0$ Гц), 8,03 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,46 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,93 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 9,65 (1H, s); MS (масса/заряд): 431,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; >99% чистота.

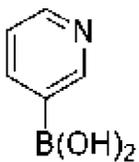
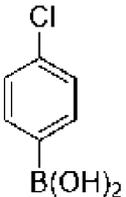
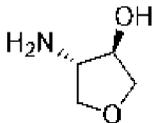
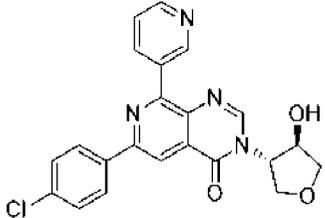
[00159] В таблице 13 перечислены соединения, полученные с помощью процедур, аналогичных описанным для **108**, с заменой реагентов 4, 5 и 6 указанными группами.

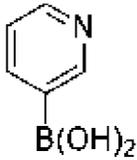
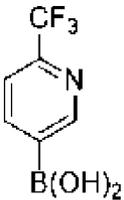
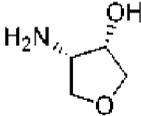
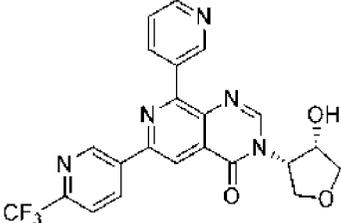
Таблица 13

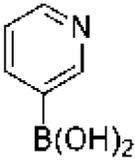
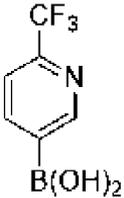
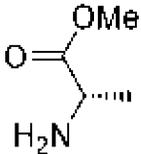
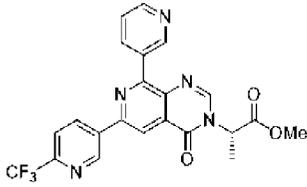
Номер соединения	Реагент 4 (стадия 1)	Реагент 5 (стадия 2)	Реагент 6 (стадия 3)	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/з аряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
109				 <p>(S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,15 (3H, d, <i>J</i>=6,2 Гц), 3,75 (1H, dd, <i>J</i>=13,3, 8,6 Гц), 3,96 (3H, s), 4,15 (1H, dd, <i>J</i>=13,2, 3,2 Гц), 5,06 (1H, d, <i>J</i>=5,0 Гц), 8,02 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,45 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,52 (1H, s),</p>	<p>431,1; >98</p>

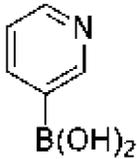
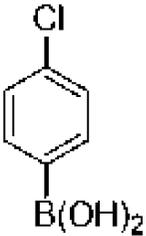
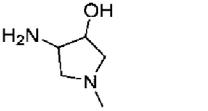
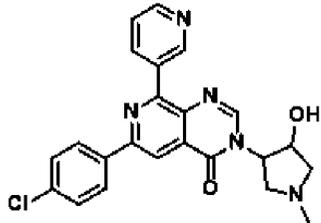
					8,85 (1H, s), 8,92 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 9,64 (1H, s).	
122					(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ_{H} 4,07-3,99 (1H, m), 4,48 (1H, br s), 4,65 (1H, d, $J=13,9$ Гц), 7,64 (1H, t, $J=6,5$ Гц), 8,00 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,42 (1H, s), 8,67 (2H, s), 8,74 (1H, d, $J=8,2$ Гц), 8,78 (1H, s), 8,88 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 9,43 (1H, s), 9,57 (1H, s).	481,9; 99%

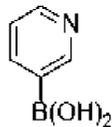
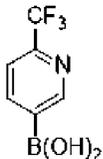
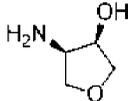
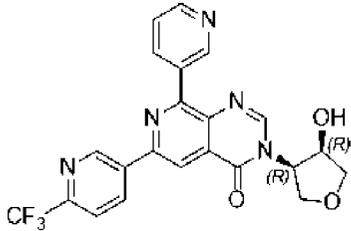
123				 <p>(<i>R</i>)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 300 МГц): δ_H 4,00 (1H, dd, J=13,7, 9,6 Гц), 4,46 (1H, t, J=8,3 Гц), 4,63 (1H, dd, J=13,8, 3,0 Гц), 7,46 (2H, d, J=8,4 Гц), 7,62 (1H, dd, J=8,1, 4,9 Гц), 8,36 (3H, dd, J=7,0, 1,9 Гц), 8,66-8,62 (2H, m), 8,72 (1H, dt, J=8,0, 2,0 Гц), 9,40 (1H, s).</p>	496,9; 99%
124					<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 3,94 (1H, dd, J=13,8, 9,7</p>	496,9; 99%

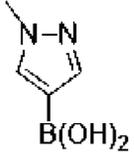
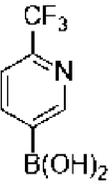
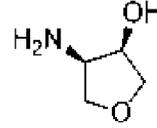
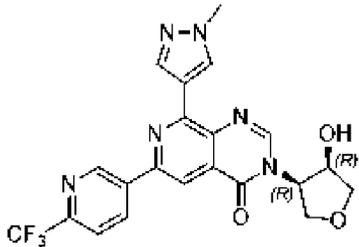
				<p>(<i>S</i>)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>Гц), 4,40 (1H, s), 4,57 (1H, dd, J=13,8, 2,9 Гц), 7,39 (2H, d, J=8,4 Гц), 7,55 (1H, dd, J=8,0, 4,9 Гц), 8,30 (3H, d, J=8,4 Гц), 8,56 (1H, s), 8,58 (1H, d, J=4,8 Гц), 8,66 (1H, d, J=8,1 Гц), 9,34 (1H, s).</p>	
125				 <p>6-(4-хлорфенил)-3-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-</p>	<p>(CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 3,77 (1H, dd, J=10,0, 3,1 Гц), 4,23 (1H, d, J=3,3 Гц), 4,29 (2H, dd, J=10,6, 5,9</p>	421,1; 99%

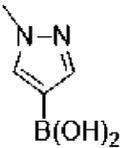
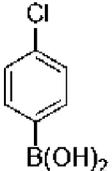
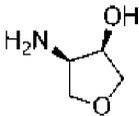
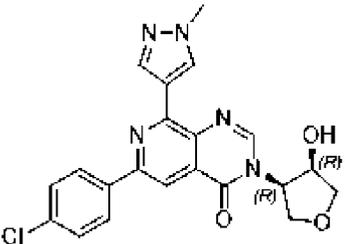
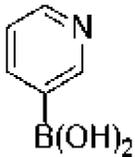
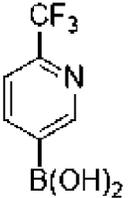
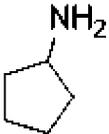
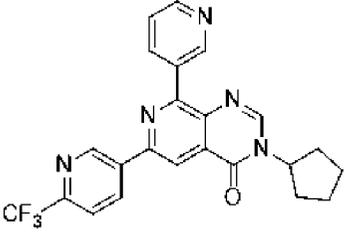
				<i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	Гц), 4,61 (1H, s), 5,07 (1H, s), 7,53 (2H, d, J=8,4 Гц), 7,60 (1H, t, J=6,4 Гц), 8,23 (2H, d, J=8,4 Гц), 8,32 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,70 (1H, d, J=8,0 Гц), 9,39 (1H, s).	
126					(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,78 (1H, d, J=9,8 Гц), 4,03-3,93 (2H, m), 4,20 (1H, dd, J=9,7, 5,9 Гц), 4,52 (1H, s), 5,42-5,37	456,1; 99%

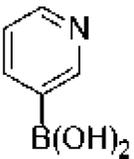
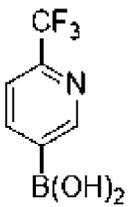
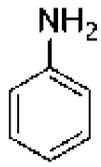
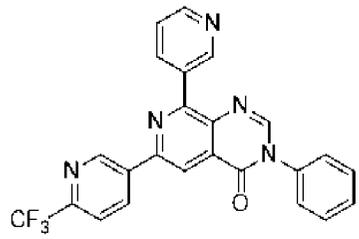
				ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	(1H, m), 5,49 (1H, d, J=4,4 Гц), 7,59 (1H, dd, J=7,9, 4,8 Гц), 8,06 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,40 (1H, s), 8,59 (1H, d, J=7,9 Гц), 8,70 (1H, dd, J=4,7, 1,7 Гц), 8,77 (1H, s), 8,94 (1H, d, J=8,3 Гц), 9,37 (1H, d, J=2,1 Гц), 9,64 (1H, s).	
127					(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,81 (3H, d, J=7,2 Гц), 3,78 (3H, s), 5,40 (1H, d,	455,9; 95%

				(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-3(4 <i>H</i>)-ил)пропаноат	J=7,4 Гц), 7,63 (1H, s), 7,98 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,49 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,75 (2H, s), 8,86 (1H, d, J=8,3 Гц), 9,43 (1H, s), 9,56 (1H, s).	
128			 цис-рацемический		(CHCl ₃ - <i>d</i> , 300 МГц): δ _H 1,86 (6H, bs), 3,07 (3H, s), 4,78 (1H, m), 7,49 (3H, m), 7,62-7,56 (1H, m), 8,14 (3H, m), 8,49 (1H, s), 8,73-8,69 (2H, m), 9,54 (1H, s).	434,1; 99%

129XX				 <p>3-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4- гидрокси тетрагидрофуран-3-ил)- 8-(пиридин-3-ил)-6-(6- (трифторметил)пиридин-3- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 3,78 (1H, d, J=9,8 Гц), 4,03-3,93 (2H, m), 4,20 (1H, t, J=7,7 Гц), 4,51 (1H, s), 5,38 (1H, t, J=6,8 Гц), 5,49 (1H, d, J=4,3 Гц), 7,59 (1H, t, J=6,3 Гц), 8,05 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,40 (1H, s), 8,58 (1H, d, J=8,0 Гц), 8,70 (1H, d, J=4,7 Гц), 8,77 (1H, s), 8,94 (1H, d,</p>	456,1; 99%
-------	---	---	---	--	--	---------------

					J=8,3 Гц), 9,36 (1H, s), 9,64 (1H, s).	
130				 3-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3-ил)- 8-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-6- (6-(трифторметил)пиридин-3- ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин- 4(3 <i>H</i>)-он	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,79 (1H, d, J=9,8 Гц), 4,02-3,95 (5H, m), 4,20 (1H, t, J=7,2 Гц), 4,52 (1H, s), 5,41 (1H, d, J=6,9 Гц), 5,51 (1H, s), 8,02 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,39 (1H, s), 8,51 (2H, d, J=10,9 Гц), 8,88 (1H, s), 8,93 (1H, d, J=8,2 Гц), 9,65 (1H, s).	459,1

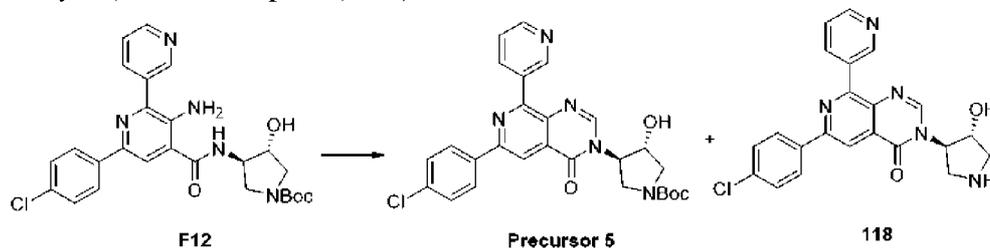
131				 <p>6-(4-хлорфенил)-3-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 3,78 (1<i>H</i>, d, J=9,7 Гц), 4,01-3,91 (5<i>H</i>, m), 4,19 (1<i>H</i>, t, J=7,4 Гц), 4,51 (1<i>H</i>, s), 5,40-5,37 (1<i>H</i>, m), 5,49 (1<i>H</i>, d, J=4,3 Гц), 7,57 (2<i>H</i>, d, J=8,3 Гц), 8,33-8,28 (4<i>H</i>, m), 8,48 (1<i>H</i>, s), 8,82 (1<i>H</i>, s).</p>	424,1
132				 <p>3-циклопентил-8-(пиридин-3-ил)-</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,67 (2<i>H</i>, s), 1,91 (4<i>H</i>, br s), 2,10 (2<i>H</i>, s), 5,01 (1<i>H</i>, d,</p>	438,1; 99%

				6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он	J=8,8 Гц), 7,58 (1H, t, J=6,2 Гц), 8,04 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,56 (1H, d, J=7,9 Гц), 8,63 (1H, s), 8,69 (1H, d, J=4,6 Гц), 8,74 (1H, s), 8,92 (1H, d, J=8,3 Гц), 9,35 (1H, s), 9,62 (1H, s).	
133					(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 7,59 (6H, s), 8,04 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,59-8,57 (2H, m), 8,70 (1H, s), 8,78 (1H,	446,1; 99%

				4(3H)-OH	s), 8,94 (1H, d, J=8,2 Гц), 9,38 (1H, s), 9,64 (1H, s).	
--	--	--	--	----------	--	--

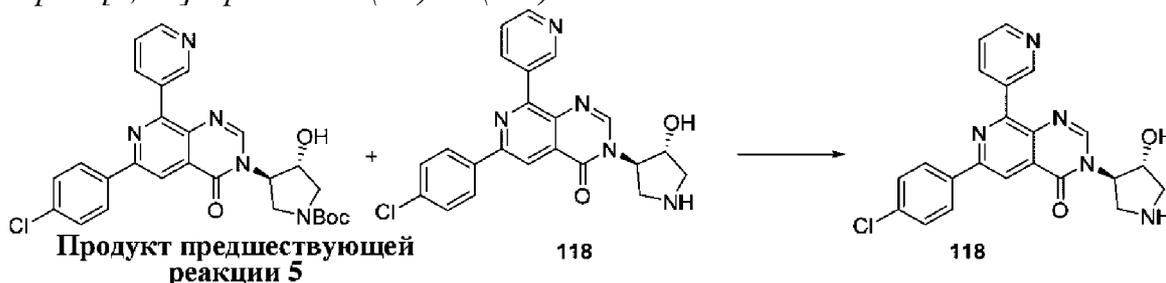
Получение К-0004422 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (134)

Стадия 1. Получение трет-бутил-(3R,4R)-3-(6-(4-хлорфенил)-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (продукт предшествующей стадии реакции 5)



[00160] Описанную выше стадию проводили в соответствии с процедурой, описанной для **108**, с получением смеси трет-бутил-(3R,4R)-3-(6-(4-хлорфенил)-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (продукт предшествующей стадии реакции **5**) и 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (**134**).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-3-((3R,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (134)



[00161] Смесь продукта предшествующей стадии реакции **5** и **134** (218 мг, 0,43 ммоль) растворяли в 3,0 мл 4 М HCl в диоксане и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли диэтиловый эфир (2,0 мл) и твердое вещество центрифугировали, декантировали, растирали с эфиром и высушивали. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (**134**, 120 мг, 0,29, выход 67%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ_{H} 2,70 (1H, dd, $J=11,5, 4,7$ Гц), 3,00 (1H, dd, $J=11,8, 5,3$ Гц), 3,23 (1H, dd, $J=11,6, 6,1$ Гц), 3,27 (1H, s), 3,34-3,31 (1H, m), 4,43-4,41 (1H, m), 4,83-4,80 (1H, m), 5,31 (1H, d, $J=4,6$ Гц), 7,60-7,55 (3H, m), 8,31 (2H, d, $J=8,4$ Гц), 8,54-8,51 (3H, m), 8,68 (1H, dd, $J=4,8, 1,7$ Гц), 9,32 (1H, d, $J=2,1$ Гц). MS (масса/заряд): 420,1 [M+H] $^+$; 99% чистота.

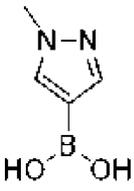
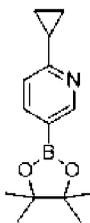
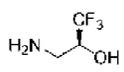
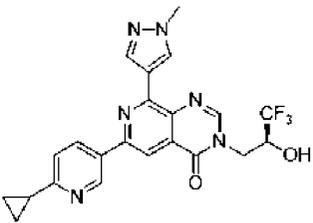
Получение (R)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (135)



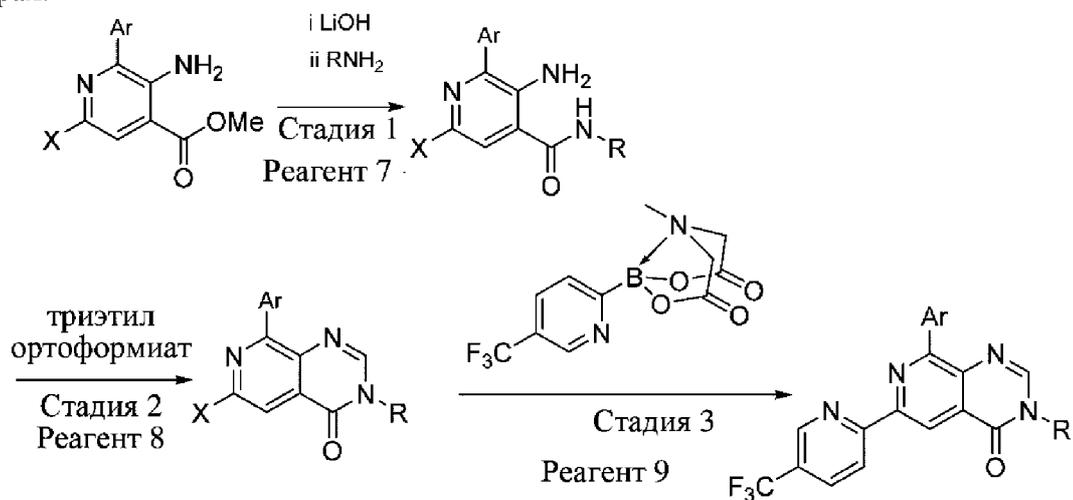
[00162] Триэтилортоформиат (1,74 мл, 10,5 ммоль) и 12,1 н. HCl (115 мкл, 1,39 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-5-амино-6'-циклопропил-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид (**F19**, 311 мг, 0,697 ммоль) в диоксане (3,5 мл). Через 1 ч. добавляли DMF (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили бикарбонатом натрия (pH >11). Добавляли воду и полученное экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (*R*)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (**135**, 152 мг, 48%). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ 1,03-1,00 (4H, m), 2,23-2,18 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,10-4,03 (1H, m), 4,49-4,40 (2H, m), 6,79 (1H, t, *J*=6,1 Гц), 7,46 (1H, dd, *J*=8,1, 4,9 Гц), 8,31-8,30 (1H, m), 8,50-8,47 (3H, m), 8,84-8,82 (1H, m), 9,29-9,28 (1H, m); MS (масса/заряд): 457,1 [M+H]⁺; >99% чистота.

[00163] В таблице 14 перечислены соединения, полученные с помощью процедур, аналогичных описанным для **139**, с заменой реагентов 4, 5 и 6 указанными группами.

Таблица 14

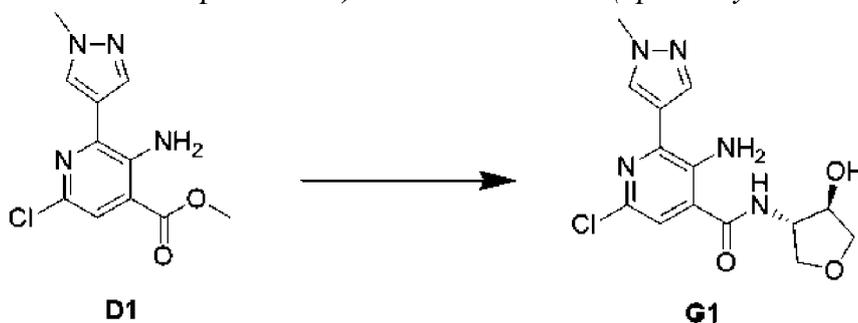
Номер соединения	Реагент 4 (стадия 1)	Реагент 5 (стадия 2)	Реагент 6 (стадия 3)	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
136				 <p>(S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 1,04-1,00 (4H, m), 2,22-2,17 (1H, m), 3,98-3,96 (3H, m), 4,10-4,04 (1H, m), 4,46-4,43 (2H, m), 6,79 (1H, d, <i>J</i> =6,4 Гц), 7,46 (1H, d, <i>J</i> =8,1 Гц), 8,31 (1H, s), 8,50 (3H, d, <i>J</i> =6,7 Гц), 8,83 (1H, s), 9,29 (1H, s).	457,1; >99

[00164] Соединения, охватываемые настоящим изобретением, могут быть получены с помощью процедуры, представленной на **схеме III** и описанной в приведенных ниже примерах.



Получение 3-((3*S*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (137).

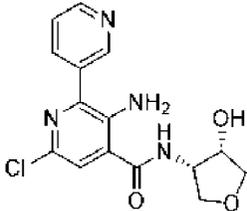
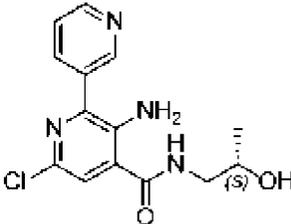
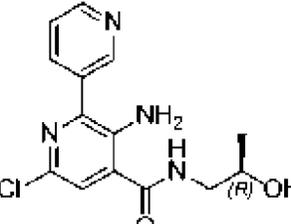
*Стадия 1. Получение 3-амино-6-хлор-N-((3*S*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)изоникотинамида (промежуточное соединение G1).*

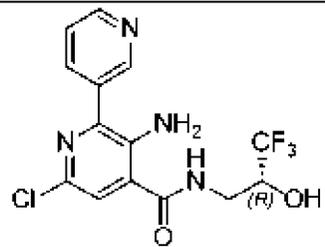
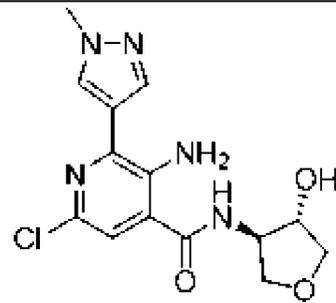
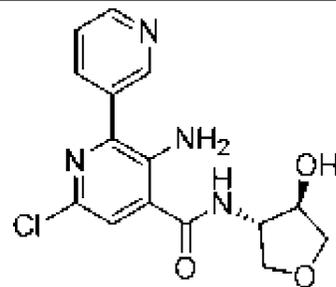


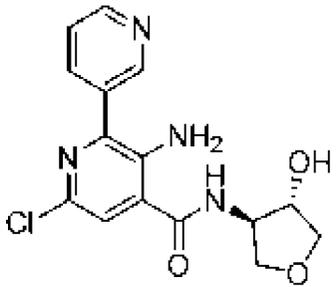
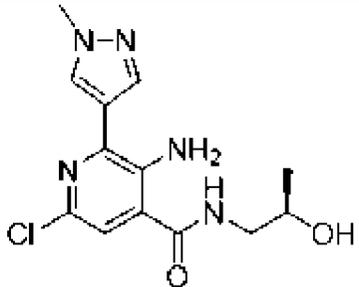
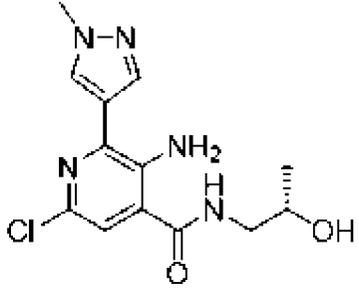
[00165] Промежуточное соединение **G1** получали в соответствии со стадией 3 для синтеза **114**. MS (масса/заряд): 338,0 [M+H]⁺.

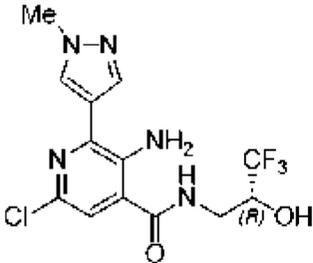
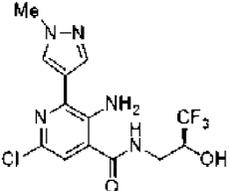
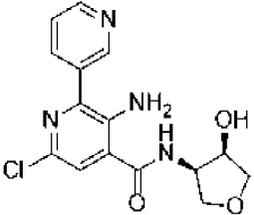
[00166] В **таблице 15** показаны промежуточные соединения, полученные в соответствии с показанной выше стадией.

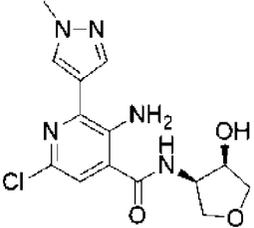
Таблица 15

Название промежуточного соединения	Структура и название	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
G2	 <p>3-амино-6-хлор-N-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	Н. д.	334,9
G3	 <p>(<i>S</i>)-3-амино-6-хлор-N-(2-гидроксипропил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	Н. д.	307,0
G4	 <p>(<i>R</i>)-3-амино-6-хлор-N-(2-гидроксипропил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	Н. д.	307,1

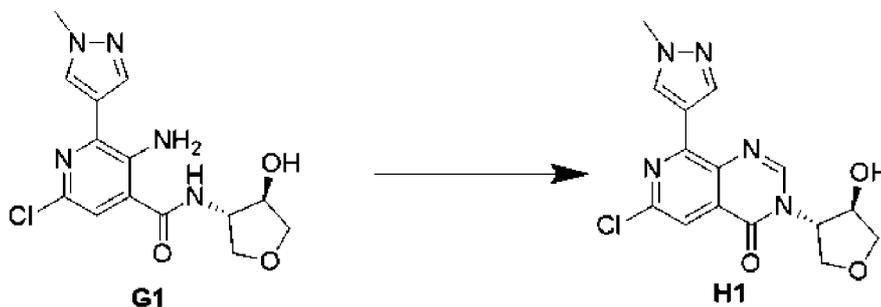
	<i>(R)</i> -3-амино-6-хлор- <i>N</i> -(2-гидроксипропил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид		
G5	 <p><i>(R)</i>-3-амино-6-хлор-<i>N</i>-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	Н. д.	360,9
G6	 <p>3-амино-6-хлор-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)изоникотинамид</p>	Н. д.	338,0; Н. д.
G7		Н. д.	335,0 Н. д.

	3-амино-6-хлор- <i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)- [2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид		
G8	 <p>3-амино-6-хлор-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)- [2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	Н. д.	335,0 Н. д.
G9	 <p>(<i>R</i>)-3-амино-6-хлор-<i>N</i>-(2-гидроксипропил)-2-(1-метил-1<i>H</i>- пиразол-4-ил)изоникотинамид</p>	Н. д.	310,1 Н. д.
G10		Н. д.	310,1 Н. д.

	(<i>S</i>)-3-амино-6-хлор- <i>N</i> -(2-гидроксипропил)-2-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)изоникотинамид		
G11	 <p>(<i>R</i>)-3-амино-6-хлор-2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-<i>N</i>-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)изоникотинамид</p>	(400 МГц, DMSO): δ_{H} 8,98 (1 H, t, J 5,5), 8,24 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 7,41 (1 H, s), 6,57 (1 H, d, J 6,5), 6,21 (2 H, s), 4,23-4,15 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,61-3,54 (1 H, m), 3,29 (1 H, dd, J 14,6, 6,8).	364,1; Н. д.
G12	 <p>(<i>S</i>)-3-amino-6-chloro-2-(1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl)-<i>N</i>-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)isonicotinamide</p> <p>(<i>S</i>)-3-амино-6-хлор-2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-<i>N</i>-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)изоникотинамид</p>	(400 МГц, DMSO): 8,98 (1 H, t, J 5,5), 8,24 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 7,41 (1 H, s), 6,57 (1 H, d, J 6,5), 6,21 (2 H, s), 4,23-4,15 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,61-3,54 (1 H, m), 3,29 (1 H, dd, J 14,6, 6,8).	364,1; Н. д.
G13	 <p>3-амино-6-хлор-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбоксамид</p>	(DMSO- d_6 , 400 МГц): δ_{H} 3,66-3,60 (2H, m), 3,93-3,86 (2H, m), 4,24 (1H, s), 4,36 (1H, t, J =7,3 Гц), 5,28 (1H, d, J =4,2 Гц), 6,23 (2H, s), 7,51 (1H, t, J =6,2 Гц), 7,64 (1H, s), 7,99 (1H, d, J =7,9	335,1; Н. д.

		Гц), 8,53 (1H, d, $J=7,5$ Гц), 8,62 (1H, d, $J=4,7$ Гц), 8,76 (1H, s).	
G14	 <p>3-амино-6-хлор-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)изоникотинамид</p>	Н. д.	338,0; Н. д.

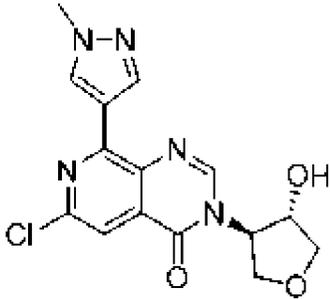
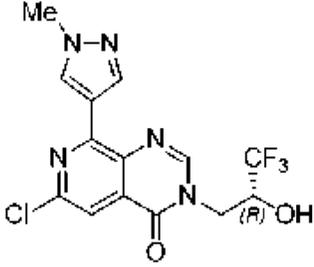
Стадия 2. Получение 6-хлор-3-((3*S*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-тиразол-4-ил)тиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (промежуточное соединение **H1**)

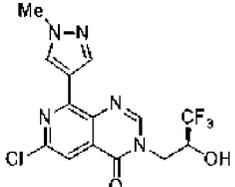
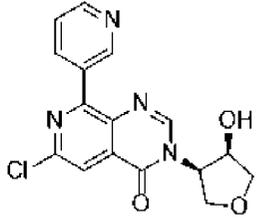
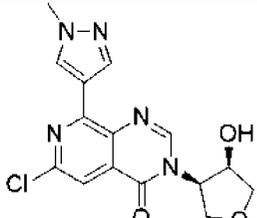


[00167] Промежуточное соединение **H1** синтезировали в соответствии с последней стадией для синтеза **98**. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц): δ_{H} 3,62-3,55 (1*H*, m), 3,92 (3*H*, s), 4,11-4,06 (2*H*, m), 4,16 (1*H*, dd, $J=10,0, 5,6$ Гц), 4,52 (1*H*, s), 4,92 (1*H*, s), 5,71 (1*H*, d, $J=4,1$ Гц), 7,79-7,76 (1*H*, m), 8,32 (1*H*, s), 8,33 (1*H*, s), 8,73 (1*H*, s); MS (масса/заряд): 348,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; >90% чистота.

[00168] Промежуточные соединения в **таблице 16** синтезировали в соответствии со стадией, описанной выше.

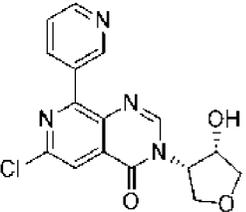
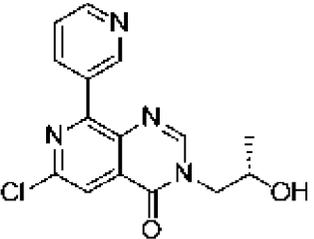
Таблица 16

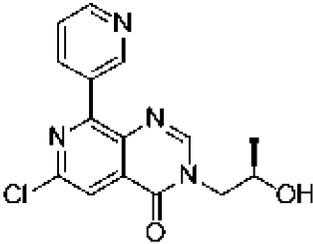
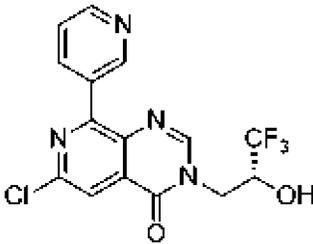
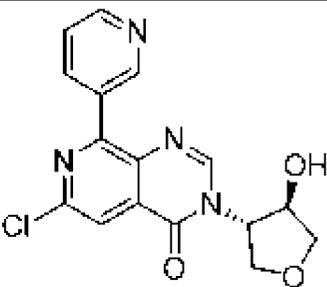
Название промежуточного соединения	Структура и название	¹ H ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
Н2	 <p>6-Хлор-3-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,60 (1H, dd, <i>J</i> =9,7, 3,2 Гц), 3,92 (3H, s), 4,11-4,06 (2H, m), 4,16 (1H, dd, <i>J</i> =10,1, 5,7 Гц), 4,52 (1H, s), 4,92 (1H, s), 5,72 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,72 (1H, s).	348,0; >90%
Н3	 <p>(<i>R</i>)-6-хлор-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	(400 МГц, DMSO) 8,74 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 6,77 (1 H, d, <i>J</i> 6,6), 4,44-4,35 (2 H, m), 4,06 (1 H, dd, <i>J</i> 13,9, 9,8), 3,95 (3 H, s).	374,9; Н. д.

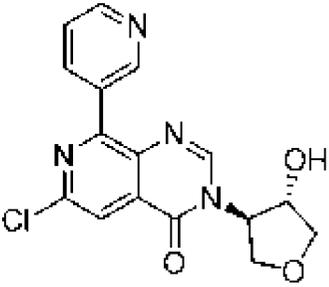
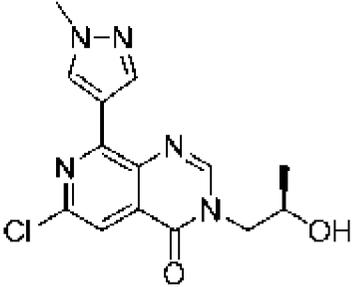
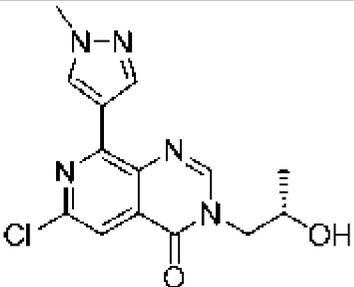
Н4	 <p>(S)-6-chloro-8-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one</p> <p>(S)-6-хлор-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(400 МГц, DMSO): 8,74 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 6,75 (1 H, d, J 6,6), 4,44-4,38 (1 H, m), 4,08 (2 H, q, J 5,2), 3,95 (3 H, s).</p>	374,0; Н. д.
Н5	 <p>6-хлор-3-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-d_6, 400 МГц): δ_H 3,75 (1H, d, $J=9,8$ Гц), 3,99-3,90 (2H, m), 4,15 (1H, t, $J=7,6$ Гц), 4,48 (1H, s), 5,33 (1H, d, $J=7,0$ Гц), 5,46 (1H, s), 7,56 (1H, t, $J=6,2$ Гц), 8,09 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J=7,9$ Гц), 8,68 (1H, s), 9,21 (1H, s).</p>	345,1; Н. д.
Н6	 <p>6-хлор-3-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-d_6, 400 МГц): δ_H 3,77 (1H, d, $J=9,8$ Гц), 3,97-3,92 (5H, m), 4,16 (1H, s), 4,49 (1H, s), 5,35 (1H, s), 5,47 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,32 (2H, s), 8,75 (1H, s).</p>	348,0; Н. д.

[00169] В таблице 17 показаны промежуточные соединения, которые синтезировали в соответствии с последней стадией для синтеза 108.

Таблица 17

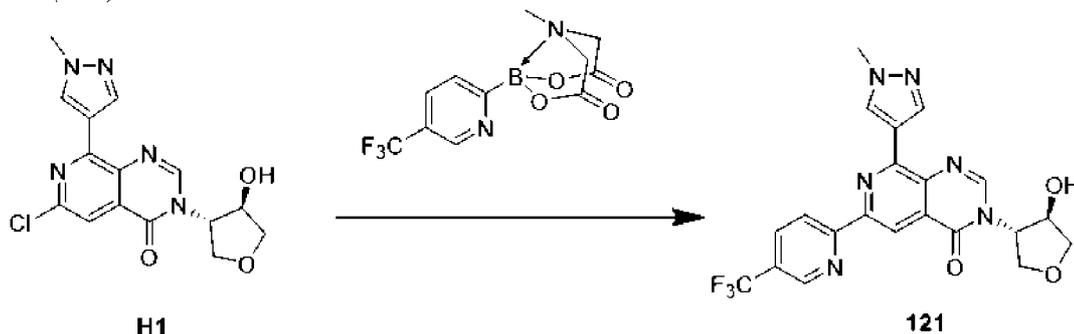
Название промежуточного соединения	Структура и название	¹ H ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
Способ С для 99 L1	 <p>6-хлор-3-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	Н. д.	344,9
Способ С для 99 L2	 <p>(<i>S</i>)-6-хлор-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	Н. д.	317,1

<p>Способ С для 99 L3</p>	 <p>(<i>R</i>)-6-хлор-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>Н. д.</p>	<p>317,1</p>
<p>Способ С для 99 L4</p>	 <p>(<i>R</i>)-6-хлор-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>Н. д.</p>	<p>370,9</p>
<p>Способ С L5</p>	 <p>6-хлор-3-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-</p>	<p>¹H ЯМР (DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 3,59 (1H, dd, <i>J</i>=9,6, 3,3 Гц), 4,18-4,01 (3H, m), 4,53 (1H, s), 4,93 (1H, s), 5,69 (1H, d, <i>J</i>=4,3 Гц), 7,56 (1H, dd, <i>J</i>=7,9, 4,9 Гц), 8,08 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,40 (1H, d, <i>J</i>=8,0 Гц), 8,68 (1H, d, <i>J</i>=4,8 Гц), 9,20 (1H, s).</p>	<p>345,0 >95%</p>

	4(3H)-он		
Способ С L6	 <p>6-хлор-3-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,59 (1H, dd, <i>J</i> =9,6, 3,3 Гц), 4,18-4,01 (3H, m), 4,53 (1H, s), 4,93 (1H, s), 5,69 (1H, d, <i>J</i> =4,4 Гц), 7,56 (1H, dd, <i>J</i> =7,9, 4,8 Гц), 8,08 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,40 (1H, d, <i>J</i> =8,0 Гц), 8,68 (1H, d, <i>J</i> =4,7 Гц), 9,20 (1H, s).	345,0 >95%
Способ С L7	 <p>(<i>R</i>)-6-хлор-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 1,12 (3H, d, <i>J</i> =6,2 Гц), 3,70 (1H, dd, <i>J</i> =13,2, 8,7 Гц), 3,93 (4H, s), 4,10 (1H, d, <i>J</i> =13,2 Гц), 5,04 (1H, d, <i>J</i> =5,0 Гц), 7,75 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,73 (1H, s).	320,0 >95
Способ С L8		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 1,12 (3H, d, <i>J</i> =6,2 Гц), 3,70 (1H, dd, <i>J</i> =13,2, 8,7 Гц), 3,93 (4H, s), 4,10 (1H, dd, <i>J</i> =13,2, 3,2 Гц), 5,04 (1H, d, <i>J</i> =5,0 Гц), 7,75 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,72 (1H, s).	320,1; >95

	(S)-6-хлор-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он		
--	---	--	--

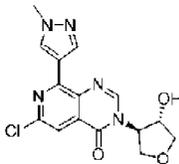
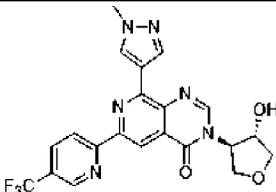
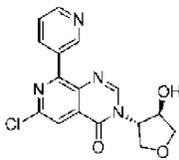
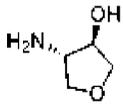
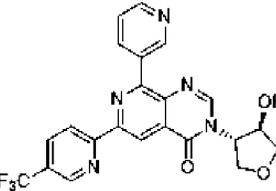
Стадия 3. Способ А. Получение 3-((3*S*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (137)

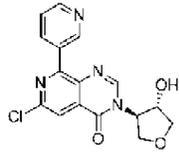
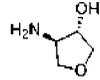
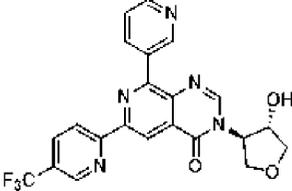
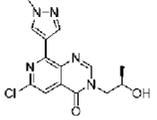
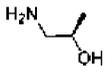
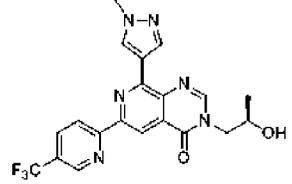


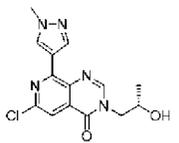
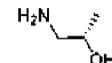
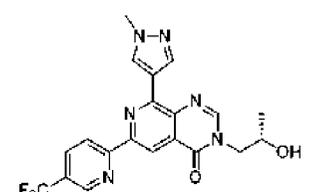
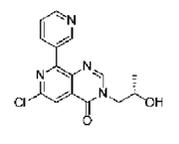
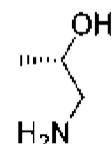
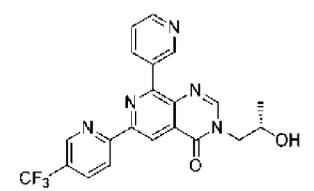
[00170] 6-Хлор-3-((3*S*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (**H1**, 200 мг, 0,575 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) [Xphos Pd G1], (22,24 мг, 0,029 ммоль) и сложный эфир MIDA 5-трифторметил-2-пиридилбороновой кислоты (260 мг, 0,863 ммоль) добавляли в атмосфере воздуха во флакон объемом 10 мл, нагреваемый в огне под давлением, оснащенный магнитной мешалкой. Флакон снова заполняли аргоном, затем добавляли 1-метил-2-пирролидон (NMP) (4 мл) с последующим добавлением диэтиламина (0,055 мл, 0,575 ммоль), K_3PO_4 (610 мг, 2,87 ммоль) и $Cu(OAc)_2$ (52,2 мг, 0,288 ммоль) и флакон герметично закрывали пробкой. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 18 часов. Флакон затем охлаждали. К реакционной смеси добавляли 8 мл 2 н. HCl и полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. затем добавляли 1 н. NaOH (12 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали, собирали и высушивали. Очистка осадка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле обеспечивала получение указанного в заголовке соединения 3-((3*S*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (**137**, 151 мг, выход 57%). 1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ_H 3,64 (1H, d, $J=9,3$ Гц), 3,98 (4H, s), 4,15 (3H, s), 4,20 (1H, d, $J=8,1$ Гц), 4,57 (2H, s), 5,01 (2H, s), 5,75 (2H, s), 8,39 (3H, d, $J=11,3$ Гц), 8,55 (1H, s), 8,87-8,81 (4H, m), 9,14 (1H, s); MS (масса/заряд): 459,1 $[M+H]^+$; >99% чистота.

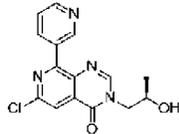
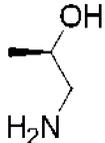
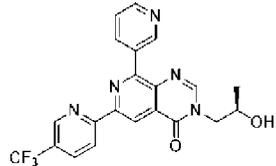
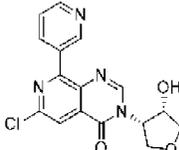
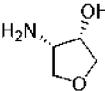
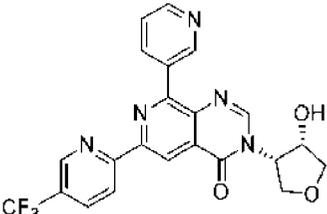
[00171] В таблице 18 перечислены соединения, полученные с помощью процедур, аналогичных описанным для **137**, с заменой реагентов 6 и 7 указанными группами.

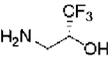
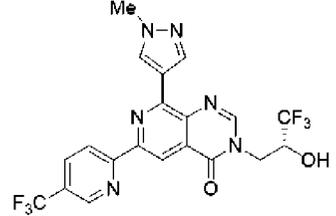
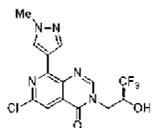
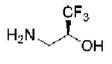
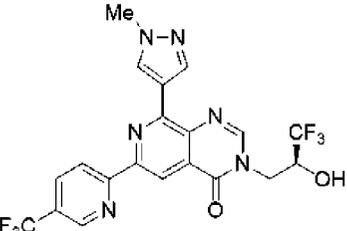
Таблица 18

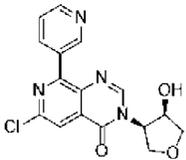
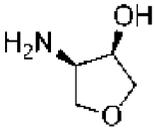
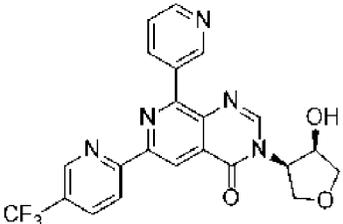
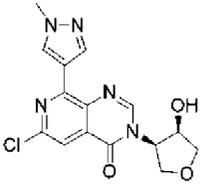
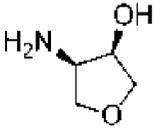
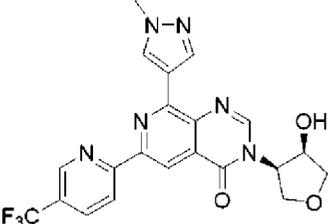
Номер соединения	Промежуточное соединение	Замена реагента 8	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS [масса/заряд] ⁺ ; Чистота (%)
138	 <p style="text-align: center;">H2</p>		 <p style="text-align: center;">3-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8- (1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(5- (трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,63 (1H, d, <i>J</i> =6,8 Гц), 3,98 (3H, s), 4,15 (2H, s), 4,23-4,19 (1H, m), 4,57 (1H, s), 5,01 (1H, s), 5,75 (1H, s), 8,40 (2H, s), 8,56 (1H, s), 8,85 (3H, dd, <i>J</i> =14,3, 8,1 Гц), 9,15 (1H, s).	459,1; >99
139	 <p style="text-align: center;">L5</p>		 <p style="text-align: center;">3-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8- (пиридин-3-ил)-6-(5- (трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,62 (1H, dd, <i>J</i> =9,6, 3,3 Гц), 4,21-4,06 (3H, m), 4,57 (1H, s), 5,00 (1H, s), 5,71 (1H, d, <i>J</i> =4,4 Гц), 7,60 (1H, dd, <i>J</i> =7,9, 4,8 Гц), 8,41-8,39 (2H, m), 8,57 (1H, d, <i>J</i> =8,0 Гц), 8,74-8,69 (2H, m), 9,06 Продукт	456,1; >98

			4(3 <i>H</i>)-он	предшествующей стадии реакции (1 <i>H</i> , s), 9,16 (1 <i>H</i> , s), 9,36 (1 <i>H</i> , s).	
140	 <p style="text-align: center;">L6</p>		 <p style="text-align: center;">3-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8- (пиридин-3-ил)-6-(5- (трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,61 (1 <i>H</i> , dd, <i>J</i> =9,6, 3,3 Гц), 4,21-4,06 (3 <i>H</i> , m), 4,57 (1 <i>H</i> , s), 5,00 (1 <i>H</i> , s), 5,71 (1 <i>H</i> , d, <i>J</i> =4,4 Гц), 7,59 (1 <i>H</i> , dd, <i>J</i> =7,9, 4,8 Гц), 8,40- 8,38 (2 <i>H</i> , m), 8,57 (1 <i>H</i> , d, <i>J</i> =8,0 Гц), 8,74-8,69 (2 <i>H</i> , m), 9,06 (1 <i>H</i> , s), 9,16 (1 <i>H</i> , s), 9,36 (1 <i>H</i> , s).	456,1; >99
141	 <p style="text-align: center;">L7</p>		 <p style="text-align: center;">(<i>R</i>)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1- метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(5- (трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 1,15 (3 <i>H</i> , d, <i>J</i> =6,2 Гц), 3,73 (1 <i>H</i> , dd, <i>J</i> =13,2, 8,7 Гц), 3,97 (3 <i>H</i> , s), 4,15 (1 <i>H</i> , d, <i>J</i> =13,2 Гц), 5,06 (1 <i>H</i> , d, <i>J</i> =5,0 Гц), 8,36 (1 <i>H</i> , d, <i>J</i> =8,4 Гц), 8,45 (1 <i>H</i> , s), 8,53 (1 <i>H</i> , s), 8,81 (1 <i>H</i> , d, <i>J</i> =8,9 Гц), 8,84 (2 <i>H</i> , d, <i>J</i> =4,9 Гц), 9,12 (1 <i>H</i> , s).	431,1 >99

142	 <p style="text-align: center;">L8</p>		 <p>(<i>S</i>)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 1,15 (3H, d, <i>J</i> =6,2 Гц), 3,73 (1H, dd, <i>J</i> =13,3, 8,7 Гц), 3,97 (3H, s), 4,15 (1H, d, <i>J</i> =13,2 Гц), 5,05 (1H, d, <i>J</i> =5,0 Гц), 8,36 (1H, d, <i>J</i> =8,4 Гц), 8,44 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,79 (1H, d, <i>J</i> =8,4 Гц), 8,83 (2H, d, <i>J</i> =6,2 Гц), 9,11 (1H, s).	431,1 >99
143	 <p style="text-align: center;">L2</p>		 <p>(<i>S</i>)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,29 (3H, d, <i>J</i> =6,3 Гц), 3,76 (1H, dd, <i>J</i> =13,6, 8,9 Гц), 4,14 (1H, d, <i>J</i> =7,5 Гц), 4,30 (1H, dd, <i>J</i> =13,6, 3,0 Гц), 7,60 (1H, dd, <i>J</i> =8,0, 5,0 Гц), 8,25 (1H, d, <i>J</i> =8,5 Гц), 8,35 (1H, s), 8,63 (1H, d, <i>J</i> =4,8 Гц), 8,73 (2H, dd, <i>J</i> =8,1, 4,3 Гц), 9,01 (1H, s), 9,17 (1H, s), 9,41 (1H, s).	428,1; 98%

144	 <p style="text-align: center;">L3</p>		 <p style="text-align: center;">(R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,29 (3H, d, J=6,3 Гц), 3,74 (1H, dd, J=13,6, 8,9 Гц), 4,14 (1H, t, J=7,3 Гц), 4,28 (1H, dd, J=13,6, 3,0 Гц), 7,64 (1H, dd, J=8,0, 5,0 Гц), 8,22 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,33 (1H, s), 8,69-8,64 (2H, m), 8,78 (1H, d, J=8,0 Гц), 8,98 (1H, s), 9,11 (1H, s), 9,43 (1H, s).	428,1; 99%
145	 <p style="text-align: center;">L1</p>		 <p style="text-align: center;">3-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-гидроxitетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,78 (1H, d, J=9,8 Гц), 4,02-3,92 (2H, m), 4,19 (1H, dd, J=9,8, 5,9 Гц), 4,52 (1H, s), 5,40 (1H, d, J=6,8 Гц), 5,47 (1H, d, J=4,3 Гц), 7,60 (1H, dd, J=7,9, 4,9 Гц), 8,41-8,39 (2H, m), 8,59 (1H, d, J=8,0 Гц), 8,75-8,69 (2H, m), 9,07 (1H, s), 9,16 (1H, s), 9,37 (1H, s).	456,1; 97%

146	 <p style="text-align: center;">H3</p>		 <p style="text-align: center;">(S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-((трифторметил)пиридин-3- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,12 (1 H, s), 8,81 (3 H, t, <i>J</i> 9,7), 8,53 (2 H, d, <i>J</i> 6,3), 8,37 (1 H, dd, <i>J</i> 8,4, 1,8), 6,78 (1 H, d, <i>J</i> 6,4), 4,50-4,39 (2 H, m), 4,07 (1 H, dd, <i>J</i> 14,2, 9,9), 3,98 (3 H, s).	485,1 99,1
147	 <p style="text-align: center;">H4</p> <p style="text-align: center;"><small>(S)-6-chloro-8-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3,3,3- 2-гидроксипропил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</small></p>		 <p style="text-align: center;">(S)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-3- (3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)- 6-(5-(трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,13 (1 H, s), 8,82 (3 H, t, <i>J</i> 9,5), 8,53 (2 H, d, <i>J</i> 6,0), 8,37 (1 H, dd, <i>J</i> 8,3, 1,8), 6,80 (1 H, d, <i>J</i> 6,0), 4,50-4,40 (2 H, m), 4,07 (1 H, dd, <i>J</i> 14,0, 10,0), 3,98 (3 H, s).	485,1 97,6

148	 <p style="text-align: center;">H5</p>		 <p style="text-align: center;">3-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8- (пиридин-3-ил)-6-(5- (трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 3,77 (1H, d, <i>J</i>=9,8 Гц), 4,02- 3,92 (2H, m), 4,19 (1H, dd, <i>J</i>=9,7, 5,9 Гц), 4,51 (1H, t, <i>J</i>=5,6 Гц), 5,40 (1H, q, <i>J</i>=6,6 Гц), 5,48 (1H, d, <i>J</i>=4,3 Гц), 7,60 (1H, dd, <i>J</i>=7,9, 4,8 Гц), 8,40 (2H, s), 8,59 (1H, d, <i>J</i>=8,0 Гц), 8,75-8,69 (2H, m), 9,07 (1H, s), 9,16 (1H, s), 9,37 (1H, s).</p>	456,1; 99%
149	 <p style="text-align: center;">H6</p>		 <p style="text-align: center;">3-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8- (1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(5- (трифторметил)пиридин-2- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин- 4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 3,79 (1H, d, <i>J</i>=9,8 Гц), 4,01- 3,90 (6H, m), 4,20 (1H, dd, <i>J</i>=9,9, 5,5 Гц), 4,52 (2H, s), 5,41 (1H, q, <i>J</i>=6,5 Гц), 5,50 (1H, s), 8,36 (1H, d, <i>J</i>=8,6 Гц), 8,40 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,81 (1H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 8,86 (2H, d, <i>J</i>=15,4 Гц), 9,12 (1H, s).</p>	459,1; >99%

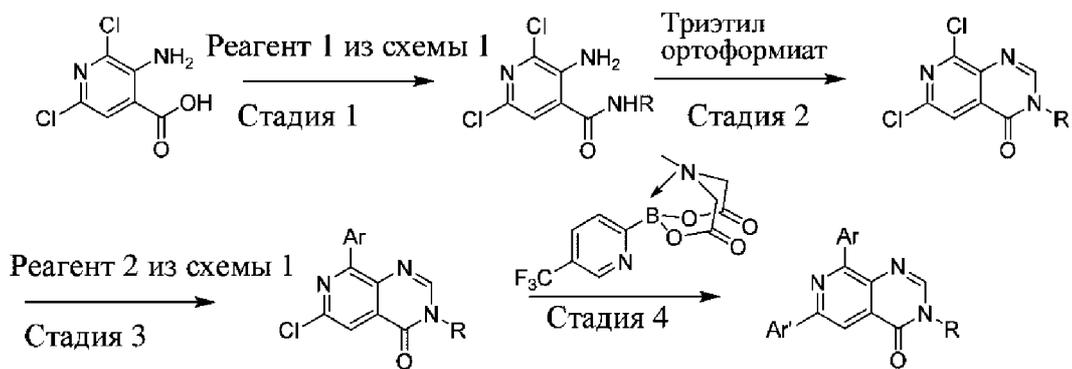
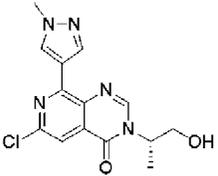
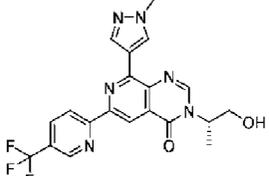
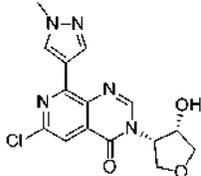
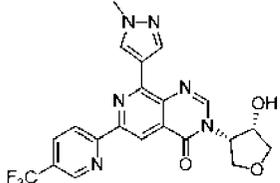


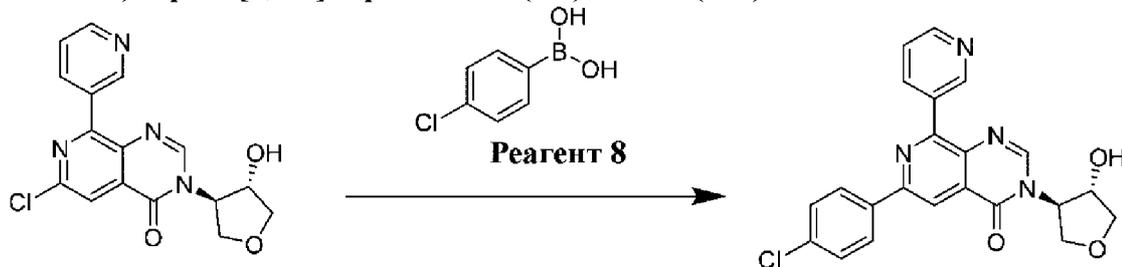
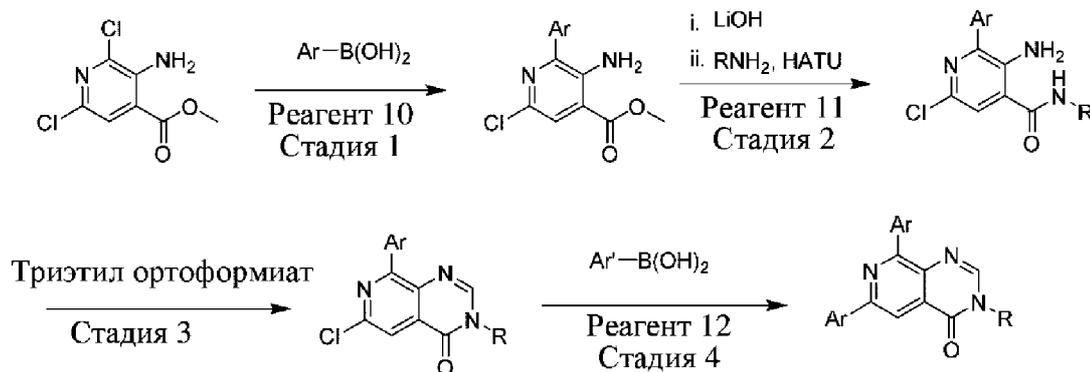
Схема IV

[00172] В таблице 19 перечислены соединения, которые синтезировали в соответствии с процедурой, применяемой для последней стадии для синтеза 137.

Таблица 19

Номер соединения	Промежуточное соединение	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS [масса/заряд] ⁺ ; Чистота (%)
150	 <p style="text-align: center;">C10</p>	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 1,43 (3H, d, <i>J</i> =7,0 Гц), 3,69-3,64 (1H, m), 3,81-3,76 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,91-4,86 (1H, m), 5,10 (1H, t, <i>J</i> =5,5 Гц), 8,37 (1H, dd, <i>J</i> =8,5, 2,3 Гц), 8,55 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,82 (1H, d, <i>J</i> =8,4 Гц), 8,84 (2H, d, <i>J</i> =2,9 Гц), 9,13 (1H, s).	431,2;98
151	 <p style="text-align: center;">C33</p>	 <p>3-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокси тетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3H)-он</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,80 (1H, d, <i>J</i> =9,8 Гц), 4,03-3,93 (5H, m), 4,21 (1H, dd, <i>J</i> =10,0, 5,5 Гц), 4,56-4,52 (1H, m), 5,43 (1H, q, <i>J</i> =6,5 Гц), 5,50 (1H, d, <i>J</i> =4,3 Гц), 8,38 (1H, d, <i>J</i> =8,6 Гц), 8,42 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,83 (1H, d, <i>J</i> =8,4 Гц), 8,87 (1H, s), 8,90 (1H, s), 9,14 (1H, s)	459,1; 98

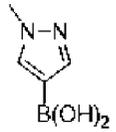
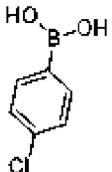
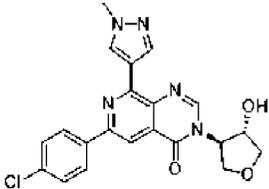
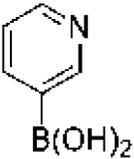
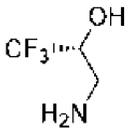
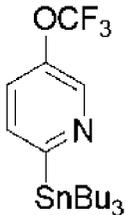
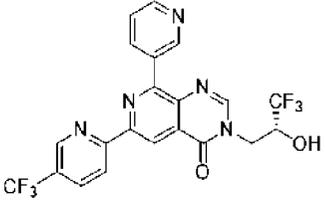
[00173] Соединения, охватываемые настоящим изобретением, могут быть получены с помощью процедуры, представленной на **схеме V** и описанной в приведенных ниже примерах.



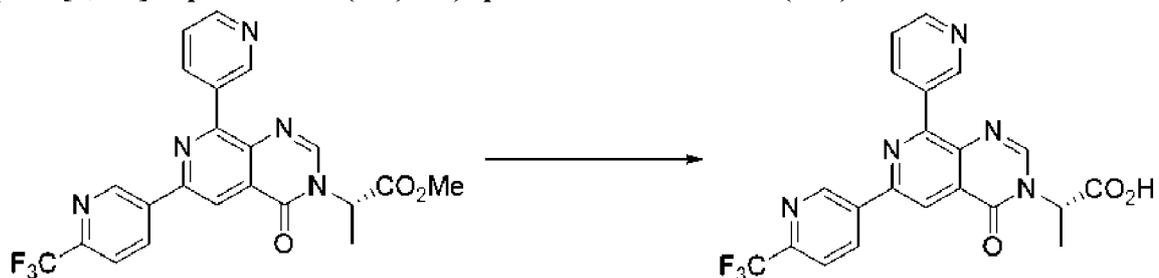
[00174] **152** синтезировали в соответствии со стадией 4 для синтеза **1**. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 3,63 (1H, dd, $J=9,6, 3,3$ Гц), 4,07 (1H, dd, $J=10,0, 4,0$ Гц), 4,22-4,13 (2H, m), 4,58 (1H, s), 5,00 (1H, s), 5,70 (1H, d, $J=4,4$ Гц), 7,60 (3H, m), 8,32 (2H, d, $J=8,4$ Гц), 8,37 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,70 (1H, s), 9,34 (1H, s); MS (масса/заряд): 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; >98% чистота.

[00175] В **таблице 20** перечислены соединения, полученные с помощью процедуры, аналогичной описанной для **152**, с заменой реагентов 6, 7 и 8 указанными группами.

Таблица 20

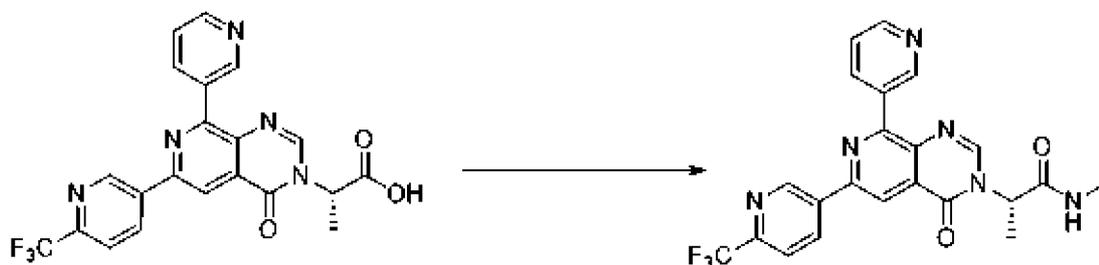
Номер соединения	Реагент 6 Замена	Замена реагента 7	Реагент 8 Замена	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS [масса/заряд] ⁺ ; Чистота (%)
153				 <p>6-(4-хлорфенил)-3-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 3,65 (1H, dd, <i>J</i> =9,6, 3,3 Гц), 3,98 (3H, s), 4,24-4,12 (3H, m), 5,72 (1H, d, <i>J</i> =4,3 Гц), 7,60 (2H, d, <i>J</i> =8,3 Гц), 8,33 (2H, d, <i>J</i> =2,9 Гц), 8,37 (2H, d, <i>J</i> =11,7 Гц), 8,51 (1H, s), 8,83 (1H, s).	424,1; >99
154				 <p>(<i>R</i>)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	(CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 3,99 (1H, dd, <i>J</i> =13,7, 9,7 Гц), 4,46 (1H, s), 4,62 (1H, d, <i>J</i> =14,0 Гц), 7,62 (1H, dd, <i>J</i> =8,0, 5,0 Гц), 8,26 (1H, d, <i>J</i> =8,5 Гц), 8,39 (1H, s), 8,65 (1H, d, <i>J</i> =4,9 Гц), 8,73 (2H, d, <i>J</i> =8,3 Гц), 9,01 (1H, s), 9,14 (1H, s), 9,41 (1H, s).	481,9; 97

Получение (S)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропановой кислоты (155)



[00176] Метил-(S)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропаноат (**127**, 70 мг, 0,15 ммоль) растворяли в 0,5 THF и в него добавляли по каплям 0,5 мл 1 М LiOH. Поддерживали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре. После завершения раствор подкисляли с помощью Amberlite-IR120[H], фильтровали, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения (S)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропановой кислоты (**155**, 32 мг, 0,073 ммоль, выход 47%). ¹H-ЯМР (CH₃OH-*d*₄, 400 МГц): δ_H 1,76 (3H, d, J=7,5 Гц), 5,42 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,62 (1H, dd, J=8,0, 5,0 Гц), 7,98 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,46 (1H, s), 8,64 (1H, d, J=4,8 Гц), 8,77-8,75 (2H, m), 8,86 (1H, d, J=8,3 Гц), 9,43 (1H, s), 9,56 (1H, s). MS (масса/заряд): 442,1 [M+H]. Чистота: 99%.

Получение (S)-N-метил-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропанамида (156)

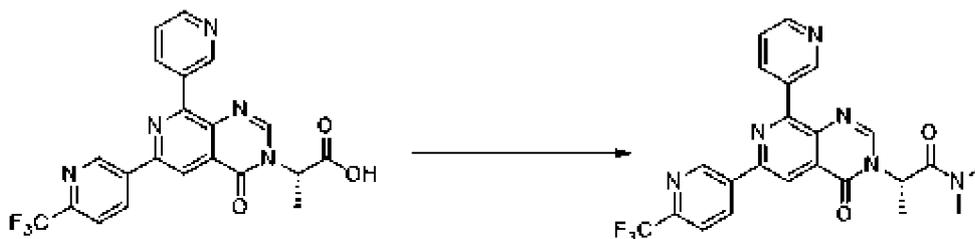


155

[00177] (S)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропановую кислоту (**155**, 150 мг, 0,34 ммоль) и гидрохлорид метиламина (35 мг, 0,51 ммоль) растворяли в 1,1 мл безводного NMP. Добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,18 мл, 1,02 ммоль). Раствор охлаждали с помощью бани с ледяной водой и добавляли HATU (155 мг, 0,408 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и продолжали перемешивание при комнатной температуре. После завершения реакцию гасили водой и разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью нас. NaHCO₃ соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с нормальной фазой с получением указанного в

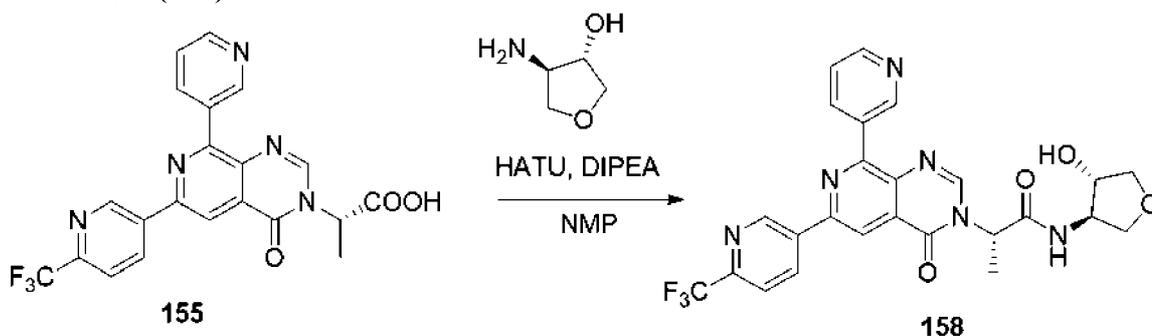
заголовке соединения (*S*)-*N*-метил-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-3(4*H*)-ил)пропанамида (**156**, 94 мг, 0,21 ммоль, выход 61%). ¹H-ЯМР(CH₃OH-*d*₄, 400 МГц): δ_H 1,78 (3H, d, J=7,3 Гц), 2,79 (3H, s), 5,48 (1H, d, J=7,3 Гц), 7,62 (1H, dd, J=7,9, 5,0 Гц), 7,97 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,52 (1H, s), 8,65 (1H, d, J=4,8 Гц), 8,74-8,73 (2H, m), 8,85 (1H, d, J=8,4 Гц), 9,43 (1H, s), 9,55 (1H, s). MS (масса/заряд): 455,1 [M+H]. Чистота: 99%.

Получение (*S*)-*N*, *N*-диметил-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-3(4*H*)-ил)пропенамида (**157**)



[00178] **157** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для **156**. ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ_H 1,66 (3H, d, J=7,3 Гц), 2,87 (3H, s), 3,19 (3H, s), 5,88 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,59 (1H, dd, J=7,9, 4,7 Гц), 8,06 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,59-8,57 (1H, m), 8,64 (1H, s), 8,70-8,69 (1H, m), 8,74 (1H, s), 8,92 (1H, d, J=8,4 Гц), 9,37 (1H, s), 9,62 (1H, s). MS (масса/заряд): 469,1 [M+H]. Чистота: 99%.

Получение (*S*)-*N*-((3*R*,4*S*)-4-гидрокси тетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-3(4*H*)-ил)пропенамида (**158**)

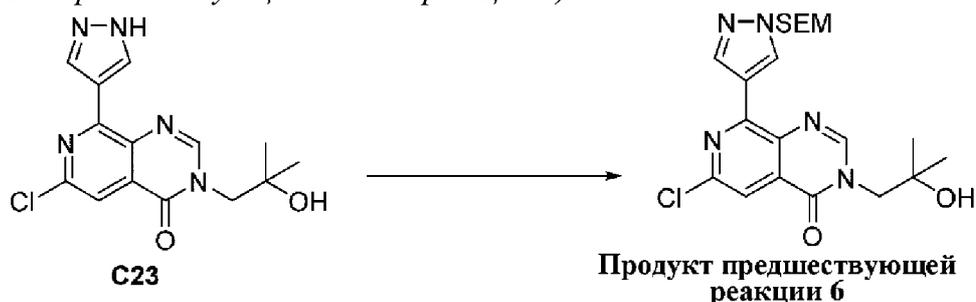


[00179] **158** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для **138**. ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ 1,68 (3H, d, J=7,3 Гц), 3,53 (2H, dd, J=17,9, 9,2 Гц), 3,83 (1H, dd, J=9,3, 4,4 Гц), 3,91 (1H, t, J=7,3 Гц), 3,99 (1H, t, J=5,6 Гц), 4,06 (1H, s), 5,29 (1H, d, J=3,9 Гц), 5,46-5,40 (1H, m), 7,61 (1H, dd, J=7,9, 4,9 Гц), 8,07 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,58 (2H, t, J=7,8 Гц), 8,64 (1H, s), 8,72 (1H, d, J=4,8 Гц), 8,76 (1H, s), 8,95 (1H, d, J=8,4 Гц), 9,38 (1H, s), 9,65 (1H, s). MS (масса/заряд): 527,1 [M+H]. Чистота: >99%

Получение 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (**159**)

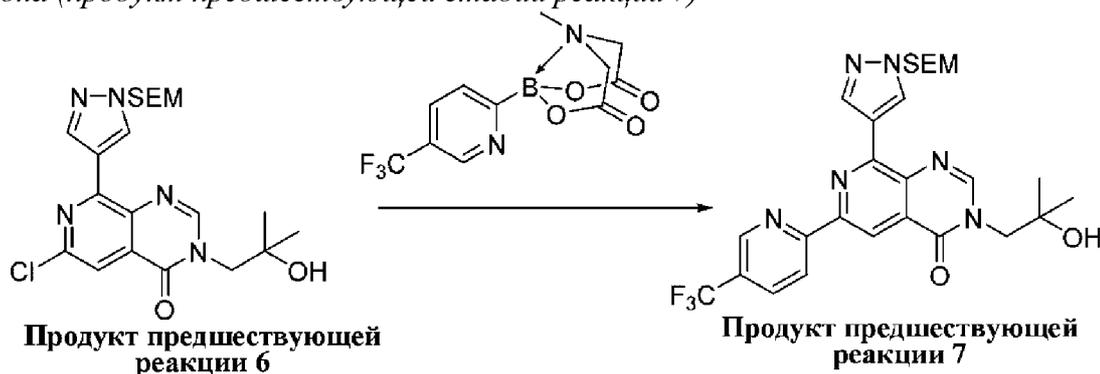
*Стадия 1. Получение 6-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она*

(продукта предшествующей стадии реакции 6)



[00180] 6-Хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (**C23**, 140 мг, 0,44 ммоль) суспендировали в безводном THF (4,4 мл) и смесь охлаждали с помощью водяной бани со льдом. Добавляли NaH (60% дисперсия в масле, 26 мг, 1,10 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 минут перед добавлением SEMCl (0,19 мл, 1,10 ммоль). После завершения реакцию гасили насыщенным водным NH₄Cl (25 мл) и водой (10 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии с нормальной фазой с получением указанного в заголовке соединения 6-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (**6**, 170 мг, 0,38 ммоль, выход 86%). ¹H-ЯМР (CHCl₃-*d*, 400 МГц): δ_H -0,02 (9H, s), 0,94 (2H, t, J=8,2 Гц), 1,21 (1H, d, J=6,1 Гц), 1,33 (6H, s), 3,63 (2H, t, J=8,3 Гц), 4,10 (2H, s), 5,50 (2H, s), 7,92 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,79 (1H, s). MS (масса/заряд): 450,2 [M+H]⁺.

*Стадия 2. Получение 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6-(5-(трифторметил)тиридин-2-ил)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (продукт предшествующей стадии реакции 7)*



[00181] Продукт предшествующей стадии реакции 7 получали в соответствии с процедурой, описанной выше. ¹H-ЯМР (CHCl₃-*d*, 400 МГц): δ_H -0,001 (9H, s), 0,96 (2H, t, J=8,3 Гц), 1,35-1,32 (6H, m), 2,12 (1H, s), 3,67 (2H, t, J=8,3 Гц), 4,15 (2H, s), 5,55 (2H, s), 8,10-8,08 (1H, m), 8,32 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,70 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,89 (1H, s), 8,97 (1H, s), 9,09 (1H, s). MS (масса/заряд): 561,2 [M+H]⁺.

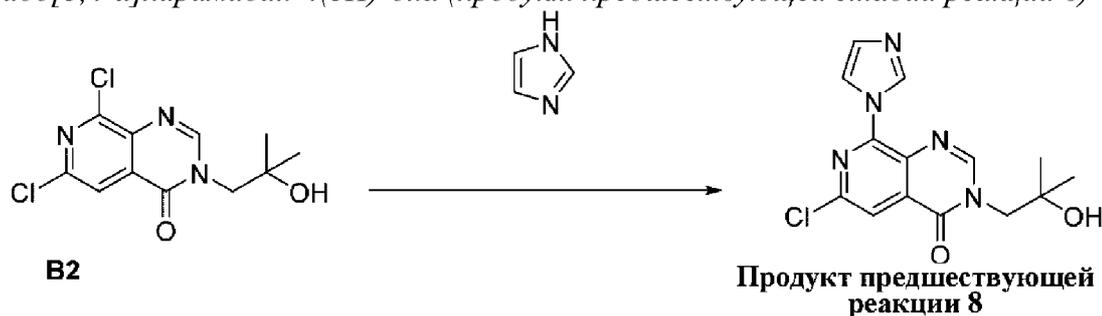
*Стадия 3. Получение 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)тиридин-2-ил)тиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (159)*



[00182] 3-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (продукт предшествующей стадии реакции 7, 90 мг, 0,16 ммоль) растворяли в 1,6 мл безводного DCM и раствор охлаждали с помощью ледяной водяной бани. Добавляли трифторуксусную кислоту (0,61 мл, 8,0 ммоль). Поддерживали перемешивание реакционной смеси при 0°C в течение 30 минут и нагревали до комнатной температуры. После завершения удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Остаток поглощали в EtOAc, промывали с помощью нас. NaHCO₃, солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с нормальной фазой с последующим рекристаллизацией в MeOH с получением указанного в заголовке соединения 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (**159**, 35 мг, выход 51%). ¹H-ЯМР (CH₃OH-*d*₄, 400 МГц): δ_H 1,27 (6H, s), 4,13 (2H, s), 8,27-8,25 (1H, m), 8,43 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,81-8,79 (1H, m), 8,90 (1H, s), 8,99-8,97 (2H, m). MS (масса/заряд): 431,1 [M+H]⁺. Чистота: 98%.

Получение 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1*H*-имидазол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (160**)**

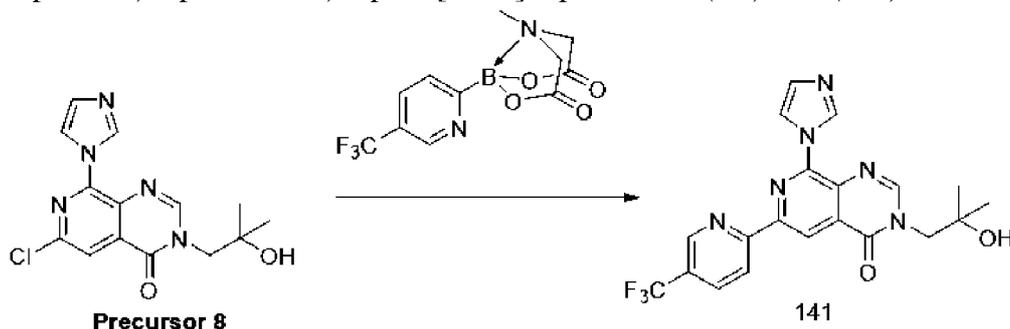
*Стадия 1. Получение 6-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (продукт предшествующей стадии реакции 8)*



[00183] В высушенную в печи пробирку с завинчивающейся крышкой помещали CuI (53 мг, 0,28 ммоль), 4,7-диметокси-1,10-фенантролин (134 мг, 0,56 ммоль), имидазол (95 мг, 1,4 ммоль), 6,8-дихлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (**B2**, 400 мг, 1,4 ммоль), поли(этиленгликоль) (233 мг, 0,07 ммоль), Cs₂CO₃ (908 мг, 2,8 ммоль) и магнитную мешалку. Затем добавляли безводный NMP (7 мл) и реакционный сосуд снабжали резиновой перегородкой. Сосуд вакуумировали и снова заполняли аргоном на протяжении 3 циклов. Реакционную смесь нагревали при 108°C в течение 2-3 часов. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли

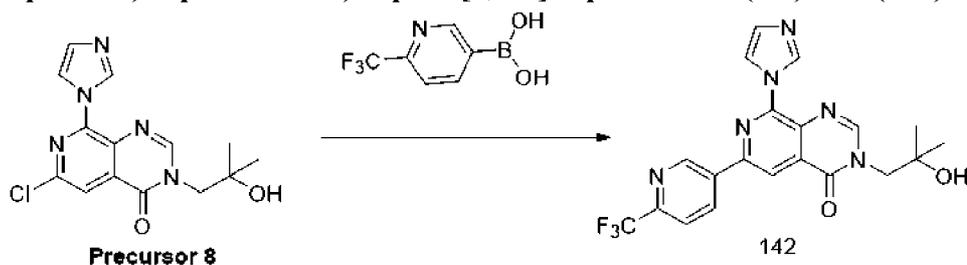
дихлорметаном, фильтровали через пробку из целита и элюировали с помощью дополнительного количества дихлорметана. Фильтрат промывали с помощью нас. солевого раствора NaHCO_3 , высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и полученный осадок очищали посредством хроматографии с нормальной фазой с получением указанного в заголовке соединения 6-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (продукт предшествующей стадии реакции **8**, 200 мг, выход 45%). ^1H -ЯМР ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 300 МГц): δ_{H} 1,24-1,21 (6H, m), 3,65 (1H, s), 4,13 (1H, s), 7,18 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,44 (1H, s), 9,11 (1H, s). MS (масса/заряд): 319,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

*Стадия 2. Получение 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1*H*-имидазол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (160)*



[00184] Соединение **160** получали в соответствии с процедурой, описанной для **121**. ^1H -ЯМР ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 МГц): δ_{H} 1,27 (6H, s), 4,08 (2H, s), 7,11 (1H, s), 8,14 (1H, d, $J=8,1$ Гц), 8,27 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,87 (2H, d, $J=16,9$ Гц), 9,06 (1H, s). MS (масса/заряд): 430,9 $[\text{M}+\text{H}]$. Чистота: 99%.

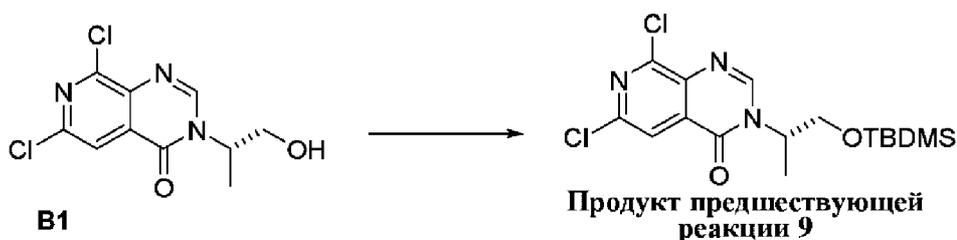
Получение 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1*H*-имидазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (161)



[00185] **161** синтезировали в соответствии со стадией 4 для синтеза **1**. ^1H -ЯМР ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 300 МГц): δ_{H} 1,30 (6H, s), 4,16 (2H, s), 7,20 (1H, s), 7,98 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,40 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,82 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 9,18 (1H, s), 9,51 (1H, s). MS (масса/заряд): 430,9 $[\text{M}+\text{H}]$. Чистота: 98%.

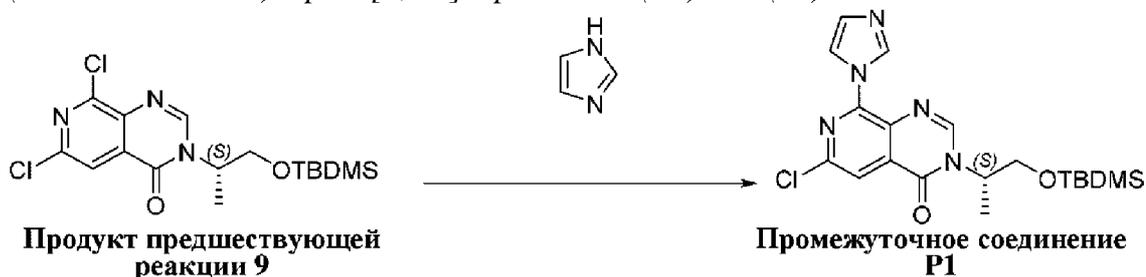
Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-имидазол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (162).

*Стадия 1. Получение (S)-3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-6,8-дихлорпиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (продукт предшествующей стадии реакции 9)*



[00186] Добавляли имидазол (99 мг, 1,5 ммоль) к раствору (*S*)-6,8-дихлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (**В1**, 200 мг, 0,73 ммоль) в безводном DMF. Раствор охлаждали с помощью ледяной водяной бани и добавляли TBDMSCl (132 мг, 0,88 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 2 часов. После завершения реакцию гасили метанолом. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, последовательно промывали с помощью нас. NaHCO₃ и водой. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (*S*)-3-(1-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-6,8-дихлорпиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (**продукт предшествующей стадии реакции 9**, 280 мг, выход 99%). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ_H -0,07 (6H, d, J=10,7 Гц), 0,73 (9H, s), 1,41 (3H, d, J=7,0 Гц), 3,93-3,81 (2H, m), 4,87 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,61 (1H, s). MS (масса/заряд): 387,9 [M+H]⁺.

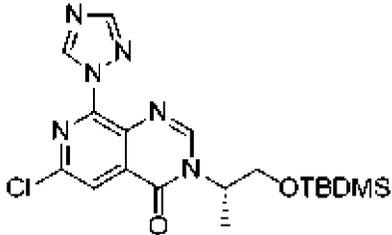
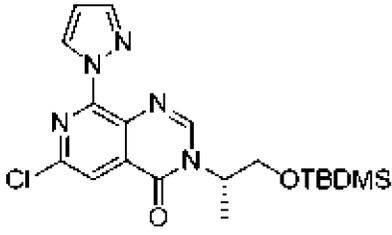
Стадия 2. Получение (S)-3-(1-((tert-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-6-хлор-8-(1H-имидазол-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (P1)



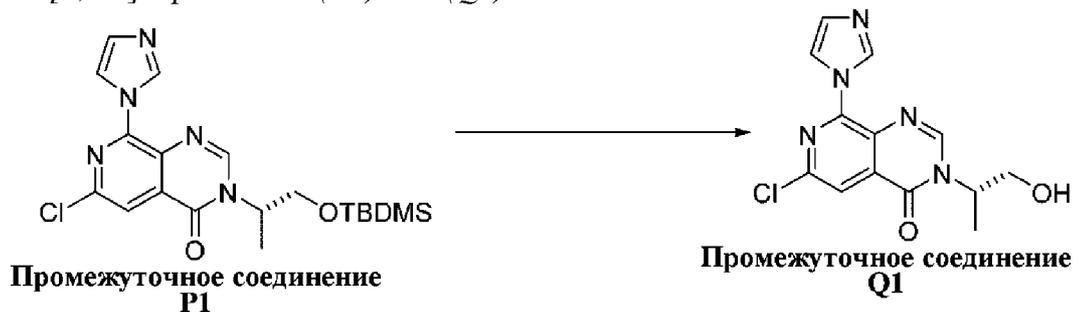
[00187] Промежуточное соединение P1 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для стадии 1 для синтеза **160**. MS (масса/заряд): 420,0 [M+H].

[00188] В **таблице 21** показаны промежуточные соединения, синтезированные в соответствии со стадией, описанной выше.

Таблица 21

Название промежуточного соединения	Структура и название	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
P2	 <p>(S)-3-(1-((<i>tert</i>-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-6-хлор-8-(1<i>H</i>-1,2,4-триазол-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	(CHCl ₃ - <i>d</i> , 300 МГц): δ _H 0,03 (6H, d, J=11,3 Гц), 0,87 (9H, s), 1,59 (3H, d, J=7,9 Гц), 3,91 (2H, s), 5,11 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,40 (1H, s), 9,59 (1H, s).	421,0; Н. д.
P3	 <p>(S)-3-(1-((<i>tert</i>-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-6-хлор-8-(1<i>H</i>-пиразол-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	(CHCl ₃ - <i>d</i> , 300 МГц): δ _H 0,03 (6H, d, J=7,6 Гц), 0,87 (9H, s), 1,58 (3H, m), 3,56-3,48 (1H, m), 3,91-3,89 (2H, m), 6,55-6,54 (1H, m), 7,94 (1H, t, J=1,4 Гц), 8,10 (1H, t, J=1,0 Гц), 8,38-8,37 (1H, m), 8,81-8,80 (1H, m)	420,0; Н. д.

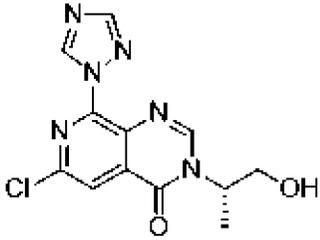
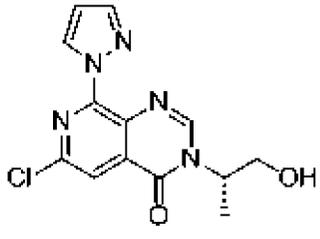
Стадия 3. Получение (*S*)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (*Q1*)



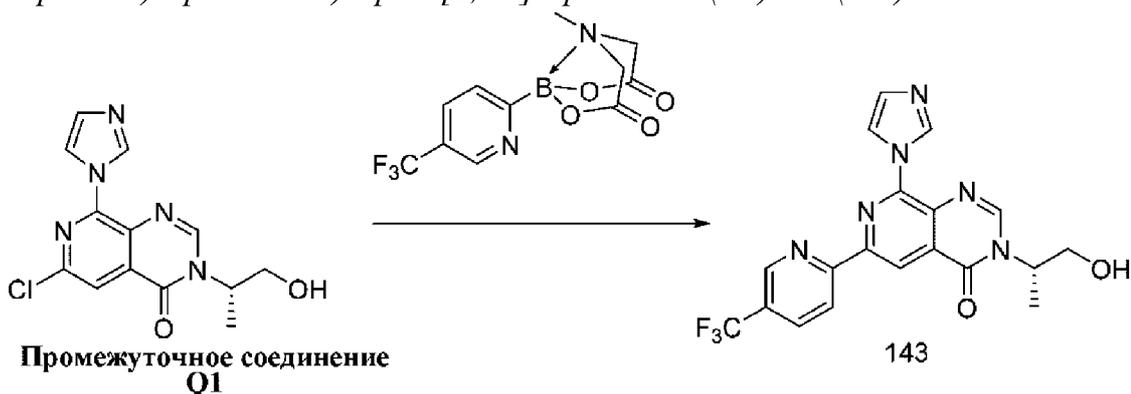
[00189] (*S*)-3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-6-хлор-8-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (**промежуточное соединение P1**, 460 мг, 1,1 ммоль) растворяли в безводном THF (11 мл) и охлаждали с помощью ледяной водяной бани. По каплям добавляли тетрабутиламмония фторид (1,0 М в THF, 1,3 мл, 1,3 ммоль) и раствор перемешивали в течение 10 минут. После завершения реакцию смесь гасили с помощью нас. NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу собирали, промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток поглощали с помощью MeOH, осадки собирали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки (*S*)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (**промежуточное соединение Q1**, 340 мг, 1,1 ммоль, колич. выход). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц): δ_H 1,45-1,39 (3H, m), 3,84-3,62 (2H, m), 4,93-4,78 (1H, m), 5,06-5,11 (1H, m), 7,17-7,14 (1H, m), 8,03-8,00 (1H, m), 8,12-8,09 (1H, m), 8,66-8,62 (1H, m), 8,85-8,83 (1H, m). MS (масса/заряд): 305,9 [M+H]⁺.

[00190] В таблице 22 перечислены промежуточные соединения, синтезированные в соответствии со стадией, описанной выше.

Таблица 22

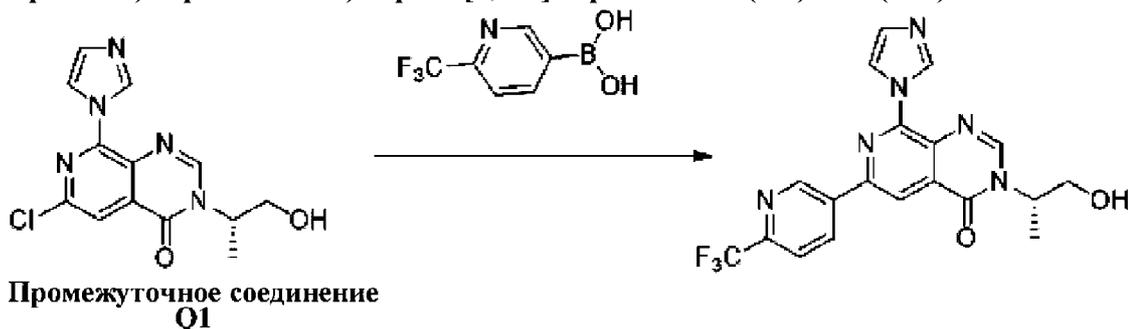
Название промежуточного соединения	Структура и название	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
Q2	 <p>(S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	¹ H ЯМР (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,64 (3H, d, J=7,1 Гц), 3,94 (1H, dd, J=11,9, 4,2 Гц), 4,04 (1H, dd, J=11,9, 6,9 Гц), 5,09-5,04 (1H, m), 8,30 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,62 (1H, s), 9,78 (1H, s).	307,0
Q3	 <p>(S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-пиразол-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	¹ H ЯМР (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 1,52-1,35 (3H, m), 3,87-3,70 (2H, m), 4,89-4,73 (1H, m), 6,56-6,49 (1H, m), 7,84-7,76 (1H, m), 8,02-7,95 (1H, m), 8,43-8,32 (1H, m), 8,94-8,85 (1H, m).	306,1

Стадия 4. Получение (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-имидазол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (162)



[00191] **162** получали в соответствии с процедурой, описанной для **137**. ^1H -ЯМР ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 МГц): δ_{H} 1,57 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 3,87 (1H, dd, $J=11,9$, 4,3 Гц), 3,97 (1H, dd, $J=11,9$, 6,9 Гц), 5,01 (1H, td, $J=7,1$, 4,4 Гц), 7,19 (1H, s), 8,28 (1H, dd, $J=8,3$, 2,2 Гц), 8,43 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,70 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 9,03 (1H, s), 9,15 (1H, s), 9,19 (1H, s). MS (масса/заряд): 416,9 [M+H]. Чистота: 98%.

Получение (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-имидазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (163)

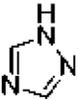
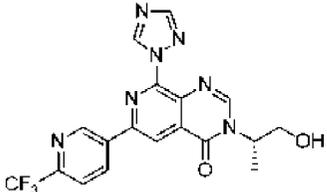
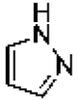
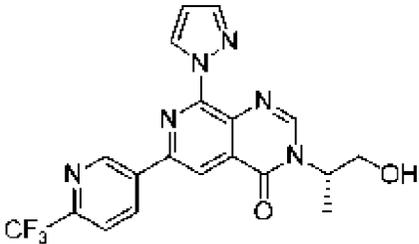


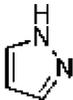
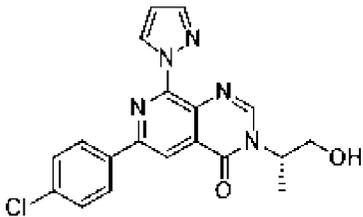
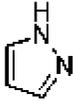
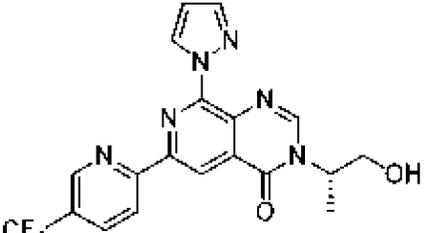
[00192] (*S*)-6-Хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (**промежуточное соединение Q1**, 85 мг, 0,28 ммоль) и 2-трифторметил-пиридин-5-бороновую кислоту (80 мг, 0,42 ммоль) растворяли в 2 мл в толуоле-EtOH (2:1) и добавляли карбонат натрия (118 мг, 1,1 ммоль). Суспензию дегазировали и снова заполняли аргоном (3 цикла). Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (32 мг, 0,028 ммоль) и суспензию дегазировали и снова заполняли аргоном (3 цикла). Реакционную смесь нагревали до 85°C в атмосфере аргона и продолжали перемешивание в течение ночи. После завершения реакцию смесь охлаждали, разбавляли в EtOAc, промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия. Раствор концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с последующей кристаллизацией в MeOH с получением указанного в заголовке соединения (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-имидазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (**163**, 52 мг, 45% выход). ^1H -ЯМР ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 300 МГц): δ_{H} 0,08 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,47-2,38 (2H, m), 3,53 (1H, s), 5,69 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J=8,3$

Гц), 6,91 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,34 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,70 (1H, s), 8,03 (1H, s). MS (масса/заряд): 416,9 [M+H], Чистота: 99%.

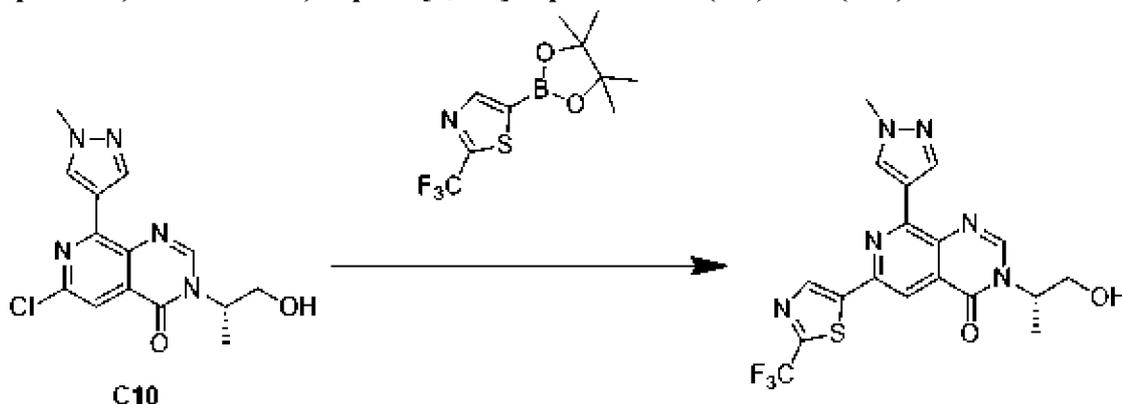
[00193] В таблице 23 перечислены, соединения, которые синтезировали в соответствии с процедурой синтеза, описанной для **163**, с заменой реагента на стадии 2.

Таблица 23

Номер соединения	Замена реагента для стадии 2	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
164		 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 0,81 (3H, d, J=7,0 Гц), 3,09-3,05 (1H, m), 3,19-3,14 (1H, m), 4,31-4,26 (1H, m), 4,48 (1H, t, J=5,5 Гц), 7,47-7,44 (1H, m), 7,75-7,74 (1H, m), 8,03 (1H, s), 8,27-8,25 (2H, m), 8,81-8,80 (1H, m), 8,97 (1H, s).</p>	418,1; 98%
165		 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-пиразол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>¹H ЯМР (DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 1,44 (3H, d, J=7,0 Гц), 3,68 (1H, d, J=10,2 Гц), 3,80 (1H, s), 5,10 (1H, d, J=5,9 Гц), 5,81 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,63 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,07 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,61 (1H, s), 8,75 (2H, d, J=12,6 Гц), 8,87 (1H, d, J=8,3 Гц), 9,59 (1H, s).</p>	417,1; 98%

Номер соединения	Замена реагента для стадии 2	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
166		 <p>(<i>S</i>)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1<i>H</i>-пиразол-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ_{H} 1,55 (3H, d, J=7,1 Гц), 3,85 (1H, dd, J=11,9, 4,2 Гц), 3,96 (1H, dd, J=11,9, 6,9 Гц), 5,01-4,96 (1H, m), 6,63 (1H, s), 7,53 (2H, d, J=8,3 Гц), 7,91 (1H, s), 8,25 (2H, d, J=8,3 Гц), 8,44 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,86 (1H, s).	382,1; 99%
167		 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ_{H} 1,43 (3H, d, J=7,0 Гц), 3,68 (1H, s), 3,78 (1H, s), 4,90 (1H, s), 5,10 (1H, s), 6,63 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,42 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,61 (2H, d, J=11,1 Гц), 8,74 (1H, s), 9,04 (1H, s), 9,16 (1H, s).	417,1; 99%

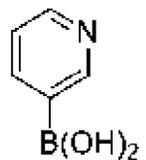
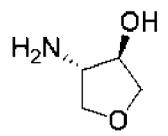
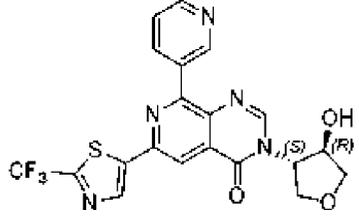
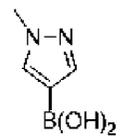
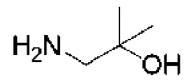
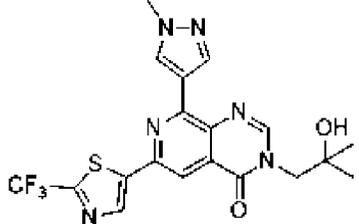
Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (168)

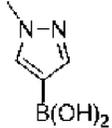
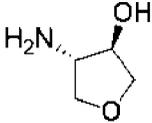
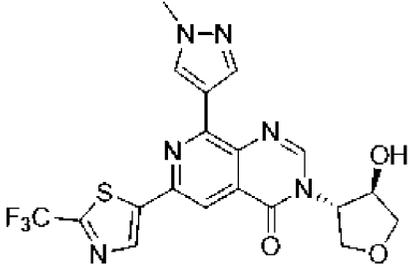
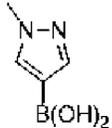
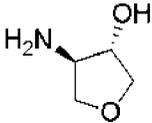
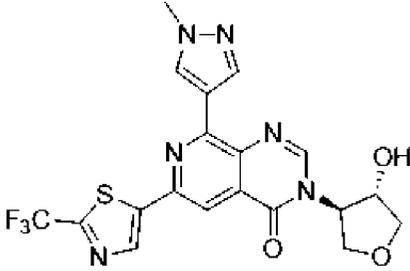


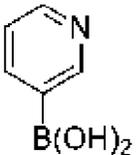
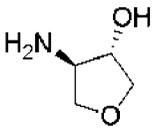
[00194] (S)-6-Хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (**C10**, 100 мг, 0,313 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)тиазол (96,0 мг, 0,344 ммоль) растворяли в диоксане. Pd(OAc)₂ (7,02 мг, 0,031 ммоль), трифенилфосфин (16,4 мг, 0,063 ммоль) и K₃PO₄ (266 мг, 1,25 ммоль) добавляли к раствору. Суспензию дегазировали и снова заполняли аргоном (3 цикла). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (**168**, 28 мг, выход 20%).
¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ 1,45 (3H, d, *J*=7,0 Гц), 3,71-3,66 (1H, m), 3,82-3,77 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,92-4,87 (1H, m), 5,10 (1H, t, *J*=5,4 Гц), 8,45 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,77 (1H, s), 9,03 (1H, s). MS (масса/заряд): 437,1 [M+H]⁺; 98% чистота.

[00195] В таблице 24 перечислены соединения, которые синтезировали в соответствии со схемой синтеза V, где стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной для **168**.

Таблица 24

Номер соединения	Замена реагента 6	Замена реагента 7	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS [масса/заряд] ⁺ ; Чистота (%)
169	 B(OH) ₂		 3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидроxitетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	¹ H ЯМР (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 МГц): δ _H 3,77 (1H, dd, J=10,0, 3,1 Гц), 4,31-4,21 (3H, m), 4,61 (1H, s), 5,06 (1H, s), 7,60 (1H, t, J=6,4 Гц), 8,35 (1H, s), 8,70-8,64 (4H, m), 9,37 (1H, s).	433,9; 99%
170	 B(OH) ₂		 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 1,14 (6H, s), 3,95 (3H, s), 4,03 (2H, s), 4,90 (1H, s), 8,41 (2H, s), 8,50 (1H, s), 8,77 (1H, s), 9,00 (1H, s).	451,1; 93%

171			 <p>3-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1- метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(2- (трифторметил)тиазол-5- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 3,63 (1H, dd, <i>J</i>=9,6, 3,2 Гц), 3,94 (3H, s), 4,21- 4,09 (3H, m), 4,56 (1H, s), 4,97 (1H, s), 5,70 (1H, d, <i>J</i>=4,3 Гц), 8,38 (2H, d, <i>J</i>=15,4 Гц), 8,48 (1H, s), 8,74 (1H, s), 9,01 (1H, s).</p>	465,0; >98%
172			 <p>3-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1- метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-(2- (трифторметил)тиазол-5- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ_H 3,62 (1H, d, <i>J</i>=9,7 Гц), 3,95 (3H, s), 4,20-4,11 (3H, m), 4,56 (1H, s), 4,97 (1H, s), 5,71 (1H, d, <i>J</i>=4,3 Гц), 8,37 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,76 (1H, s), 9,02 (1H, s).</p>	465,1; >99%

173			 <p>3-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4- гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8- (пиридин-3-ил)-6-(2- (трифторметил)тиазол-5- ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): 3,61 (1H, dd, <i>J</i>=9,6, 3,2 Гц), 4,06 (1H, dd, <i>J</i>=10,1, 4,0 Гц), 4,21-4,12 (2H, m), 4,57 (1H, s), 4,97 (1H, s), 5,71 (1H, d, <i>J</i>=4,3 Гц), 7,58 (1H, t, <i>J</i>=6,2 Гц), 8,38 (1H, s), 8,48 (1H, d, <i>J</i>=8,0 Гц), 8,69 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,11 (1H, s), 9,27 (1H, s).</p>	462,1; >98%
-----	---	---	--	---	----------------

[00196] Соединения, охватываемые настоящим изобретением, могут быть получены с помощью процедуры, представленной на схеме V и описанной в приведенных ниже примерах.

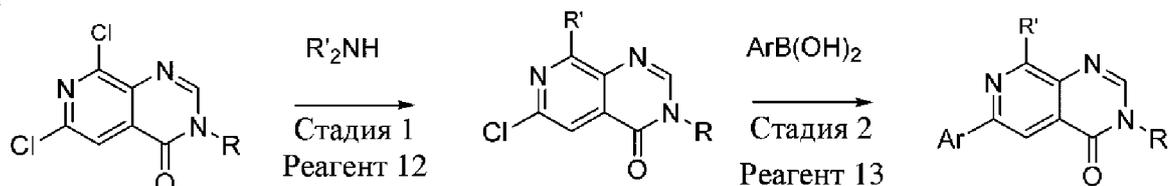
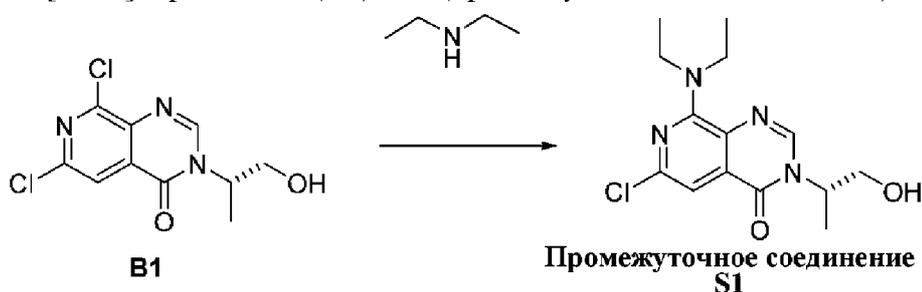


Схема V

Получение (S)-8-(диэтиламино)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (174)

Стадия 1. Получение (S)-6-хлор-8-(диэтиламино)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (промежуточное соединение S1)

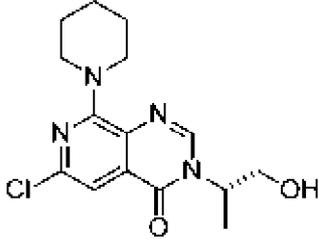
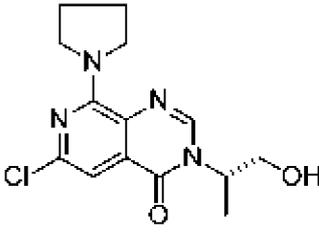
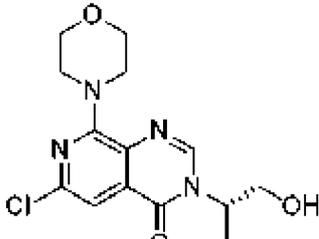


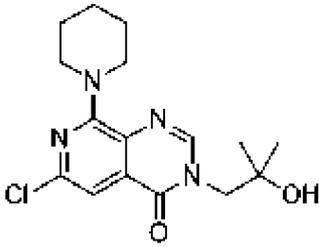
[00197] Добавляли триметилформаид (2,0 мл) к (S)-6,8-дихлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-ону (**B1**, 0,200 г, 0,73 ммоль) и карбонату калия (0,403 г, 2,92 ммоль) в запаянной трубке. Добавляли диэтиламин (0,0586 г, 0,803 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь разделяли с помощью этилацетата. Органический слой разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очистка остатка посредством колоночной хроматографии на силикагеле обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (S)-6-хлор-8-(диэтиламино)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (промежуточное соединение **S1**, 0,062 г, 27% выход). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ_H 1,21 (6H, t, *J*=6,9 Гц), 1,37 (3H, d, *J*=7,1 Гц), 3,64-3,60 (1H, m), 3,83-3,75 (5H, m), 4,82-4,76 (1H, m), 5,04 (1H, t, *J*=5,5 Гц), 7,03 (1H, s), 8,32 (1H, s); MS (масса/заряд): 311,1 [M+H]⁺.

[00198] В таблице 25 перечислены промежуточные соединения, синтезированные в соответствии со стадией, описанной выше.

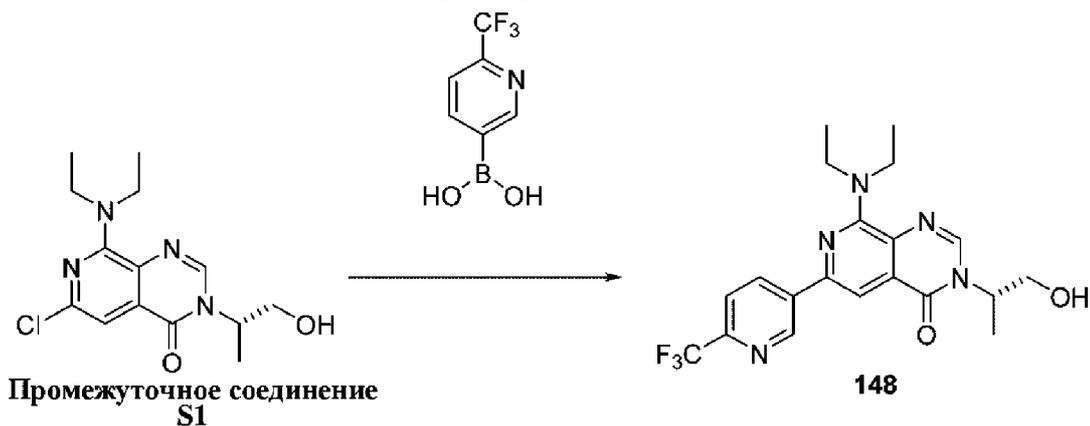
Таблица 25

Название промежуточного соединения	Структура и название	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)

S2	 <p>(S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 1,37 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 1,64 (6H, Гц), 1,64 (6H, br. s), 3,64-3,59 (1H, m), 3,77-3,71 (1H, m), 3,88-3,85 (4H, m), 4,83-4,77 (1H, m), 5,04 (1H, t, <i>J</i>=5,6 Гц), 7,17 (1H, s), 8,38 (1H, s).</p>	323,0
S3	 <p>(S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пирролидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 1,37 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 1,91-1,90 (4H, m), 3,64-3,59 (1H, m), 3,84-3,74 (5H, m), 4,83-4,78 (1H, m), 5,04 (1H, t, <i>J</i>=5,6 Гц), 6,97 (1H, s), 8,31 (1H, s).</p>	309,1
S4	 <p>(S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-морфолинопиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 1,37 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 3,64-3,59 (1H, m), 3,75-3,71 (5H, m), 3,90 (4H, t, <i>J</i>=4,5 Гц), 4,83-4,78 (1H, m), 5,04 (1H, t,</p>	325,1

		$J=5,6$ Гц), 7,27 (1H, s), 8,41 (1H, s).	
S5	 <p>6-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3H)-он</p>	(DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 1,10 (6H, s), 1,64 (6H, s), 3,86 (4H, s), 3,94 (2H, s), 4,84 (1H, s), 7,18 (1H, s), 8,20 (1H, s).	337,1

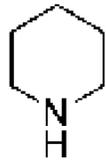
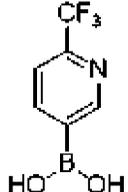
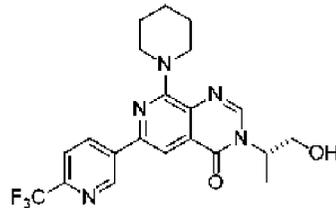
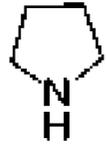
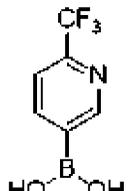
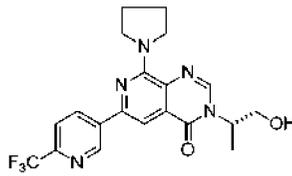
Стадия 2. Получение (*S*)-8-(диэтиламино)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3H)-она (174)

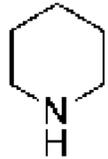
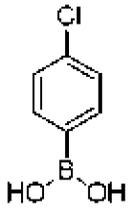
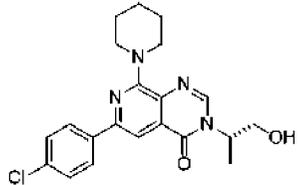
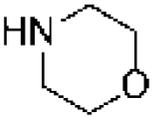
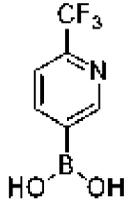
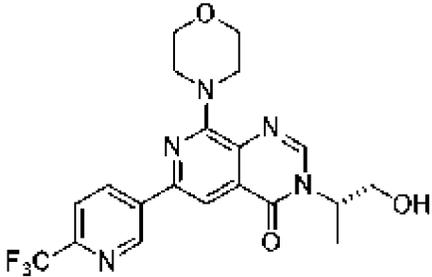
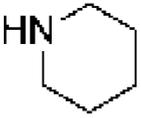
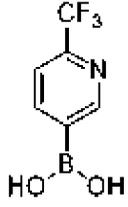
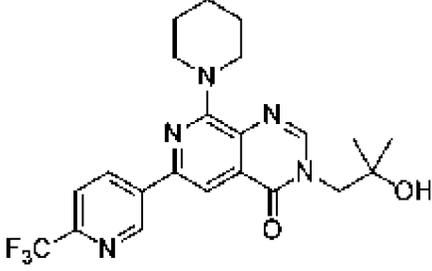


[00199] Описанную выше стадию для получения 174 проводили в соответствии с процедурой, описанной для последней стадии 1.

[00200] В таблице 26 перечислены соединения, которые синтезировали в соответствии с процедурой синтеза описанной для 174, с заменой реагентов для стадии 1 и стадии 2.

Таблица 26

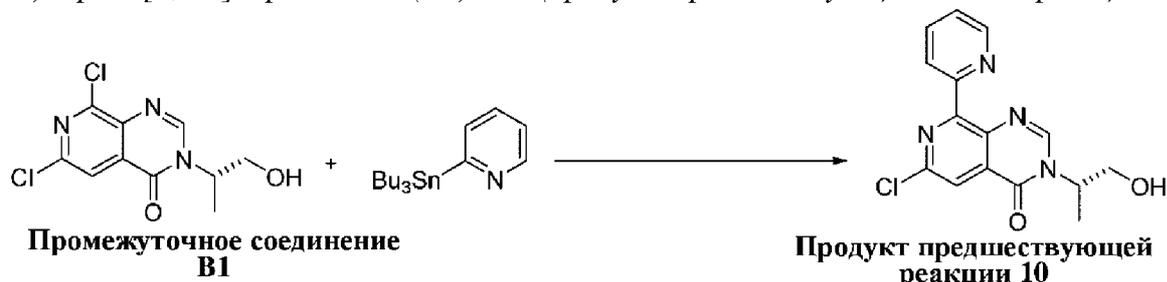
Номер соединения	Замена реагентов на стадии 1	Замена реагентов на стадии 2	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
175			 (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиперидин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 1,41 (3H, d, <i>J</i> =7,0 Гц), 1,69 (6H, s), 3,65 (1H, dd, <i>J</i> =11,6, 5,2 Гц), 3,78 (1H, dd, <i>J</i> =11,9, 6,8 Гц), 3,93 (4H, s), 4,89-4,84 (1H, m), 5,05 (1H, t, <i>J</i> =5,6 Гц), 8,01-7,98 (2H, m), 8,46 (1H, s), 8,74 (1H, d, <i>J</i> =8,3 Гц), 9,47 (1H, s).	434,1; 98
176			 (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пирролидин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 1,41 (3H, d, <i>J</i> =7,0 Гц), 1,96-1,93 (4H, m), 3,69-3,64 (1H, m), 3,83-3,77 (1H, m), 3,98-3,95 (4H, m), 4,91-4,83 (1H, m), 5,06 (1H, t, <i>J</i> =5,5 Гц), 7,82 (1H, s), 7,98 (1H, d, <i>J</i> =8,2 Гц), 8,38 (1H, s), 8,74 (1H, d, <i>J</i> =8,3 Гц), 9,48 (1H, s).	420,1; 98

177			 <p>(<i>S</i>)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 1,40 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 1,68 (6H, s), 3,68-3,64 (1H, m), 3,81-3,75 (1H, m), 3,89 (4H, s), 4,89-4,84 (1H, m), 5,05 (1H, t, <i>J</i>=5,6 Гц), 7,55-7,53 (2H, m), 7,83 (1H, s), 8,15 (2H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 8,41 (1H, s).</p>	399,0; 98
178			 <p>(<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-морфолино-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 1,41 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 3,68-3,63 (1H, m), 3,81-3,74 (5H, m), 3,95 (4H, d, <i>J</i>=5,0 Гц), 4,89-4,84 (1H, m), 5,07 (1H, t, <i>J</i>=5,6 Гц), 8,00 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 8,10 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,77 (1H, d, <i>J</i>=8,3 Гц), 9,50 (1H, s).</p>	436,2; >99
179				<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 1,13 (6H, s), 1,69 (6H, s), 3,92 (4H, s), 4,00 (2H, s), 4,87 (1H, s), 8,03-7,98 (2H, m), 8,29 (1H, s), 8,75 (1H, d,</p>	448,2; 99

			3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиперидин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он	$J=8,2$ Гц), 9,48 (1H, s).	
--	--	--	---	----------------------------	--

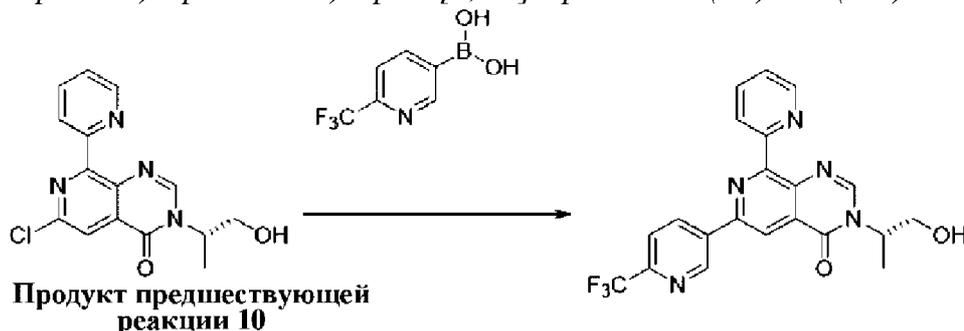
Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (180)

*Стадия 1. Получение (S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (продукт предшествующей стадии реакции 10)*



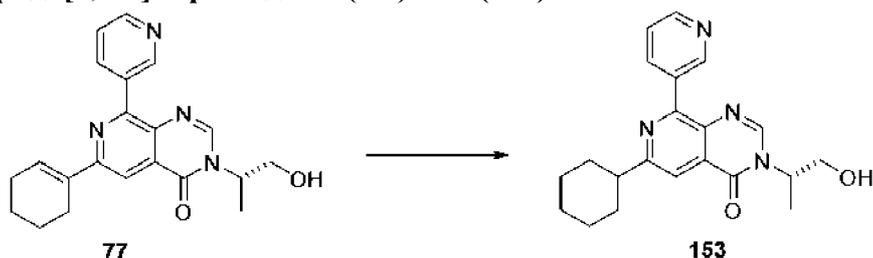
[00201] (S)-6,8-Дихлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (**промежуточное соединение В1**, 200 мг, 0,73 ммоль) растворяли в толуоле и дегазировали перед добавлением PdCl₂ (2,62 мг, 0,015 ммоль), CsF (0,222 г, 1,46 ммоль), CuI (0,056 г, 0,292 ммоль), тритретбутилфосфина (0,292 мкл, 0,292 ммоль, 1,0 М в THF) и 2-(трибутилстаннил)пиридина (0,348 мг, 0,803 ммоль). Раствор дегазировали снова и перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, соевым раствором, затем высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворители удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH) с получением (S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (**продукт предшествующей стадии реакции 10**, 55,6 мг, выход 24%). ¹H-ЯМР (CHCl₃-*d*, 400 МГц): δ_H 1,34 (3H, m), 3,92 (2H, t, *J*=4,4 Гц), 5,07-5,00 (1H, m), 7,41 (1H, dd, *J*=7,3, 1,9 Гц), 7,89-7,82 (1H, m), 8,03-7,98 (1H, m), 8,19-8,19 (1H, m), 8,34 (1H, t, *J*=1,6 Гц), 8,90-8,83 (1H, m); MS (масса/заряд): 316,9 [M+H]⁺.

*Стадия 2. Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (180)*



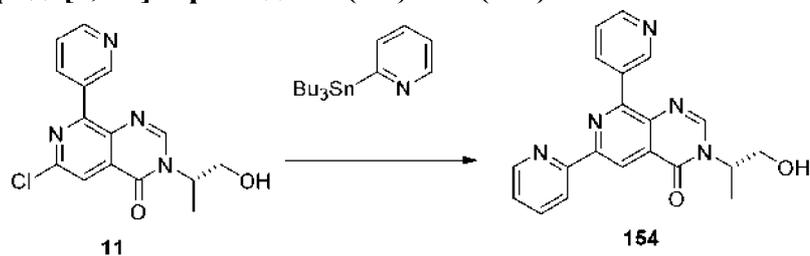
[00202] Описанную выше стадию для получения **180** проводили в соответствии с процедурой, описанной для последней стадии **1**. ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц): δ_H 1,44-1,40 (3H, m), 3,79-3,64 (2H, m), 4,91 (1H, s), 5,09-5,04 (1H, m), 7,55-7,50 (1H, m), 7,92-7,89 (1H, m), 7,99-7,95 (1H, m), 8,07-8,02 (1H, m), 8,51 (1H, t, *J*=0,9 Гц), 8,77-8,74 (1H, m), 8,81 (1H, t, *J*=0,8 Гц), 8,89-8,85 (1H, m), 9,60-9,58 (1H, m); MS (масса/заряд): 427,9 [M+H]⁺; 99% чистота.

Получение (S)-6-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-

ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (181)

[00203] (*S*)-6-(Циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (77, 76,2 мг, 0,210 ммоль) и PtO₂ (4,77 мг, 0,021 ммоль) растворяли в *t*ОН (3 мл). Суспензию дегазировали и снова заполняли аргоном и продували газообразным водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 3 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением (*S*)-6-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (181, 46,0 мг, выход 60%). ¹H-ЯМР (CHCl₃-*d*, 300 МГц): δ 1,81-1,29 (9H, m), 1,93-1,87 (2H, m), 2,06 (2H, d, *J*=12,5 Гц), 2,95-2,85 (1H, m), 3,98 (2H, d, *J*=4,6 Гц), 5,06-4,97 (1H, m), 7,38 (1H, dd, *J*=7,8, 4,7 Гц), 7,91 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,41 (1H, d, *J*=8,0 Гц), 8,61 (1H, s), 9,34 (1H, s); MS (масса/заряд): 365,0 [M+H]⁺; 99% чистота.

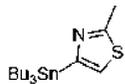
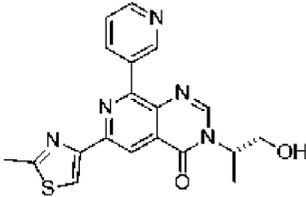
Получение (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(пиридин-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (182)



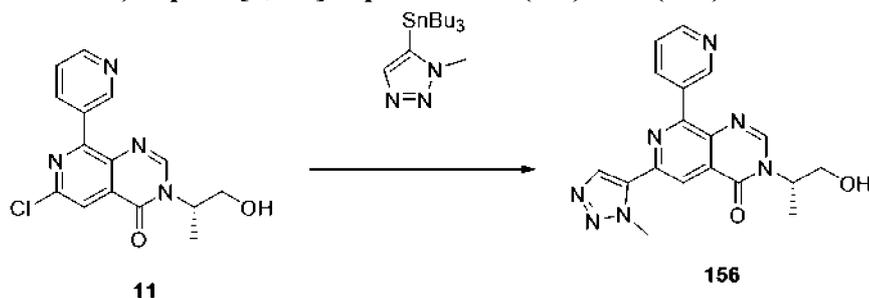
[00204] Описанную выше стадию проводили в соответствии с процедурой, описанной для стадии 1 для синтеза 180, с получением (*S*)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(пиридин-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (182). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц): δ_H 1,43 (3H, d, *J*=7,0 Гц), 3,84-3,64 (2H, m), 4,91 (1H, m), 5,07 (1H, t, *J*=5,6 Гц), 7,50 (1H, ddd, *J*=7,4, 4,8, 1,2 Гц), 7,59 (1H, dd, *J*=7,9, 4,8 Гц), 8,00 (1H, td, *J*=7,8, 1,7 Гц), 8,60-8,54 (3H, m), 8,69 (1H, dd, *J*=4,8, 1,7 Гц), 8,77-8,75 (1H, m), 9,02 (1H, s), 9,36 (1H, s); MS (масса/заряд): 360,0 [M+H]⁺; 99% чистота.

[00205] В таблице 27 перечислены, соединения, которые синтезировали в соответствии с процедурой синтеза, описанной для 180.

Таблица 27

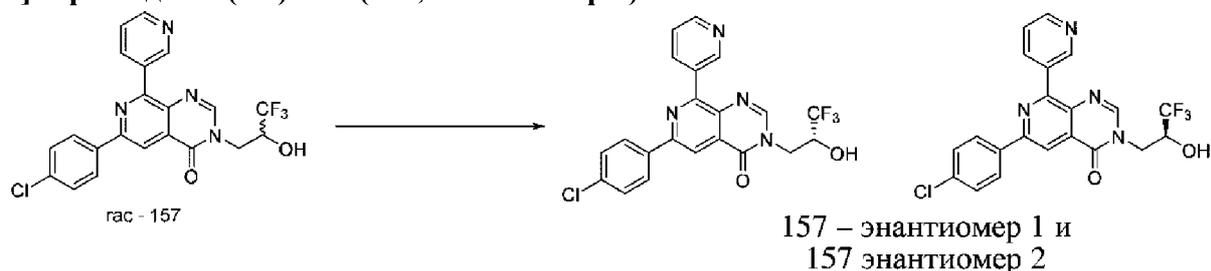
Номер соединения	Замена реагента	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
183		 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилтиазол-4-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 1,42 (3H, d, <i>J</i>=7,0 Гц), 2,79 (3H, s), 3,69-3,64 (1H, m), 3,82-3,76 (1H, m), 4,93-4,87 (1H, m), 5,07 (1H, t, <i>J</i>=5,6 Гц), 7,57 (1H, dd, <i>J</i>=7,9, 4,8 Гц), 8,30 (1H, s), 8,56-8,54 (2H, m), 8,62 (1H, s), 8,68 (1H, dd, <i>J</i>=4,8, 1,7 Гц), 9,33 (1H, d, <i>J</i>=2,2 Гц).</p>	379,9; 92

Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (184)



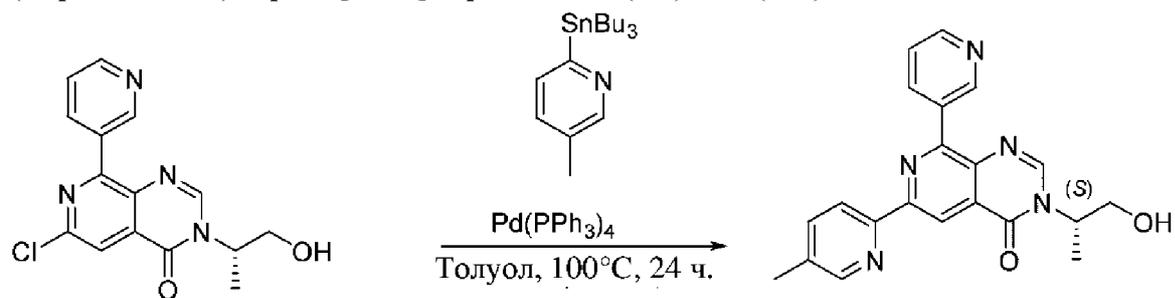
[00206] Описанную выше стадию проводили в соответствии с процедурой, описанной для синтеза 47, с получением (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (184, 40 мг, 18%). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц): δ 1,44 (3H, d, *J*=7,0 Гц), 3,84-3,66 (2H, m), 4,42 (3H, s), 4,90 (1H, td, *J*=7,1, 4,9 Гц), 5,09-5,06 (1H, m), 7,59 (1H, dd, *J*=8,0, 4,8 Гц), 8,54-8,50 (2H, m), 8,56 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,70 (1H, dd, *J*=4,8, 1,6 Гц), 9,31 (1H, d, *J*=2,1 Гц). MS (масса/заряд): 364,0 [M+H]⁺; 98% чистота.

Получение (R)-6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (185, энантиомер 1) и (S)-6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (185, энантиомер 2)



[00207] Рацемический 6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (rac-185, 20 мг, 0,045 ммоль) очищали посредством SFC с получением указанных в заголовке соединений. (R)-6-(4-Хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (6,9 мг, выход 35%). ¹H-ЯМР (CH₃OH-*d*₄, 400 МГц): δ_H 3,98 (1H, dd, *J*=13,7, 9,6 Гц), 4,45-4,41 (1H, m), 4,62 (1H, dd, *J*=13,8, 3,0 Гц), 7,53 (2H, d, *J*=8,4 Гц), 7,60 (1H, dd, *J*=7,9, 4,9 Гц), 8,23 (2H, d, *J*=8,4 Гц), 8,33 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,64-8,62 (1H, m), 8,70 (1H, d, *J*=8,0 Гц), 9,38 (1H, t, *J*=2,6 Гц). MS (масса/заряд): 446,9 [M+H]. Чистота: 99%. (S)-6-(4-Хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (6,4mg, 32% выход). ¹H-ЯМР (CH₃OH-*d*₄, 400 МГц): δ_H 3,99 (1H, dd, *J*=13,7, 9,7 Гц), 4,46-4,41 (1H, m), 4,62 (1H, dd, *J*=13,6, 2,8 Гц), 7,54 (2H, d, *J*=8,4 Гц), 7,61 (1H, dd, *J*=8,0, 4,9 Гц), 8,24 (2H, d, *J*=8,4 Гц), 8,33 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,64-8,62 (1H, m), 8,72-8,70 (1H, m), 9,39 (1H, d, *J*=2,5 Гц). MS (масса/заряд): 446,9 [M+H]. Чистота: 99%.

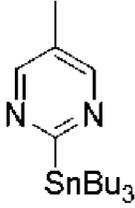
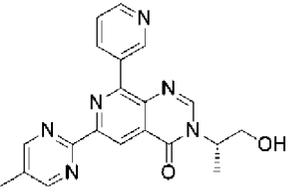
Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)-8-

(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (186)

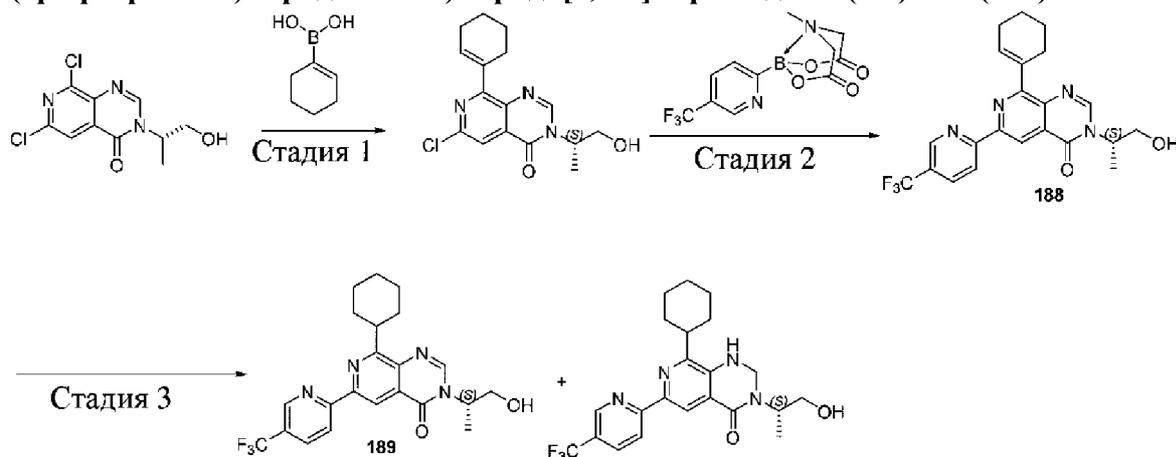
[00208] (S)-6-Хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (100 мг, 1 экв.) и 5-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин (145 мг, 0,131 мл, 1,2 экв.) растворяли в толуоле (3 мл). Суспензию дегазировали и снова заполняли аргоном (3 цикла). Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (73 мг, 0,2 экв.) и суспензию дегазировали и снова заполняли аргоном (3 цикла). Реакционную смесь нагревали до 100°C в атмосфере аргона и контролировали с помощью LC-MS. Через 24 часа к реакционной смеси добавляли KF и воду/MeOH и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали и очищали с помощью Combi-Flash с применением DCM/MeOH, от 0 до 10% MeOH в течение 25 мин. Полученный продукт (100 мг, выход 84%) дополнительно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с получением (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (**186**) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 1,42 (3H, d, J=7,0 Гц), 2,38 (3H, s), 3,67-3,64 (1H, m), 3,77 (1H, t, J=7,5 Гц), 4,90 (1H, d, J=7,9 Гц), 5,07 (1H, t, J=5,6 Гц), 7,58 (1H, dd, J=7,9, 4,9 Гц), 7,81 (1H, d, J=8,1 Гц), 8,44 (1H, d, J=8,1 Гц), 8,55 (2H, t, J=3,9 Гц), 8,59 (1H, s), 8,68 (1H, d, J=4,7 Гц), 8,97 (1H, s), 9,34 (1H, s). MS (масса/заряд): 374,1 [M+H]. Чистота: >99%.

[00209] В таблице 28 перечислены, соединения, которые синтезировали в соответствии с процедурой синтеза, описанной для **186**.

Таблица 28

Номер соединения	Замена реагента	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
187	 <chem>Cc1ccnnc1[Sn](CCCC)(CCCC)CCCC</chem>	 (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-метилпиримидин-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ _H 1,42 (3H, d, <i>J</i> =7,0 Гц), 2,36 (3H, s), 3,69-3,67 (1H, m), 3,80-3,76 (1H, m), 4,90 (1H, s), 7,60 (1H, t, <i>J</i> =6,0 Гц), 8,50 (1H, d, <i>J</i> =7,7 Гц), 8,60 (1H, s), 8,69 (1H, d, <i>J</i> =4,6 Гц), 8,87 (2H, s), 9,02 (1H, s), 9,29 (1H, s).	375,1; >99%

Получение (S)-8-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (189)

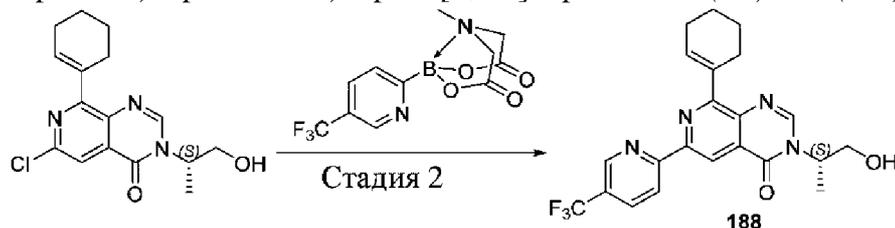


Стадия 1. Получение (S)-6-хлор-8-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она



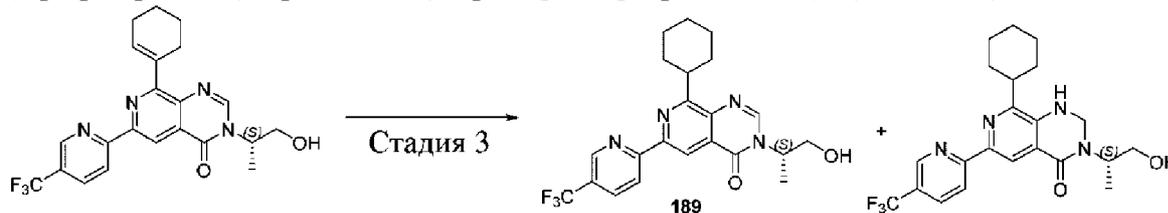
[00210] (S)-6,8-Дихлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (**промежуточное соединение В1**, 200 мг, 0,73 ммоль) и циклогекс-1-ен-1-илбороновую кислоту (101 мг, 0,80 ммоль) растворяли в толуоле-EtOH (3:1, 7мл) и добавляли карбонат натрия (309 мг, 2,9 ммоль). Суспензию дегазировали и снова заполняли аргоном (3 цикла). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладия (84 мг, 0,07 ммоль) и суспензию дегазировали и снова заполняли аргоном (3 цикла). Реакционную смесь нагревали до 75°C в атмосфере аргона и осуществляли наблюдение с помощью LC-MS. После реакции в течение ночи реакционную смесь охлаждали, разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через целит и фильтрат промывали водой, солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. (130 мг, выход 56%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δH 1,37 (3H, d, J=7,0 Гц), 1,68 (4H, d, J=30,1 Гц), 2,25 (2H, s), 3,76-3,60 (2H, m), 4,80 (1H, d, J=7,9 Гц), 5,03 (1H, t, J=5,5 Гц), 6,74 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=4,1 Гц), 8,46 (1H, s). MS (масса/заряд): 320,1[M+H]⁺.

Стадия 2. Получение (S)-8-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (188)



[00211] В атмосфере воздуха во флакон, нагреваемый в огне под давлением, оснащенный магнитной мешалкой, добавляли (S)-6-хлор-8-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (120 мг, 0,38 ммоль), фосфат калия (399 мг, 1,88 ммоль), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладия(II) хлорид [Xrphos Pd G1] (28 мг, 0,38 ммоль) и сложный эфир MIDA 5-трифторметил-2-пиридилбороновой кислоты (170 мг, 0,56 ммоль), диэтаноламин (79 мг, 0,75 ммоль). Добавляли 2 мл NMP и флакон дегазировали перед добавлением $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (68 мг, 0,38 ммоль). Флакон нагревали до 108°C при перемешивании в течении 15 ч. Реакционную смесь затем охлаждали, разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через подушку из целита. Фильтрат промывали с помощью нас. NaHCO_3 , воды, концентрировали и очищали с помощью комбинированной флэш-хроматографии с нормальной фазой и обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения. (100 мг, выход 62%). ^1H ЯМР ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 МГц): δ Н 1,56 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,78 (2H, d, $J=7,1$ Гц), 1,86 (2H, d, $J=7,1$ Гц), 2,34 (2H, s), 2,72 (2H, s), 3,84 (1H, dd, $J=11,9, 4,1$ Гц), 3,96 (1H, dd, $J=11,8, 6,7$ Гц), 4,96 (1H, d, $J=7,8$ Гц), 6,73 (1H, s), 8,19 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 8,38 (1H, s), 8,60 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 8,92 (1H, s), 8,95 (1H, s). MS (масса/заряд): 431,2[M+H]⁺. 98% чистота.

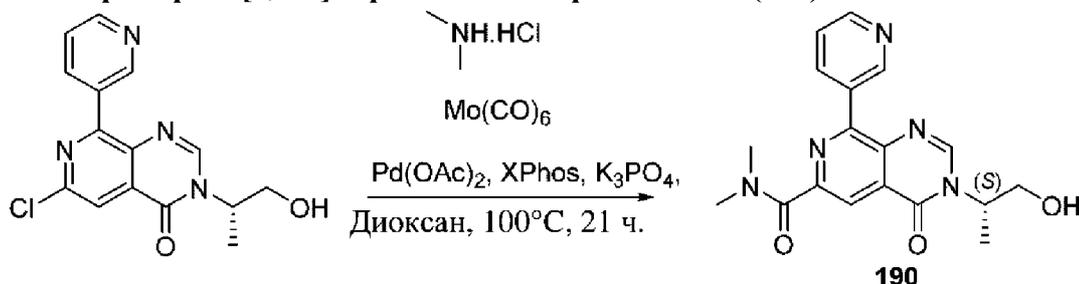
Стадия 3. Получение (S)-8-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (189)



[00212] (S)-8-(Циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (76 мг, 0,18 ммоль) и PtO_2 (4 мг, 0,018 ммоль) растворяли в 17 мл EtOH. Суспензию дегазировали и снова заполняли с помощью газообразного H_2 (в баллоне) на протяжении 3 циклов. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного H_2 (в баллоне) при комнатной температуре и наблюдение осуществляли с помощью LC-MS. Реакцию останавливали через 24 ч. и осуществляли фильтрацию через целит. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью комбинированной флэш-хроматографии с нормальной фазой и обращенной фазой с получением указанных в заголовке соединений: (S)-8-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (189) (18 мг, выход 24%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ Н 1,34 (1H, s), 1,41 (3H, d, $J=7,0$ Гц), 1,47 (2H, d, $J=13,5$ Гц), 1,76 (3H, t, $J=12,2$ Гц), 1,89 (4H, t, $J=14,9$ Гц), 3,66-3,63 (1H, m), 3,76 (1H, s), 3,84 (1H, s), 4,88 (1H, s), 5,05 (1H, d, $J=5,8$ Гц), 8,39 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 8,57 (1H, s), 8,66 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 8,87 (1H, s), 9,11 (1H, s). MS (масса/заряд): 433,2[M+H]⁺; 96% чистота; (S)-8-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-4(1H)-она (22 мг, выход 29%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-$

d₆, 400 МГц): δ_H 1,14 (3H, d, J=6,9 Гц), 1,27 (1H, d, J=15,6 Гц), 1,44 (2H, d, J=14,2 Гц), 1,61 (2H, t, J=12,4 Гц), 1,73 (1H, br s), 1,82 (4H, br s), 2,90 (1H, s), 3,49 (2H, d, J=6,8 Гц), 4,54 (1H, d, J=8,2 Гц), 4,62 (2H, s), 4,85 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,11 (1H, s), 8,24 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,43 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,52 (1H, s), 8,96 (1H, s). MS (масса/заряд): 435,2 [M+H]⁺; 99% чистота.

Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-N, N-диметил-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид (190)



[00213] К смеси (S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (200 мг, 1 экв.), диметиламина·HCl (77 мг, 1,5 экв.), молибденгексакарбонила (166 мг, 1 экв.) и XPhos (60 мг, 0,2 экв.) добавляли диоксан (6 мл). Суспензию дегазировали и повторно заполняли с помощью азота (3 цикла). Добавляли ацетат палладия(II) (15 мг, 0,1 экв.) и K₃PO₄ и суспензию дегазировали и повторно заполняли с помощью азота (3 цикла). Реакционную смесь нагревали при 100°C и осуществляли наблюдение с помощью LC-MS. После выдерживания в течение ночи реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью EtOAc, MeOH и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт (**190**) в первую очередь очищали с помощью элюирования посредством колоночной хроматографии на силикагеле с помощью DCM/MeOH, от 0 до 10% MeOH в течение 25 мин., с последующим применением обращенной фазы с водой/ацетонитрилом с получением необходимого продукта (90 мг, 40%). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ_H 1,40 (3H, d, J=7,0 Гц), 3,05 (7H, s), 3,66 (1H, s), 3,76 (1H, s), 4,88-4,83 (1H, m), 5,05 (1H, t, J=5,3 Гц), 7,55 (1H, t, J=6,3 Гц), 8,16 (1H, s), 8,41 (1H, d, J=8,0 Гц), 8,58 (1H, s), 8,66 (1H, d, J=4,8 Гц), 9,21 (1H, s). MS (масса/заряд): 488,0 [M+H]⁺; >99% чистота.

Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-6-(5-трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (191)

[00214] Соединение **191** получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной выше на общей схеме IV, и следующей методикой защиты.

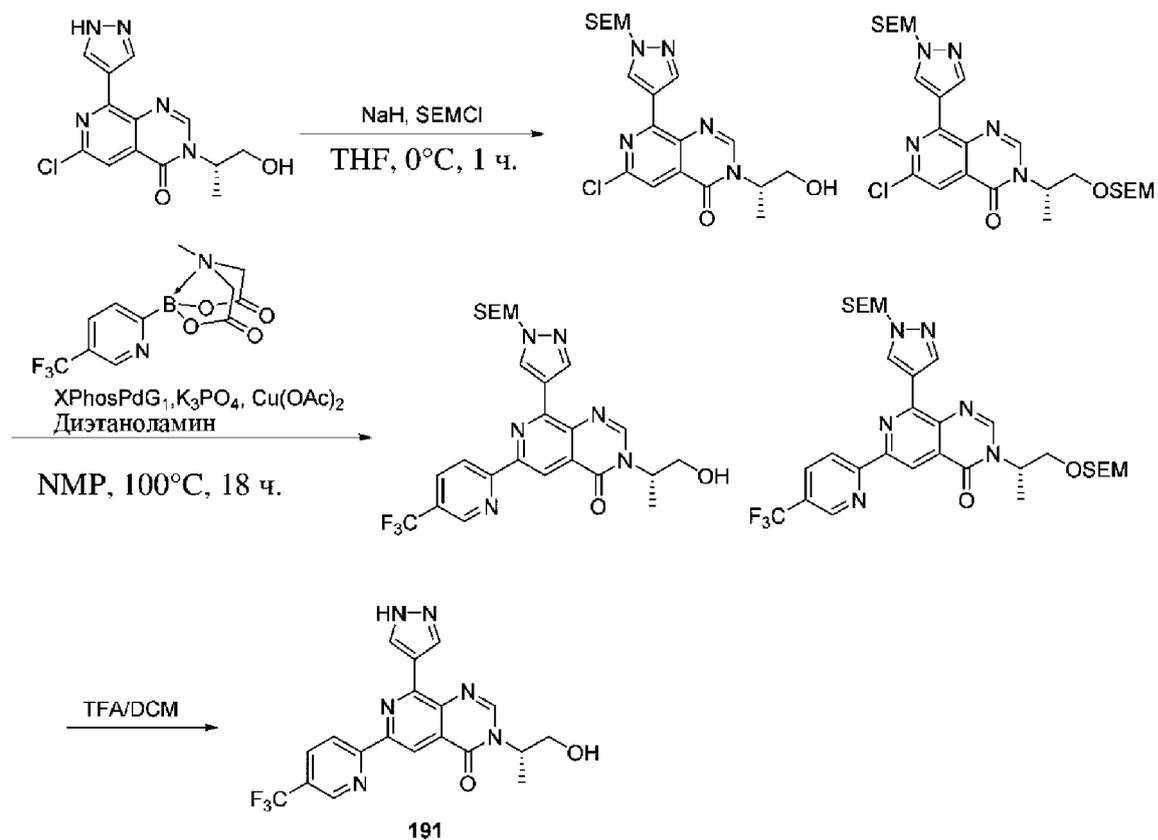
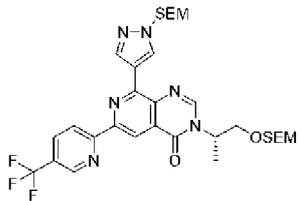


Схема VI

[00215] В таблице 29 описаны промежуточные соединения, синтезированные по общей схеме VI.

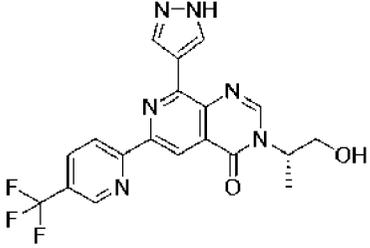
Таблица 29

Название промежуточного соединения	Структура и название	$^1\text{H-ЯМР}$	MS [масса/заряд] ⁺ ; Чистота (%)
T1		Н. д.	436,1; 566,3
T2A & T2B		Моносоединение согласно SEM (T2A): $^1\text{H ЯМР}$ ($\text{CHCl}_3\text{-}d$, 400 МГц): δ_{H} 0,98 (2H, t, $J=8,2$ Гц), 3,53 (1H, s), 3,67 (2H, t,	Моно-SEM (T2A): 547,2

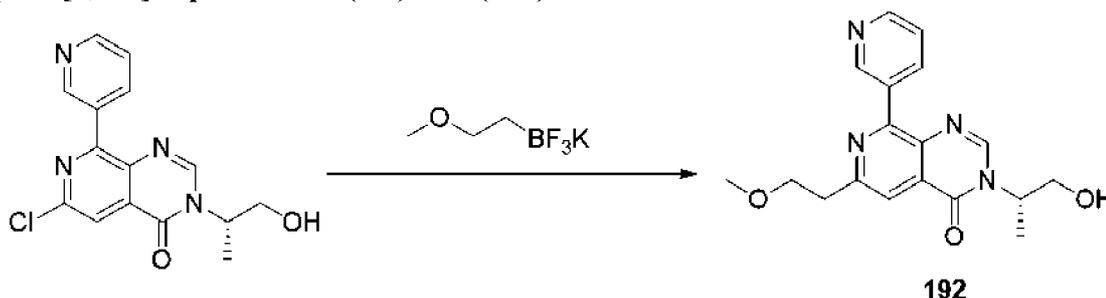
	<p>T2A: (<i>S</i>)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>  <p>T2B: (<i>S</i>)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)пропан-2-ил)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p>$J=8,2$ Гц), 4,03-3,97 (1H, m), 4,07 (1H, s), 5,12 (1H, s), 5,53-5,47 (2H, m), 8,01 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 8,25 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,70 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,91 (1H, s).</p> <p>Биссоединение согласно SEM</p> <p>(T2B): ^1H ЯМР (CHCl_3-<i>d</i>, 400 МГц): δ_{H} -0,07 (6H, s), 0,97-0,84 (4H, m), 3,68-3,46 (4H, m), 3,96-3,82 (2H, m), 4,68-4,67 (2H, m), 5,25 (1H, s), 5,55 (2H, s), 8,08 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 8,38-8,36 (1H, m), 8,63 (1H, s), 8,70 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 8,88 (1H, s), 8,97 (1H, s), 9,09-9,08 (1H, m).</p>	
--	---	---	--

[00216] В таблице 30 указано соединение, которое синтезировали в соответствии со схемой синтеза VI выше.

Таблица 30

Номер соединения	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
191	 <p>(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он</p>	¹ H ЯМР (CHCl ₃ -d, 400 МГц): δ _H 1,44 (3H, d, J=7,0 Гц), 3,68 (1H, s), 3,79 (1H, s), 4,90 (1H, s), 5,10 (1H, s), 8,37 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,62 (1H, s), 8,85 (3H, t, J=7,9 Гц), 9,13 (1H, s), 13,24 (1H, s).	417,1; >99%

Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метоксиэтил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (192)



[00217] В нагреваемый в печи флакон для микроволновой обработки помещали бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (5,6 мг, 0,05 ммоль), трифтор(2-метоксиэтил)-λ4-боран, соль калия (40 мг, 0,24 ммоль), Cs₂CO₃ (154 мг, 0,47 ммоль) и (S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (50 мг, 0,16 ммоль). Флакон герметично закрывали, дегазировали и снова заполняли с помощью N². Добавляли дегазированный диоксан-H₂O(4:1, 1 мл) с помощью шприца. Реакционную смесь затем помещали на масляную баню, предварительно нагретую при 100°C и перемешивали в течение 24 ч. при данной температуре. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через подушку из целита. Фильтрат промывали водой, солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой с получением указанного в заголовке соединения (**192**). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δH 1,39 (3H, d, J=7,0 Гц), 3,17 (2H, t, J=6,4 Гц), 3,24 (3H, s), 3,64-3,61 (1H, m), 3,77 (3H, t, J=6,7 Гц), 4,85 (1H, s), 5,03 (1H, t, J=5,5 Гц), 7,53 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,93 (1H, s), 8,40 (1H, d, J=7,9 Гц), 8,47 (1H, s), 8,64 (1H, d, J=4,6 Гц), 9,20 (1H, s). MS (масса/заряд): 341,1 [M+H]⁺; 96% чистота.

Получение (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(2-метоксиэтил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (193)

[00218] Соединение **193** получали в соответствии процедурой, аналогичной описанной выше на общей схеме IV и последующей стадией алкил-арильного сочетания в соответствии с процедурой для соединения **192**.

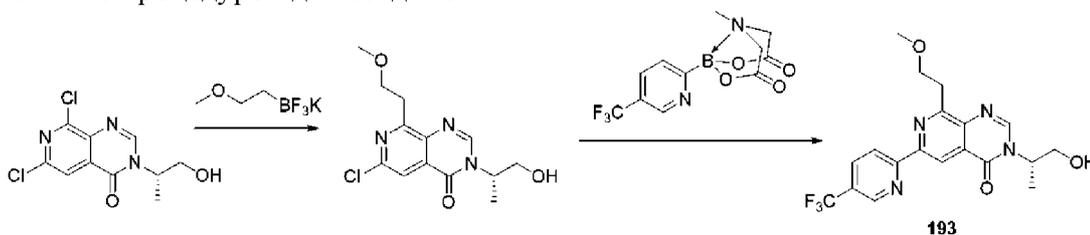
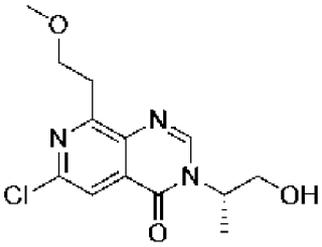


Схема VII

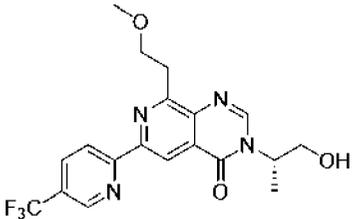
[00219] В таблице 31 описано промежуточное соединение, синтезированное посредством общей схемы VII.

Таблица 31

Название промежуточного соединения	Структура и название	¹ H-ЯМР	MS [масса/заряд]] ⁺ ; Чистота (%)
U1	 <p data-bbox="475 674 959 819">(S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(2-метоксиэтил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	Н. д.	298,0; Н. д.

[00220] В таблице 32 указано соединение, которое синтезировали в соответствии со схемой синтеза VII выше.

Таблица 32

Номер соединения	Структура/название соединения	¹ H-ЯМР	MS (масса/заряд) [M+H] ⁺ ; Чистота (%)
193	 <p data-bbox="465 703 981 906">(S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(2-метоксиэтил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4(3<i>H</i>)-он</p>	<p data-bbox="1032 549 1794 804">¹H ЯМР (CH₃OH-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ_H 1,54 (3H, d, <i>J</i>=7,1 Гц), 3,39 (3H, s), 3,63 (2H, t, <i>J</i>=6,8 Гц), 3,84 (1H, d, <i>J</i>=12,1 Гц), 3,94 (1H, d, <i>J</i>=7,5 Гц), 4,02 (2H, t, <i>J</i>=6,9 Гц), 4,98 (2H, s), 8,25 (1H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 8,46 (1H, s), 8,71 (1H, d, <i>J</i>=8,4 Гц), 9,01 (2H, d, <i>J</i>=17,4 Гц).</p>	<p data-bbox="1912 628 2002 724">409,1; >98%</p>

Пример 2. DRE-анализ репортерного гена люциферазы

[00221] AHR связывается с диоксин-чувствительными элементами (DRE) выше генов, которые он активирует. Одним из показателей активности AHR является активация репортерного гена, такого как ген люциферазы, ниже одного или нескольких элементов DRE. Активность люциферазы будет отражать активацию и ингибирование AHR в клетках, экспрессирующих его репортер. 20000 клеток карциномы печени человека HepG2 - репортерных клеток AhR-Luc² или аденокарциномы толстой кишки человека HT29 - репортерных клеток AhR или другой клеточной линии с репортером DRE-люциферазы, стабильно трансфицированных, высевали в минимальной основной среде Игла, 10% FBS, инактивированной нагреванием, с 1X заменимых аминокислот Pen-Strep (10 000 ед/мл) и нормоцина (100 мкг/мл) в планшетах (96-луночных, 384-луночных или других планшетах) и инкубировали в течение ночи при 37°C в инкубаторе с CO₂ и обрабатывали с антагонистами AhR и без них при логарифмическом разведении, начиная с 100 мкМ.

[00222] Через 1 час клетки высевали с лигандом, активирующим AHR, таким как TCDD, кинуренин, ITE (метиловый эфир 2-(1H-индол-3-илкарбонил)-4-тиазолкарбоновой кислоты), VAF347, BNF (бетанафтофлавон), FICZ (6-формилиндоло(3,2-b)карбазол) или другие лиганды AHR в их определенной концентрации EC₅₀ добавляли к клеткам с антагонистом AHR или без него.

[00223] Клетки инкубировали в течение 24 или 48 часов или в другой момент времени, а затем супернатант анализировали для определения активности люциферазы в виде считывания активации или ингибирования AHR. Уровень люциферазы измеряли с помощью коммерческого набора для анализа QUANTI-Luc™ от Invivogen в соответствии с инструкциями производителя.

[00224] Уровень люциферазы с добавлением только лиганда-агониста был максимальным сигналом, в то время как уровень люциферазы без антагониста был минимальным сигналом. Значения IC₅₀ определяли в виде концентрации, которая ингибирует половину активности люциферазы. Уровень IC₅₀ люциферазы в отношении соединений в соответствии с настоящим изобретением приведен в **таблице 33**. “А” обозначает значение IC₅₀ менее 100 нМ, “В” обозначает IC₅₀ от 100 до 500 нМ, “С” обозначает IC₅₀ выше 500 нМ и “D” обозначает то, что значение IC₅₀ не может быть получено из данных.

Таблица 33

Номер соединения	НерG2-Лус IC ₅₀ (нМ)
1	A
2	B
3	B
4	B
5	A
6	D
7	A
8	A
9	A
10	B
11	C
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	C
20	B
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	B
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	C
41	A
42	A
43	D
44	A
45	A

Номер соединения	НерG2-Лус IC ₅₀ (нМ)
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	C
53	B
54	A
55	A
56	B
57	A
58	A
59	C
60	A
61	B
62	A
63	B
64	C
65	B
66	A
67	A
68	A
69	B
70	A
71	A
72	A
73	C
74	A
75	B
76	B
77	C
78	B
79	A
80	C
81	A
82	A
83	A
84	C
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	B

Номер соединения	HepG2-Luc IC ₅₀ (нМ)
92	A
93	B
94	A
95	A
96	A
97	C
98	A
99	A
100	C
101	A
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	A
109	A
110	A
111	A
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
1123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	A
137	A

Номер соединения	HepG2-Luc IC ₅₀ (нМ)
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	C
156	A
157	A
158	B
159	A
160	A
161	A
162	A
163	A
164	B
165	A
166	A
167	B
168	A
169	A
170	A
171	A
172	A
173	B
174	A
175	A
176	A
177	A
178	A
179	A
180	B
181	C
182	B
183	C

Номер соединения	НерG2-Luc IC₅₀ (нМ)
184	C
185, энантиомер 1	A
185, энантиомер 2	A
186	A
187	C
188	B
189	C
190	C
191	A
192	C
193	

Пример 3. Анализ экспрессии гена CYP1A1

[00225] Линии клеток колоректального рака (CRC) человека и мыши, HT29 и HT26 соответственно, Американская коллекция типовых культур (ATCC), высевают в стерильные 96-луночные планшеты, обработанные тканевой культурой (ThermoFisher) в количестве $8,0 \times 10^5$ клеток на лунку, и выращивают в течение ночи при 37°C , 5% CO_2 в полной DMEM (Gibco) для достижения конfluence. После вытягивания инкубационной среды из клеточных монослоев ткани затем промывают с помощью 200 мкл подогретого раствора PBS, а затем в каждую лунку добавляют 190 мкл предварительно нагретой среды для роста. Антагонист AhR, представляющий интерес, разводят в 20-кратной концентрации в среде для выращивания, содержащей 2% DMSO, и добавляют 10 мкл растворов соединения в соответствующие лунки в трех повторностях. Через 1 час лиганд, активирующий AHR, такой как TCDD, кинуренин, ITE (2-(1H-индол-3-ил-карбонил)-4-тиазолкарбоновый метиловый эфир), VAF347, BNF (бетанафтофлавоин), FICZ (6-формилиндол(3,2-b)карбазол или другие лиганды AHR добавляют с антагонистом AHR или без него в течение 24 часов, после чего среду удаляют и будут хранить при -80°C для последующего анализа цитокинов. В конце инкубации среду вытягивают из клеток CRC и клетки промывают 100 мкл холодного раствора PBS. РНК выделяют с помощью набора TaqMan™ Gene Expression Cells-to-CT™ (ThermoFisher) в соответствии с протоколом производителя. QuantStudio 6 Flex (Applied Biosciences) используют для анализа уровней мРНК CYP1A1 с использованием GAPDH в качестве эндогенного контроля. Наборы зондов TaqMan™ для обоих генов приобретают у ThermoFisher. Образцы анализируют в трех повторностях, а данные анализируют с использованием программного обеспечения QuantStudio и представляют в виде линейных значений и значений \log_2 ($\Delta\Delta\text{CT}$). Статистический анализ проводится с использованием двустороннего t-критерия, сравнивающего уровни CYP1A1 в присутствии каждого отдельного соединения с отрицательным контролем среды-носителя. Соединения с IC_{50} в диапазоне наномолярных концентраций рассматриваются для дальнейшей оценки. Этот анализ можно использовать для подтверждения ингибирующего действия соединений перед тестированием с использованием модели *in vivo*.

Пример 4. Анализ РВМС (CD8+) человека

[00226] Донорскую кровь человека (8 мл) собирают в пробирки СРТ с цитратом натрия и центрифугируют при $1600 \times g$ в течение 20 минут при комнатной температуре. Собирают лейкоцитарную пленку, содержащую РВМС, и переносят в 50 мл коническую пробирку, содержащую 30 мл среды RPMI-1640 при комнатной температуре (с добавлением пенициллина-стрептомицина). РВМС центрифугируют при $400 \times g$ в течение 10 минут при 10°C . Осажденные РВМС дважды промывают в 10 мл среды RPMI-1640 (с добавлением пенициллина-стрептомицина), затем ресуспендируют в среде RPMI-1640 (с добавлением пенициллина-стрептомицина, фетальной бычьей сыворотки и L-глутамин: RPMI-1640 полная среда). РВМС фильтруют через сетку с размером 70 микрон для полного удаления продукта распада клеток. Объем доводят до достижения $1,66 \times 10^6$

клеток/мл, из которых 180 мкл (300000 РВМС) добавляют в каждую лунку 96-луночного планшета (стерильного, обработанного культурой тканей, круглодонного). РВМС в 96-луночном планшете выдерживают в течение 30 минут в инкубаторе при 37°C, 5% CO₂, затем обрабатывают с помощью 10 мкл указанного соединения. Для CD8⁺ анализа дифференцировки (Т-клетки киллеры) культивируют РВМС (1-10 × 10⁴ клеток) в полной среде RPMI-1640 в течение 2, 4 и 6 суток и стимулируют с помощью 5 мкл/мл активатора Т-клеток ImmunoCult™ Human CD3/CD28/CD2; Stemcell #10990) в присутствии/в отсутствии соединений-антагонистов AhR. Жизнеспособность клеток **определяли** с применением красителя для определения жизнеспособности (eBioscience Fixable Viability Dye eFluor 780: ThermoFisher 65-0865-14) при разбавлении 1:500. Клетки отбирали для CD8⁺, определенные как живые, CD11c[—], CD14[—], CD19[—], CD8⁺, CD4⁻, CD3⁺. Процент (%) CD8⁺ рассчитывали как процент клеток CD8⁺ по отношению к общему количеству живых Т-клеток. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism с использованием однофакторного ANOVA.

Пример 5. Анализ цитокинов РВМС человека

[00227] Донорскую кровь человека (8 мл) собирают в пробирки СРТ с цитратом натрия и центрифугируют при 1600 ×g в течение 20 минут при комнатной температуре. Собирают лейкоцитарную пленку, содержащую РВМС, и переносят в 50 мл коническую пробирку, содержащую 30 мл среды RPMI-1640 при комнатной температуре (с добавлением пенициллина-стрептомицина). Образцы РВМС центрифугируют при 400 ×g в течение 10 минут при 10°C. Осажденные РВМС дважды промывают в 10 мл среды RPMI-1640 (с добавлением пенициллина-стрептомицина), затем ресуспендируют в среде RPMI-1640 (с добавлением пенициллина-стрептомицина, фетальной бычьей сыворотки и L-глутамина: RPMI-1640 полная среда). РВМС фильтруют через сетку с размером пор 70 микрон для удаления любого продукта распада клеток. Объем доводят до достижения 1,66 × 10⁶ клеток/мл, из которых 180 мкл (300000 РВМС) добавляют в каждую лунку 96-луночного планшета (стерильного, обработанного культурой тканей, круглодонного). РВМС в 96-луночном планшете выдерживают в течение 30 минут в инкубаторе при 37°C, 5% CO₂, затем обрабатывают с помощью 10 мкл указанного соединения. Для анализа секреции цитокинов РВМС культивировали (1-10 × 10⁴ клеток) в полной среде RPMI-1640 в течение 2, 4 и 6 дней и стимулировали с помощью 5 мкл/мл активатора Т-клеток ImmunoCult™ Human CD3/CD28/CD2; Stemcell #10990) в присутствии/в отсутствии соединений-антагонистов AhR. После 2, 4 и 6 дней инкубации при 37°C, 5% CO₂, собирают 100 мкл клеточного супернатанта и переносят в 96-луночный планшет (без обработки тканью, с плоским дном). Планшет центрифугировали при 350 ×g в течение 5 минут при комнатной температуре, а затем прозрачный супернатант переносили в новый 96-луночный планшет (без обработки тканью, с плоским дном). Оставшиеся клетки тестировали на жизнеспособность с использованием люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega). Супернатант анализировали на IL22 и IFγ с использованием методов иммунологического анализа Luminex (система MAGPIX). Уровни цитокинов

РВМС в контрольных образцах, обработанных DMSO, принимали за 100%, и для образцов, обработанных соединением, выражали относительно этого значения.

Пример 6. Анализ определения растворимости

[00228] Исходные растворы испытуемых соединений и контрольных соединений на основании прогестерона готовили в DMSO при концентрации 10 мМ. 15 мкл исходного раствора (10 мМ) каждого образца помещали по порядку в соответствующий штатив на 96 лунок. 485 мкл PBS с pH 1,6 и pH 7,4 добавляли в каждую пробирку планшета без крышки для образцов растворимости. Анализ проводили в синглете. В каждую пробирку добавляли по одной палочке для перемешивания, а затем пробирку закрывали формованной пробкой из PTFE/силикона. Планшеты с образцами растворимости затем переносили в шейкер для планшетов Eppendorf Thermomixer Comfort и встряхивали при 25°C при 1100 об./мин. в течение 2 часов. По истечении 2 часов пробки удаляли, палочки для перемешивания удаляли с помощью большого магнита. Образцы с планшета для образцов растворимости переносили на планшет для фильтрования. Все образцы фильтровали с применением вакуумного коллектора. Из фильтрата отбирали аликвоту 5 мкл с последующим добавлением 495 мкл смеси H₂O и ацетонитрила, содержащей внутренний стандарт (1:1). Для разбавления разбавителя в соответствии с формой пика использовали определенную долю воды высокой степени очистки. Фактор разбавления меняли в соответствии со значениями растворимости и ответным сигналом LC-MS.

[00229] Из STD планшета с 10 мМ DMSO 6 мкл переносили в оставшийся пустой планшет, а затем в этот планшет добавляли 194 мкл DMSO, чтобы получить концентрацию STD 300 мкМ. Из STD планшета с 300 мкМ DMSO 5 мкл переносили в оставшийся пустой планшет, а затем в этот планшет добавляли 495 мкл смеси H₂O и ацетонитрила, содержащей внутренний стандарт (1:1), чтобы получить конечную концентрацию STD 3 мкМ. Для разбавления разбавителя в соответствии с формой пика использовали определенную долю воды высокой степени очистки. Концентрации стандартных образцов меняли в соответствии с ответным сигналом LC-MS.

[00230] Пластину помещали на луночный планшет с автодозатором. Образцы оценивали с помощью анализа посредством LC-MS/MS.

[00231] Все расчеты проводили с применением Microsoft Excel.

[00232] Фильтрат анализировали и определяли количественно относительно стандарта известной концентрации с использованием LC в сочетании с идентификацией и количественным определением пиков масс-спектра. Значения растворимости тестируемого соединения и контрольного соединения рассчитывали следующим образом:

[00233]

$$[\text{Sample}] = \frac{\text{Соотношение площади образца} \times \text{INJ об. STD} \times \text{DF образца} \times [\text{STD}]}{\text{Соотношение площади STD} \times \text{INJ об. образца}}$$

[00234] Любое значение соединений, выходящее за указанные пределы, отбрасывали и эксперимент повторяли.

[00235] Растворимость соединений согласно настоящему изобретению в буферных

растворах с рН 1,6 и 7,4 представлена в **таблице 34**. “+++” обозначает значение растворимости, равное или превышающее 1 мкМ, “++” обозначает значение растворимости от 0,1 до 1 мкМ, а “+” обозначает значение растворимости менее 0,1 мкМ.

Таблица 34

Номер соединения	Водн. Растворимость при рН=1. 6 (мкМ)	Водн. Растворимость при рН=7,4 (μМ)
1		++
7	++	+
8		
9	+++	+++
12	+++	+++
16	+++	+++
17	+++	+++
18	+++	+++
21	+++	+++
22	+++	+++
23	+++	+++
24	+++	+++
25	++	+
27	++	++
30		++
31		++
33		+
34	+++	+++
36	+++	+
37	+++	+
38	+	+
44		++
46	+++	+++
47		++
48	+++	++
49	+	+
50	+++	+++
51	++	++
54	+++	+++
55	+++	+++
57	+++	+++
58	+	+
60	+++	+++
66	+++	+++
68	+++	+++
70	+++	+++
71	+++	+++

Номер соединения	Водн. Растворимость при рН=1. 6 (мкМ)	Водн. Растворимость при рН=7,4 (μМ)
74	+++	+++
79	+++	+++
81	+++	+++
82	+++	+++
83	+++	+++
85	+++	+++
86	+++	+++
88	+++	++
89	+++	+++
92	++	+
95	+++	+++
99	+++	++
101	++	+
102	++	++
103	++	+
104	+++	+++
105	+++	+++
109	++	++
110	+	+
111	++	+
112	+++	+++
114	++	++
115	++	++
116	++	++
117	+++	+++
120	+++	+++
122	+++	+++
123	+++	+
124	+++	+
125	+++	+++
126	+++	+++
129	+++	+++
136	+++	++
139	+++	+++
140	+++	+++
142	++	++
143	+++	+++
144	+++	+++
145	+++	++
148	+++	+++
151	++	++
152	+++	+++
154	+++	+++
156	+++	+++
160	+++	+++
161	+++	+++

Номер соединения	Водн. Растворимость при pH=1,6 (мкМ)	Водн. Растворимость при pH=7,4 (μМ)
162	+++	+++
163	+++	+++
177	+++	++
183	+++	+++
185, энантиомер 1	+++	++
185, энантиомер 2	+++	++

BLD: Ниже предела обнаружения.

Пример 7. Анализ стабильности гепатоцитов

[00236] Приготовление рабочих растворов: готовили 10 мМ исходных растворов испытуемого соединения и положительного контроля в DMSO. В отдельных конических пробирках 10 мМ раствор испытуемого соединения и положительный контроль разбавляли до 100 мкМ путем объединения 198 мкл 50% ацетонитрила/50% воды и 2 мкл 10 мМ исходного раствора.

[00237] Получение гепатоцитов: среду для инкубации (среда William's E с добавлением GlutaMAX) и среду для оттаивания гепатоцитов помещали на водяную баню с температурой 37°C и нагревали в течение не менее 15 минут перед использованием. Флакон с криоконсервированными гепатоцитами был перенесен из хранилища таким образом, чтобы флаконы оставались при криогенных температурах до тех пор, пока не начнется процесс оттаивания. Клетки размораживали, помещая флакон в водяную баню при 37°C и осторожно встряхивая флаконы в течение 2 минут. После завершения оттаивания флакон опрыскивали 70% этанолом и переносили в бокс биологической безопасности. Наконечник пипетки с широким отверстием использовали для переноса гепатоцитов в коническую пробирку объемом 50 мл, содержащую среду для размораживания. Коническую пробирку объемом 50 мл помещали в центрифугу и вращали при 100 g в течение 10 минут. После завершения центрифугирования оттаивающую среду вытягивали и ресуспендировали гепатоциты в достаточном количестве инкубационной среды, чтобы получить $\sim 1,5 \times 10^6$ клеток/мл. С применением окрашивания АО/PI, подсчитывали клетки и определяли плотность жизнеспособных клеток. Клетки с плохой жизнеспособностью (<75% жизнеспособности) были признаны непригодными для использования. Клетки разбавляли с помощью инкубационной среды до рабочей плотности клеток $0,5 \times 10^6$ жизнеспособных клеток/мл.

[00238] Процедура определения стабильности: 198 мкл гепатоцитов вносили пипеткой в каждую лунку 96-луночного непокрытого планшета. Планшет помещали в инкубатор для нагревания гепатоцитов на 10 минут. 2 мкл 100 мкМ тестируемого соединения или растворов положительного контроля пипеткой вносили в соответствующие лунки 96-луночного непокрытого планшета для того, чтобы начать реакцию. Планшет возвращали в инкубатор на установленные моменты времени. Содержимое лунок переносили аликвотами по 25 мкл в моменты времени 0, 15, 30, 60, 90 и 120 минут. Затем аликвоты смешивали с 6 объемами (150 мкл) ацетонитрила, содержащего внутренний

стандарт, IS (100 нМ алпразолама, 200 нМ кофеина и 100 нМ толбутамида), чтобы остановить реакцию. Смесь перемешивали вихревым способом в течение 5 минут. Образцы центрифугировали в течение 45 минут при 3220 g. Аликвоту 100 мкл супернатанта разбавляли 100 мкл воды с высокой степенью очистки и смесь использовали для анализа LC/MS/MS. Все инкубации проводили в двух повторностях.

[00239] Данные анализа. Все расчеты проводили с применением Microsoft Excel. Площади пиков определяли на основании экстракционных ионных хроматограмм. Период полувыведения *in vitro* ($t_{1/2}$) исходного соединения определяли с помощью регрессионного анализа зависимости процента исчезновения исходного соединения от времени.

[00240] Период полувыведения *in vitro* ($t_{1/2}$ *in vitro*) определяли по величине наклона:
in vitro $t_{1/2} = 0,693/k$

[00241] Преобразование $t_{1/2}$ *in vitro* (в мин.) во внутренний клиренс *in vitro* ($CL_{\text{внутр.}}$ *in vitro*, в мкл/мин./ 1×10^6 клеток) выполняли с использованием следующего уравнения (среднее значение повторных определений):

$$\text{in vitro } CL_{\text{внутр.}} = kV/N$$

V=объем инкубации (0,2 мл);

N=число гепатоцитов на лунку ($0,1 \times 10^6$ клеток).

[00242] Правила обработки данных. Правила для обработки данных показаны в **таблице 35**.

Таблица 35

Оставшийся %	
≥80% при 120 мин.	<p>Если получают Т-критерий с $p < 0,05$, то указывают рассчитанное значение $CL_{\text{внутр.}}$;</p> <p>Когда рассчитанное значение $CL_{\text{внутр.}} < 3,73$, вместо рассчитанного значения указывают $< 3,73$. Если Т-критерий с $p < 0,05$ не получен, то указывают $< 3,73$ для значения $CL_{\text{внутр.}}$ и $> 371,12$ для значения $t_{1/2}$, когда все остальные точки данных попадают в диапазон 80-120% (одна точка данных находится в диапазоне 70%~130%, в противном случае эксперимент следует повторить).</p>
<80% при 120 мин.	<p>Из расчета всегда удаляют все точки, в которых осталось $< 10\%$ от 0,5-минутной выборки, но оставляют как минимум 2 точки.</p> <p>Если получен Т-критерий с $p < 0,05$, указывают рассчитанное значение $CL_{\text{внутр.}}$.</p> <p>Если Т-критерий с $p < 0,05$ не получен, эксперимент необходимо повторить.</p>

[00243] Клиренс соединений согласно настоящему изобретению в гепатоцитах

печени человека и крысы представлен в **таблице 36**. “+++” обозначает значение $CL_{\text{внутр.}}$ менее 20 мл/мин./кг, “++” обозначает значение $CL_{\text{внутр.}}$ от 20 до 50 мл/мин./кг и “+” обозначает значение $CL_{\text{внутр.}}$ выше 50 мл/мин./кг.

Таблица 36

Номер соединения	Клиренс гепатоцитов человека (мл/мин./кг)	Клиренс гепатоцито в человека (мл/мин./кг) согласно анализу гепатоцито в в планшетах Pharmaron	Клиренс гепатоцито в человека (мл/мин./кг) согласно анализу слияния гепатоцито в в планшетах	Клиренс гепатоцито в крысы (мл/мин./кг)	Клиренс гепатоцитов мыши (мл/мин./кг)
1	+++			++	
7	++			++	++
8	+++			++	
9	+++	+++	+++	+++	++
12	+++		+++	+++	++
16	+++	+++		+++	++
17	++			+	+
18	+++	+++		+++	+
21	+++			+++	++
22	+++			++	++
23	+++	+++			
25	+++				
27	+++			+++	
30	+++	+++		++	++
31	+++			++	
33	+++			++	
34	+++				
44	+++			+++	
46	+++	+++	+++	+++	++
47	+++			+++	
50	++				
51	+++				
54	+++				
55	++				
57	+++		+++		

58	+++				++
60	+++	+++		+++	++
66	++				
68	+++		+++	+++	
70	+++				
71	+++				
74	+++			++	+
79	+++	+++		+++	
81	+++				
82	+++				
83	+++		+++		
85	+++				
86	+++				
88	+++				
89	+++				
92	+++				
95	+++				
99	+++				
101	+++				
102	+++				
103	+++			++	
104	+++				
105	+++	+++		+++	++
109	+++				
110	+++				
111	+++				
112	+++				
114	+++				
115	+++				
116	+++				
117	+++				
120	+++				
122	+++				
123	+++				

124	+++				
125	+++	+++		+	
126	+++				
134	+++				
136	+++				
139	+++				
140	+++				
142	+++				
143	+++				
144	+++				
145	+++				
150	+++				
151	+++				
152	++				
154	+++				
156	+++				
160	+++				
161	+++	+++			
162	+++				
163	+++		+++		
177	++				
183	+++				
185, энантиомер 1	+++			++	+
185, энантиомер 2	+++			++	+

Пример 8. Анализ стабильности микросом печени

[00244] Маточный раствор получали в соответствии с таблицей 37.

Таблица 37

Реагент	Исходная концентрация	Объем	Конечная концентрация
Фосфатный буфер	100 мМ	210 мкл	100 мМ
Микросомы	20 мг/мл	6,25 мкл	0,5 мг/мл

[00245] Два отдельных экспериментов проводили следующим образом.

[00246] С использованием кофакторов (NADPH): 25 мкл 10 мМ NADPH добавляли к образцам в процессе инкубации. Конечные концентрации микросом и NADPH составили 0,5 мг/мл и 1 мМ соответственно. Конечная концентрация микросом составила 0,5 мг/мл. Смесь предварительно нагревали при 37°C в течение 10 минут. Реакцию начинали с добавления 2,5 мкл 100 мкМ растворов контрольного соединения или тестируемого соединения. Применяли верапамил в качестве положительного контроля в данных исследованиях. Конечная концентрация тестового соединения или контрольного соединения составляла 1 мкМ. Инкубационный раствор инкубировали в воде при 37°C. Аликвоты по 25 мкл отбирали из реакционного раствора через 0,5, 5, 15, 30 и 60 минут. Реакцию останавливали добавлением 5 объемов холодного ацетонитрила с IS (200 нМ кофеина и 100 нМ толбутамида). Образцы центрифугировали при 3, 220 g в течение 40 минут. Аликвоту 100 мкл супернатанта смешивали со 100 мкл H₂O с высокой степенью очистки и затем использовали для анализа LC-MS/MS.

[00247] Данные анализа. Все расчеты проводили с применением Microsoft Excel. Площади пиков определяли на основании экстракционных ионных хроматограмм. Значение наклона *k* определяли линейной регрессией натурального логарифма остаточного процента исходного лекарственного средства в зависимости от кривой времени инкубации.

[00248] Период полувыведения *in vitro* ($t_{1/2}$ *in vitro*) определяли по величине наклона:
in vitro $t_{1/2} = -(0,693 / k)$

[00249] Преобразование *in vitro* $t_{1/2}$ (мин.) во внутренний клиренс *in vitro* (*in vitro* CL_{внутр.}, в мкл/мин./мг белка) выполняли с использованием следующего уравнения (среднее значение повторных определений):

$$\textit{in vitro} \text{ CL}_{\text{внутр.}} = \left(\frac{0,693}{(t_{1/2})} \right) * \left(\frac{\text{объем инкубирования (мкл)}}{\text{количество белков (мг)}} \right)$$

[00250] Расчеты отмасштабированного CL_{внутр.} (мл/мин./кг), прогнозируемого CLH (мл/мин./кг) и EH были выполнены с использованием следующего уравнения:

Увеличенный CL_{внутр.} = $(0,693/t_{1/2}) \times (1/(\text{концентрация микросомального белка (0,5 мг/мл)})) \times \text{коэффициенты масштабирования}$;

предполагаемый CLH = $(\text{QH} \times \text{отмасштабированный CL}_{\text{внутр.}} \times f_{\text{ub}}) / (\text{QH} + \text{отмасштабированный CL}_{\text{внутр.}} \times f_{\text{ub}})$;

EH = $\text{предполагаемый CLH} / \text{QH}$

где QH представляет собой поток крови печени (мл/мин./кг) (**таблица 32**),

f_{ub} представляет собой долю несвязанного лекарственного средства в плазме, которая принимается равной 1.

[00251] Масштабные коэффициенты для прогнозирования внутреннего клиренса в микросомах человека и мыши приведены в **таблице 38**.

Таблица 38

Виды	Микросомаль	Масса печени	Коэффициент	Поток крови
------	-------------	--------------	-------------	-------------

	ный белок на грамм печени	на кг массы тела	масштабиро вания*	печени
Человек	48,8	25,7 (человек)	1254,2 человек)	20,7 (человек)
		40,0 (крыса)	1792 (крыса)	55,2 (крыса)

*Коэффициент масштабирования=(микросомальный белок на грамм печени) × (масса печени на килограмм массы тела)

[00252] Правила обработки данных. Правила для обработки данных показаны в таблице 39.

Таблица 39

Оставшийся %	Правила обработки
≥80% при 60 мин.	Если получен Т-критерий с $p < 0,05$, указывают рассчитанное значение $CL_{\text{внутр.}}$. Если получен Т-критерий с $p < 0,05$, указывают рассчитанное значение $CL_{\text{внутр.}}$; если расчетное значение $CL_{\text{внутр.}} < 7,50$, вместо расчетного значения указывают $< 7,50$. Если Т-критерий с $p < 0,05$ не получен, то указывают $< 7,50$ для значения $CL_{\text{внутр.}}$ и $> 184,78$ для значения $t_{1/2}$, когда все остальные точки данных попадают в диапазон 80-120% (одна точка данных находится в диапазоне 70%~130%, в противном случае эксперимент следует повторить).
<80% при 60 мин.	Из расчета всегда удаляют все точки, в которых осталось $< 10\%$ от 0,5-минутной выборки, но оставляют как минимум 2 точки. Если получен Т-критерий с $p < 0,05$, указывают рассчитанное значение $CL_{\text{внутр.}}$. Если Т-критерий с $p < 0,05$ не получен, эксперимент необходимо повторить.

[00253] Клиренс соединений согласно настоящему изобретению в микросомах печени человека и крысы представлен в таблице 40. “+++” обозначает значение $Cl_{\text{внутр.}}$ менее 10 мл/мин./кг, “++” обозначает значение $Cl_{\text{внутр.}}$ от 10 до 20 мл/мин./кг и “+” обозначает значение $Cl_{\text{внутр.}}$ выше 20 мл/мин./кг.

Таблица 40

Номер соединения	Клиренс гепатоцитов человека (мл/мин./кг)
7	+++
12	+++
16	+++
17	+
18	+++

21	+++
22	+++
23	+++
24	++
25	+++
27	+++
34	+++
36	+++
48	+++
49	+++

Пример 9. Анализ проницаемости Caco-2

[00254] Получение клеток Caco-2. 50 мкл и 25 мл среды для культивирования клеток добавляли в каждую лунку вставки Transwell и резервуара соответственно. Планшеты HTS Transwell инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 1 часа перед посевом клеток. Клетки Caco-2 разбавляли культуральной средой до 6,86 x 10⁵ клеток/мл и вносили 50 мкл клеточной суспензии в лунку фильтра 96-луночного планшета Transwell HTS. Клетки выращивали в течение 14-18 суток в инкубаторе для культивирования при 37°C, 5% CO₂, относительной влажности 95%. Среду для культивирования заменяли через сутки, начиная не позднее 24 часов после исходного высевания в планшет.

[00255] Оценка целостности монослоя клеток. Среду удаляли из резервуара и каждой вставки Transwell и заменяли предварительно подогретой свежей культуральной средой. Трансэпителиальное электрическое сопротивление (TEER) в монослое измеряли с помощью измерительной системы Millicell Epithelial Volt-Ohm (Millipore, США). Планшет возвращали в инкубатор после проведения измерения. Значение TEER рассчитывали согласно следующему уравнению:

$$\text{измерение TEER (Ом)} \times \text{площадь мембраны (см}^2\text{)} = \text{значение TEER (Ом} \cdot \text{см}^2\text{)}$$

[00256] Значение TEER должно быть больше 230 Ом•см², что свидетельствует о качественном монослое Caco-2.

[00257] Получение растворов. Получали 2 мМ исходных растворов контрольных соединений в DMSO и разбавляли HBSS (10 мМ HEPES, pH 7,4) с получением 10 мкМ рабочего раствора. Получали 0,2 мМ исходных растворов испытуемых соединений в DMSO и разбавляли HBSS (10 мМ HEPES, pH 7,4 с 0,5% BSA) до получения 1 мкМ рабочего раствора. Метопролол, эритромицин и циметидин применяли в качестве контрольных соединений.

[00258] Проведение анализа переноса лекарственных средств. Планшет с Caco-2 удаляли из инкубатора. Монослой промывали дважды с помощью предварительно нагретого HBSS (10 мМ HEPES, pH 7,4). Планшет инкубировали при 37°C в течение 30 минут. Для определения скорости транспортировки лекарственного средства в апикально-базолатеральном направлении добавляли 125 мкл рабочего раствора во вставку Transwell (апикальную камеру). Образец объемом 50 мкл переносили непосредственно из апикальной камеры в 200 мкл ацетонитрила, содержащие IS (100 нМ алпразолам, 200 нМ кофеин и 100 нМ толбутамид) в новом 96-луночном планшете в качестве исходного донорного образца

(А-В) и перемешивали вихревым способом при 1000 об./мин. в течение 10 минут. Лунки в планшете-реципиенте (базолатеральной камере) заполняли 235 мкл транспортного буфера. Для определения скорости транспортировки лекарственного средства в базолатерально-апикальном направлении 285 мкл рабочего раствора добавляли в лунки планшета-реципиента (базолатеральной камеры). Образец объемом 50 мкл переносили непосредственно из базолатеральной камеры в 200 мкл ацетонитрила, содержащие IS (100 нМ алпразолам, 200 нМ кофеин и 100 нМ толбутамид) в новом 96-луночном планшете в качестве исходного донорного образца (В-А) и перемешивали вихревым способом при 1000 об./мин. в течение 10 минут. Трансвел-вставку (апикальную камеру) заполняли 75 мкл транспортного буфера. Действия в отношении апикально-базолатерального направления и базолатерально-апикального направления должны осуществляться в одно и то же время. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 2 часов. По завершению инкубации образцы объемом 50 мкл с донорных сторон (апикальной камеры для потока Ар→В1 и базолатеральной камеры для В1→Ар) и реципиентных сторон (базолатеральной камеры для потока Ар→В1 и апикальной камеры для В1→Ар) переносили в лунки нового 96-луночного планшета с последующим добавлением 4 объемов ацетонитрила, содержащего IS (100 нМ алпразолам, 200 нМ кофеин и 100 нМ толбутамид). Образцы перемешивали вихревым способом в течение 10 минут, образцы объемом 50 мкл переносили в лунки нового 96-луночного планшета с последующим добавлением 50 мкл Нерес и 200 мкл IS. Все образцы перемешивали вихревым способом в течение 10 минут и затем центрифугировали при 3220 g в течение 40 минут. Аликвоту надосадочной жидкости объемом 150 мкл смешивали с подходящим объемом воды с высокой степенью очистки перед проведением анализа LC-MS/MS.

[00259] Данные анализа. Все расчеты проводили с применением Microsoft Excel. Площади пиков определяли на основании экстракционных ионных хроматограмм. Утечку красителя люцифера желтого сквозь монослой можно рассчитывать с помощью следующего уравнения:

$$\text{Вытекание } LY = \left(\frac{I_{\text{акцептора}} \times 0,3}{I_{\text{акцептора}} \times 0,3 + I_{\text{донора}} \times 0,1} \right) \times 100\%$$

где $I_{\text{акцептор}}$ представляет собой интенсивность флуоресценции в акцептрной лунке (0,3 мл), и

$I_{\text{донор}}$ представляет собой интенсивность флуоресценции в донорной лунке (0,1 мл) и выражается в % потерь.

[00260] Доля в процентах люцифера желтого должна составлять менее 1,5%. Однако если значение доли в процентах транспортированного количества красителя люцифера желтого для определенного Transwell составляет более чем 1,5, но определенный P_{app} дигоксина в данном Transwell является качественно схожим с таковым, определенным в повторностях Transwell, то, основываясь на мнении ответственного научного сотрудника, монослой считается приемлемым.

$$[00261] \quad P_{app} = \frac{dQ/dt}{A \times D_0}$$

Кажущаяся проницаемость (P_{app}) может быть рассчитана для анализов переноса лекарственных средств с использованием следующего уравнения:

где P_{app} означает кажущуюся проницаемость (см/с $\times 10^{-6}$);

dQ/dt представляет собой скорость транспортировки лекарственного средства (пмоль/секунду);

A представляет собой площадь поверхности мембраны (см²);

D_0 представляет собой исходную концентрацию донора (нМ; пмоль/см³).

[00262] Коэффициент эффлюкса можно определить с помощью следующего уравнения:

$$\text{Коэффициент эффлюкса} = \frac{P_{app(B-A)}}{P_{app(A-B)}}$$

где $P_{app(B-A)}$ обозначает коэффициент кажущейся проницаемости в базолатерально-апикальном направлении.

и $P_{app(A-B)}$ означает коэффициент кажущейся проницаемости в апикально-базолатеральном направлении.

[00263] Коэффициент кажущейся проницаемости соединений по настоящему изобретению представлен в **таблице 41**. “А” обозначает значение P_{app} более 10×10^{-6} см/с, “В” обозначает значение P_{app} от 2 до 10×10^{-6} см/с, и “С” обозначает значение P_{app} менее 2×10^{-6} см/с.

Таблица 41

Номер соединения	Сасо2 P_{app} (AB)/(BA) (10^{-6} см/с)
1	B/C
7	C/C
8	B/B
9	B/A
12	B/A
16	B/B
17	A/B
18	B/B
21	B/C
22	B/B
27	B/C
30	B/C
31	B/C
33	B/B

34	B/A
44	B/B
46	A/A
47	C/C
60	A/B
74	B/A
103	B/C
105	A/B

Пример 10. Определение связывания с белками плазмы способом ультрацентрифугирования

[00264] Замороженную плазму крови (хранящуюся при -80°C) оттаивали на водяной бане при 37°C с последующим центрифугированием при 3220 g в течение 10 минут для удаления сгустков. Супернатант удаляли в новую пробирку в виде центрифугированной плазмы крови. Сформованную плазму крови предварительно нагревали на водяной бане при 37°C в течение 10 минут. Исходные растворы испытуемых соединений разбавляли до 200 мкМ в DMSO и затем добавляли в плазму крови. Были приготовлены дубликаты образцов. Конечная концентрация соединения составляла $1,0\text{ мкМ}$. Конечная концентрация органического растворителя составляла $0,5\%$. В качестве положительного контроля в анализе использовали варфарин. $1,0\text{ мл}$ обогащенной плазмы переносили в новую отбалансированную пробирку для ультрацентрифугирования. Образцы инкубировали при 37°C , $5\% \text{ CO}_2$ в течение 30 минут. После инкубации оставшиеся ультрацентрифужные пробирки для ультрацентрифугирования центрифугировали при 600000 g в течение 5,5 часов при 37°C . После центрифугирования 50 мкл раствора удаляли из центра пробирок для ультрацентрифугирования в качестве образцов после ультрацентрифугирования, после чего добавляли 50 мкл холостой плазмы крови и 400 мкл раствора для гашения (ацетонитрил, содержащий внутренние стандарты (IS, 100 нМ алпразолама, 500 нМ лабеталола и 2 мкМ кетопрофена)) для осаждения белка и высвобождения соединений. Образцы перемешивали вихревым способом в течение 2 минут с последующим центрифугированием при 20000 g в течение 15 минут при комнатной температуре. Супернатант разбавляли с помощью воды с высокой степенью очистки и затем применяли для анализа LC-MS/MS. Образцы для определения стабильности готовили путем переноса 50 мкл обогащенной плазмы в пробирки объемом $0,6\text{ мл}$ и инкубировали при 37°C , $5\% \text{ CO}_2$ в течение 0,5 и 6 часов. После инкубации к образцам для определения стабильности добавляли 50 мкл PBS (100 мМ , pH 7,4) и 400 мкл раствора для гашения. И затем образцы для определения стабильности обрабатывали так же, как и образцы после ультрацентрифугирования. Супернатант разбавляли с помощью воды с высокой степенью очистки и затем применяли для анализа LC-MS/MS. Образцы с временной точкой 0,5 часа также использовали в качестве контроля без центрифугирования. Образцы в точке времени 0 готовили путем переноса 50 мкл плазмы крови с добавлением в пробирки объемом $0,6\text{ мл}$,

содержащие 50 мкл PBS, с последующим добавлением 400 мкл раствора для гашения для осаждения белка и высвобождения соединения. И затем эти образцы обрабатывали так же, как и образцы после ультрацентрифугирования. Супернатант разбавляли с помощью воды с высокой степенью очистки и затем применяли для анализа LC-MS/MS.

[00265] Данные анализа. Все расчеты проводили с применением Microsoft Excel. Концентрации тестируемого соединения в образцах плазмы крови и плазме крови после ультрацентрифугирования определяли по площадям пиков. Долю в процентах связанного тестируемого соединения рассчитывали следующим образом:

$\% \text{ несвязанного} = (\text{площадь пика после ультрацентрифугирования} / \text{площадь пика без центрифугирования}) \times 100\%$

$\% \text{ связанного} = 100\% - \% \text{ несвязанного}$

Оставшийся $\%$ через 0,5 часа = отношение площадей в момент времени 0,5 часа / отношение площадей в момент времени 0 часов $\times 100\%$

Оставшийся $\%$ за 6 часов = отношение площади в момент времени 6 часов / отношение площади в момент времени 0 часов $\times 100\%$

$$\text{Log}K = \text{Log} \left(\frac{\% \text{ связанного}}{100 - \% \text{ связанного}} \right)$$

[00266] Уровень связывания соединений по настоящему изобретению с белками плазмы крови человека, крыс и мышей приведен в **таблице 42**. “+++” обозначает значение $\%$ связывания менее 50, “++” обозначает значение $\%$ связывания от 50 до 75 и “+” обозначает значение $\%$ связывания выше 75.

Таблица 42

Номер соединения	Связывание с белками плазмы крови человека (% связывания)	Связывание с белками плазмы крови крысы (% связывания)	Связывание с белками плазмы крови человека (% связывания)
1	+		
7	+	+	+
8	+		
9	+	+	+
12	+		+
16	+		+
17	+		+
18	+		+
21	+		+
22	+		+
27	+		

30		+	+
31	+		
33	+		
44	+		
46	+	+	+
47	+		
60	+		+
68	+		+
74	+		
79	+		+
103	+		+
105	+		+
125	+		+

Пример 11. Анализ ингибирования СУР

[00267] Исходные растворы испытуемых соединений готовили в DMSO в концентрации 10 мМ. Исходный раствор разбавляли до 2 мМ с ацетонитрилом. Конечная концентрация тестовых соединений составляла 10 мкМ. Концентрация положительного ингибитора указана в **таблице 43**. Для приготовления исходного раствора, если положительный контроль не может быть хорошо растворен в смеси DMSO и ацетонитрила (1:4) при самой высокой концентрации, будет использоваться другая смесь ацетонитрила и DMSO, смесь ацетонитрила и H₂O или DMSO для растворения соединения.

Таблица 43

Таблица 4. Номинальная концентрация положительного ингибитора

Изоформа СУР	Положительный контроль	Конц. исходн. раствора (мкМ)	Конеч. конц. в системе (мкМ)
СУР2D6, 3A4	Хишидин, кетоконазол	100 мкМ	0,5 мкМ

[00268] Более подробная информация касательно получения таких субстратов приведена в **таблице 44**. Растворы субстрата хранили в морозильной камере при температуре -20°C и нагревали до комнатной температуры перед использованием

Таблица 44

Таблица 5. Получение исходного раствора субстрата

Изоформа СУР	Субстрат	Конц. исходн. раствора (мкМ)	Конеч. конц. в системе (мкМ)	Время инкуб.
2D6	Декстрометорфан	0.4 (в ACN)	2	20 мин.
3A4	Мидазолам	0.2 (в MeOH+ACN)	1	5 мин.

[00269] Получение фосфатного буфера (100 ммоль/л, рН 7,4): Для получения раствора А 7,098 г динатрий гидрофосфата взвешивали и добавляли в 500 мл чистой воды, затем обрабатывали ультразвуком для растворения содержимого. Для получения раствора В отвешивали 3400 г дигидрофосфата калия и добавляли к 250 мл чистой воды, затем обрабатывали ультразвуком для растворения содержимого. Раствор А помещали на мешалку и медленно добавляли раствор В к раствору А с до тех пор, пока рН не достигал

7,4. Получение 10 ммоль/л раствора NADPH: NADPH растворяли при концентрации 8334 мг/мл в фосфатном буфере; раствор был свежеприготовленным перед использованием.

[00270] Маточный раствор получали в соответствии с **таблицей 45**. Инкубацию проводили в 96-луночных планшетах с глубокими лунками. В каждую лунку планшета для инкубации вносили следующие объемы: 179 мкл смеси субстрата и HLM в фосфатном буфере, 1 мкл рабочего раствора соединения или растворителя (смесь DMSO и ацетонитрила (1:4)). Планшет для инкубации помещали на водяную баню и предварительно прогревали при 37°C в течение 15 мин. перед началом осуществления реакций посредством добавления 20 мкл 10 ммоль/л раствора NADPH в фосфатном буфере. После добавления NADPH планшет для инкубации инкубировали при 37°C в течение соответствующего времени. Анализ проводили в двух повторностях.

Таблица 45

Таблица 6. Получение маточного раствора

Буфер	Конц. исходного раствора	Объем	Конечная концентр.
Микросомы	20 мг/мл	2 мкл	0,2 мг/мл
Фосфатный буфер	100 мМ	176 мкл	100 мМ
Субстрат	-	1 мкл	-

[00271] Реакцию гасили добавлением 1,5 объема (300 мкл) холодного ацетонитрила, содержащего 3% муравьиной кислоты, и внутренние стандарты (200 нМ лабеталола, 200 нМ алпразолама и 200 нМ толбутамида). Планшет центрифугировали при 3220 g в течение 40 минут. 100 мкл супернатанта переносили на новый планшет. Супернатант разбавляли с помощью 100 мкл чистой воды. Образцы тщательно перемешивали и анализировали с помощью UPLC/MS/MS.

[00272] Данные анализа. Области автоматического интегрирования пиков проверяют для всех образцов. Площадь пика аналита и площадь пика внутреннего стандарта экспортируют в электронную таблицу Excel. Ингибирование каждого фермента P450 в микросомах печени человека измеряют как процентное снижение активности образования маркерного метаболита по сравнению с неингибированными контролями (= 100% активность).

[00273] Процентную долю остаточной активности рассчитывали следующим образом:

Отношение площадей=площадь пика аналита/площадь пика внутреннего стандарта

Оставшаяся активность (%)=отношение площади тестируемого соединения/отношение площади носителя * 100%

Ингибирование=100-Оставшаяся Активность (%)

[00274] % ингибирования соединений по настоящему изобретению для CYP2D6 и CYP3A4 приведен в **таблице 46**.

Таблица 46

Номер соединения	% ингибирования CYP2D6 при 10 мкМ	% ингибирования CYP3A4 при 10 мкМ
------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

7	6,78	Н. д.
9	7,19	Н. д.
12	8,45	Н. д.
16	15,6	Н. д.
18	12,1	35,2
27	8,96	Н. д.
30	11,2	12,2
46	7,43	2,26
68	10,9	Н. д.
74	7,27	Н. д.
79	8	Н. д.
103	8,7	Н. д.
105	2,73	Н. д.
125	20,6	23,8

Н. д.=Недоступно

Пример 12: Анализ ингибирования hERG

[00275] Клеточную линию НЕК 293, стабильно экспрессирующую hERG (кат. № K1236), приобретали у Invitrogen. Клетки культивировали в 85% DMEM, 10% диализированной FBS, 0,1 mM NEAA, 25 mM HEPES, 100 ед./мл пенициллин-стрептомицина и 5 мкг/мл бластицидина и 400 мкг/мл генетицина. Клетки разделяют с помощью TrypLE™ Express приблизительно три раза в неделю и поддерживают слияние от ~40% до ~80%. Перед анализом клетки помещали на покровные стекла в количестве 5×10^5 клеток/на чашку для культивирования клеток диаметром 6 см и индуцировали доксициклином в концентрации 1 мкг/мл в течение 48 часов.

[00276] Внешний раствор (в mM): 132 NaCl, 4 KCl, 3 CaCl₂, 0,5 MgCl₂, 11,1 глюкозы, и 10 HEPES (pH доведенный до 7,35 с помощью NaOH). Внутренний раствор (в mM): 140 KCl, 2 MgCl₂, 10 EGTA, 10 HEPES и 5 MgATP (pH доведенный до 7,35 с помощью KOH). Приготовление рабочего раствора для испытуемого соединения: испытуемые соединения первоначально готовили в DMSO с конечной концентрацией 10 mM в качестве исходного раствора. Исходный раствор каждого соединения последовательно разводили DMSO в соотношении 1:3 для приготовления дополнительных 3 промежуточных растворов, включая 3,33, 1,11 и 0,37 mM.

[00277] Перед проведением анализа hERG рабочие растворы готовили путем разведения 10, 3,33, 1,11 и 0,37 mM промежуточных растворов в 1000 раз с использованием внеклеточного раствора, а рабочий раствор 30 мкМ готовили путем 333,333-кратного разведения 10 mM исходного DMSO так, чтобы конечная концентрация рабочего раствора составляла 30, 10, 3,33, 1,11 и 0,37 мкМ. Конечную концентрацию DMSO в рабочих растворах поддерживали в диапазоне 0,1-0,3% (вес./вес.).

[00278] Экспериментальная процедура: покровное стекло удаляли из чашки для культивирования клеток и помещали его на предметный столик микроскопа в термостате. Желаемая клетка была обнаружена с использованием объектива с увеличением $\times 10$. Кончик электрода располагали под микроскопом с объективом с увеличением $\times 10$, фокусируясь над

плоскостью клеток. Как только кончик оказывался в фокусе, электрод продвигали вниз в направлении клетки с помощью грубых элементов управления манипулятора, одновременно перемещая объектив, чтобы наконечник оставался в фокусе. При нахождении непосредственно над клеткой тонкие элементы управления манипулятора использовались для приближения к поверхности клетки небольшими шагами с использованием объектива с увеличением $\times 40$. Слабое всасывание применяли через боковой порт держателя электрода для образования гигаомного уплотнения.

[00279] Cfast использовали для удаления емкостного тока, совпадающего со скачком напряжения. Конфигурацию целой клетки получали путем применения повторяющегося кратковременного сильного всасывания до тех пор, пока мембранная заплатка не разорвется. В этот момент мембранный потенциал был установлен на -60 мВ, чтобы гарантировать, что каналы hERG не были открыты. Затем всплески емкостного тока подавлялись с помощью Cslow на усилителе.

[00280] Удерживающий потенциал устанавливали на -90 мВ на 500 мс; ток регистрировали на частоте 20 кГц и фильтровали на частоте 10 кГц. Ток утечки испытывали при -80 мВ в течение 500 мс.

[00281] Ток hERG вызывали путем деполяризации при $+30$ мВ в течение $4,8$ секунд, а затем напряжение возвращали к -50 мВ в течение $5,2$ секунд, чтобы прекратить инактивацию и наблюдать деактивирующий хвостовой ток. Максимальная величина хвостового тока использовалась для определения амплитуды тока hERG. Ток регистрировали в течение 120 секунд для оценки стабильности тока. Только стабильные клетки с зарегистрированными параметрами выше порога подвергались дальнейшему введению лекарственного средства. К клеткам применяли контрольную среду-носитель для установления исходного уровня. После стабилизации тока hERG в течение 5 минут наносили рабочий раствор. Ток hERG в присутствии испытуемого соединения регистрировали в течение приблизительно 5 минут для достижения устойчивого состояния, а затем регистрировали 5 разверток. Для тестирования реакции на дозу на клетки наносили 5 доз испытуемого соединения кумулятивно от низких до высоких концентраций. Для того, чтобы гарантировать хорошую производительность культивируемых клеток и операций, положительный контроль, дофетилид, также использовали в 5 дозах для тестирования той же партии клеток.

[00282] Для определения приемлемости данных использовались следующие критерии: начальное сопротивление уплотнения > 1 ГОм; токи утечки $< 50\%$ пиковых токов управления в любой момент времени; амплитуда хвоста пика > 300 пА; сопротивление мембраны $R_m > 500$ МОм; сопротивление доступа (R_a) < 15 МОм; кажущееся снижение пикового тока $< 2,5\%$ в мин.

[00283] Данные, которые соответствовали вышеуказанным критериям качества тока hERG, были дополнительно проанализированы в соответствии со следующими этапами. Ингибирование тока в процентах рассчитывали по следующему уравнению: (Примечание: Программное обеспечение PatchMaster или Clampfit использовалось для извлечения

пикового тока из исходных данных).

$$\text{Пиковое ингибирование током} = \left(1 - \frac{\text{Пиковый следовой ток}_{\text{соединения}}}{\text{Пиковый следовой ток}_{\text{холостой среды-носителя}}}\right) \times 100$$

[00284] Кривая доза-эффект тестируемых соединений была построена с % ингибирования в зависимости от концентрации тестируемых соединений с использованием Graphpad Prism 6.0, и данные соответствовали сигмовидной кривой доза-реакция с переменным наклоном.

[00285] IC₅₀ соединений данного раскрытия приведена в **таблице 47**.

Таблица 47

Номер соединения	hERG канал: IC ₅₀ (мкМ)
7	> 30,0
9	12,1
12	> 10,0
16	4,31
18	5,28
27	> 10,0
30	> 30,0
46	8,63
60	> 30,0
68	> 30,0
74	4,84
79	> 30,0
103	> 10,0
105	11,8
125	7,67
160	11,5

Пример 13. Исследования фармакокинетики in vivo на крысах

[00286] Исследования проводили на самцах крыс Sprague Dawley, по три крысы на группу, или на самцах мышей CD1, по три мыши на группу. Соединения вводили в дозе 1,0 мг/кг внутривенно. (среда-носитель, представляющая собой этанол: %PEG400 в деионизированной воде в пропорциях, подходящих для дозирования прозрачного раствора) и 3,0 мг/кг или 10 мг/кг перорально. (среда-носитель: 1% метилцеллюлоза: 1500 сП в деионизированной воде (вес./об.)). Все животные имели свободный доступ к пище и воде. Крысы внутривенно РК в моменты времени: Плазма крови: 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч.; крысы, п.о. РК в моменты времени: Плазма крови: 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч. Мышь внутривенно РК в моменты времени: Плазма крови: 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 и 48 ч.; мышь р.о. РК в моменты времени: Плазма крови: 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 и 48 ч. Концентрации соединения в образцах плазмы крови анализировали с применением способа LC-MS/MS. WinNonlin (Phoenix™, версия 6.1) или другое подобное программное обеспечение использовали для фармакокинетических расчетов.

[00287] Фармакокинетические данные исследований РК на мышях и крысах представлены в таблицах 48-51. Данные РК у мышей, которым вводили внутривенно 1

мг/мл соединений по настоящему изобретению, представлены в **таблице 48**. Данные РК у мышей, которым вводили перорально 10 мг/мл соединений по настоящему изобретению, представлены в **таблице 49**. Данные ФК у крыс, которым вводили внутривенно 1 мг/мл соединений по настоящему изобретению, представлены в **таблице 50**. Данные РК у крыс, получавших перорально 3 или 10 мг/мл соединений по настоящему изобретению, представлены в **таблице 51**.

Таблица 48

Номер соединения	C_0 среднее (нмоль/л)	C_0 CV (%)	C_1 среднее (л/ч./кг)	C_1 CV (%)	$T_{1/2}$ среднее (ч.)	$T_{1/2}$ CV (%)	AUC_{Last} среднее (ч.*нмоль/л)	AUC_{Last} CV (%)	AUC_{Inf} среднее (ч.*нмоль/л)	AUC_{Inf} CV (%)
9	5,37	9,68	3,42	8,19	5,37	9,68	4880	7,76	4900	7,88
17	601	14,9	72,2	8,24	0,504	5,23	231	8,67	232	8,62
18	333	23	2,02	13,9	20,7	8,54	6770	11,1	8330	13
30	457	29,1	2,6	15,2	8,6	9,79	6380	16,3	6510	16,5
46	470	8,33	1,76	10,2	15,7	5,7	8400	8,94	9540	10,3
60	350	5,87	2,42	10,2	11,8	10,9	6520	9,06	6930	10,8
103	349	23,4	0,64	26,9	69,5	23,5	10400	11,9	27500	29,1
105	412	12,7	0,682	2,99	55,9	11	11300	7,07	24500	2,99

Таблица 49

Номер соединения	C_{Max} среднее (нмоль/л)	C_{Max} CV (%)	T_{Max} среднее (ч.)	T_{Max} CV (%)	$T_{1/2}$ среднее (ч.)	$T_{1/2}$ CV (%)	AUC_{Last} среднее (ч.*нмоль/л)	AUC_{Last} CV (%)	AUC_{Inf} среднее (ч.*нмоль/л)	AUC_{Inf} CV (%)	Биологическая доступность (%)
9	1470	12,4	5,67	71,3	Н. д.	Н. д.	1470	12,4	34200	11,4	70,3
17	349	6,62	0,417	34,6	1,15	Н. д.	497	6,66	519	Н. д.	21,6
18	1310	8,66	6,67	34,6	23,4	Н. д.	45800	6,51	Н. д.	Н. д.	67,6
30	2160	11,8	8	0	Н. д.	Н. д.	72800	3,5	Н. д.	Н. д.	114
46	2370	4,26	Н. д.	Н. д.	8	0	67700	7,88	Н. д.	Н. д.	80,6
60	1120	4,72	8	0	Н. д.	Н. д.	29800	10,5	Н. д.	Н. д.	45,7
103	152	18,4	13,3	69,3	Н. д.	Н. д.	6060	24,4	Н. д.	Н. д.	5,82
105	2350	14,4	12	88,2	48,5	Н. д.	96100	11,6	Н. д.	Н. д.	85

Н. д. - недоступно

Таблица 50

Номер соединения	C_0 среднее (нмоль/л)	C_0 CV (%)	C_1 среднее (л/ч./кг)	C_1 CV (%)	$T_{1/2}$ среднее (ч.)	$T_{1/2}$ CV (%)	AUC_{Last} среднее (ч.*нмоль/л)	AUC_{Last} CV (%)	AUC_{Inf} среднее (ч.*нмоль/л)	AUC_{Inf} CV (%)
7	212	19,8	17,7	28,1	5,31	33,8	659	15	1000	33,4
30	311	7,86	8,59	26,7	3,62	19,8	2010	23,8	2030	24,4
46	301	11,4	6,73	7,43	5,65	24,9	2350	4,25	2490	7,12
60	425	12,4	5,48	8,91	5,61	15,9	2910	9,18	3050	8,68
79	663	10,1	13,7	9,99	1,38	7,1	1200	9,38	1220	9,61
103	199	18,1	1,56	39,4	63	39,6	2790	15	12300	50,8
105	411	21,5	1,77	11,6	27,1	12,6	4410	3,91	9520	11

Таблица 51

Номер соединения	C_{Max} среднее (нмоль/л)	C_{Max} CV (%)	T_{Max} среднее (ч.)	T_{Max} CV (%)	$T_{1/2}$ среднее (ч.)	$T_{1/2}$ CV (%)	AUC_{Last} среднее (ч.*нмоль/л)	AUC_{Last} CV (%)	AUC_{Inf} среднее (ч.*нмоль/л)	AUC_{Inf} CV (%)	Биологическая доступность (%)
7 ^a	224	30,7	3,33	34,6	Н. д.	Н. д.	2400	30,5	Н. д.	Н. д.	110
7 ^b	610	50,5	3,33	34,6	Н. д.	Н. д.	7820	58,4	Н. д.	Н. д.	105
30 ^a	276	27,5	3,33	34,6	Н. д.	Н. д.	3250	21,5	Н. д.	Н. д.	53,9
46 ^a	462	7,53	3,33	34,6	5,73	Н. д.	6280	3,68	Н. д.	Н. д.	89
60 ^a	152	14,2	5,33	43,3	Н. д.	Н. д.	2430	15,9	Н. д.	Н. д.	27,9
79 ^a	508	34,5	1	0	2,53	22,4	2270	28,4	2420	26,6	65,9
103 ^a	40,2	14,8	8	0	Н. д.	Н. д.	794	13,6	Н. д.	Н. д.	9,49
105 ^a	592	6,15	6,67	34,6	Н. д.	Н. д.	11900	2,68	Н. д.	Н. д.	90,2

^a Дозировка 3 мг/кг ; ^b Дозировка 10 мг/кг ; Н. д. - недоступно

Модели In Vivo

Исследование эффективности антагониста AHR и ингибитора контрольной точки антитела к PD-1 в мышинной модели колоректального рака CT26 у мышей Balb/c

[00288] Самки мышей в возрасте от шести до восьми недель были получены из лаборатории Charles River (C57BL/6NCrl). Линии опухолевых клеток мыши WT-CT26 получали из Американской коллекции типовых культур, тестировали на микоплазму и другие патогены в службе диагностики животных Charles River Research и культивировали в соответствии с их рекомендациями. Все исследования проводили в соответствии с Политикой CRADL по уходу, благополучию и обращению с лабораторными животными. Мышей со дня инокуляции опухолью проверяли как минимум три раза в неделю исследователь или ветеринарный персонал на наличие клинических отклонений, которые могут потребовать эвтаназии. К ним относятся хроническая и/или тяжелая диарея, приводящая к обезвоживанию от умеренной до тяжелой степени, признаки инфекции, которая не поддается немедленному лечению, согбенное положение в сочетании с другими клиническими признаками, если они являются изнурительными или продолжительными более трех дней, неспособность/нежелание передвигаться, чтобы добраться до еды или воды, или другие клинические признаки, которые, по мнению опытного технического персонала, указывают на заболеваемость или агональное состояние. Мышей, показавших чистую потерю веса тела $>20\%$ по сравнению с исходным измерением веса, подвергали эвтаназии.

[00289] CT26 представляет собой линию клеток карциномы толстой кишки мышей, полученную от ATCC. Клетки CT26 культивировали в RPMI с добавлением 10% FBS. Клетки CT26 с малым пассажем ресуспендировали в концентрации 5×10^5 клеток/мл в 100 мкл PBS и имплантировали подкожно в выбритую правую нижнюю часть бока 6-8-недельных мышей Balb/c. День имплантации подкожных опухолевых клеток был определен как день 0.

[00290] Как только критерии включения были достигнуты, животных распределяли по лечебным группам таким образом, чтобы средняя опухолевая нагрузка в каждой группе находилась в пределах 10% от общего среднего значения. Мышам вводили дозы индивидуально по массе тела в день лечения.

[00291] Через 1 неделю после инокуляции мышей со средним размером опухоли $\sim 60 \text{ мм}^3$ рандомизировали и они были готовы к началу обработки. (Фиг.1) Антагонист AhR вводили перорально каждые сутки (QD) в дозе 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг в течение 14 суток. Антитело к PD-1 (BioXcell RMP1-14) или антитело к PD-L1 вводили три раза интраперитонеально по 100 мкг/кг каждые три дня, начиная с 14-го дня.

[00292] Опухоли контролировали посредством измерений перпендикулярного диаметра опухоли и рассчитывали по формуле $(\text{мм}^3) = 0,52 \times (\text{длина}) \times (\text{ширина})^2$ и измеряли штангенциркулем каждый день, а массу тела измеряли три раза в неделю. В конечном итоге опухоли извлекали и анализировали с помощью проточной цитометрии и/или ИНС на инфильтрированные опухолевые иммунные клетки.

АНР-зависимая экспрессия генов в опухоли, селезенке и печени

[00293] АНР-зависимую экспрессию генов будут измерять в образцах тканей, таких как ткани опухоли или печени. РНК извлекали из ткани с помощью набора для выделения РНК, такого как Qiagen. Экстракцию РНК проводили из целых клеток или клеток после сортировки для определенных популяций клеток, таких как опухолевые клетки, ассоциированные с опухолью Т-клетки, ассоциированные с опухолью миелоидные клетки, ассоциированные с опухолью макрофаги или другие. Экспрессию генов определяли посредством количественной RT-PCR с использованием зондов для конкретных генов, включая конститутивный ген, например, *Gapdh* для нормализации. Будут оценивать АНР-зависимые гены, включающие без ограничения : *CYP1A1*, *CYP1B1*, *AHR*, *IDO1*, *IDO2*, *IL22*, *IL6*, *VEGFA*, *STAT3*, *cdc2*, *MMP13*, *MMP-9*.

Пример 14. Метаболизм лекарственных средств и фармакокинетические профили для соединений №№ 9 и 46.

[00294] Соединения №№ 9 и 46 имеют следующие профили DMPK in vitro.

Таблица 52

Номер соединения	46	9
Клиренс суспензии гепатоцитов человека Cl_{int} (%Qh) Высеянные гепатоциты (%Qh)	<31 <1 (1,0 все)	<31 2,1 (0,6 все)
Суспензия гепатоцитов крысы/мышь Cl_{int} (%Qh)	<24 / <33	<24 / <33
Суспензия гепатоцитов обезьяны Cl_{int} (%Qh)	<24 (при 1 и 0,1 мМ)	<24 (при 1 и 0,1 мМ)
Связывание белков плазмы РРВ (ч./м/р/сут./мес.) %	89,2/92,5/89,8/89,0/88,7	89,1/89,6/90,2/87,6/85,1
Кажущаяся проницаемость P_{app} (А-В)/(В-А) (10^{-6} , см/с) (+0,5%BSA)	12,6/16,4	9,6/25
Ингибирование СYP	Отрицательное	Отрицательное

[00295] Соединения № 9 и 46 характеризуются следующими профилями DMPK in vivo.

Таблица 53

Номер соединения	46	9
Мышь, $T_{1/2}$ (ч.)	15,7	5,4
Мышь (мл/мин./кг)	1,8 (2% Qh)	3,4 (3,85% Qh)
Мышь, Vss (л/кг)	2,3	1,9
Мышь, %F	80,6	70,3
Крыса, $T_{1/2}$ (ч.)	5,6	5,4

Крыса (мл/мин./кг)	6,7 (9% Qh)	4,1 (5,8% Qh)
Крыса, Vss (л/кг)	3,1	1,75
Крыса, %F	89	77

[00296] График зависимости средней концентрации в плазме крови для соединения № 46 от времени после введения мышам CD1 1 мг/кг внутривенно и 10 мг/кг перорально показан на фиг. 14. График средней концентрации в плазме крови в зависимости от времени для соединения № 46 после введения крысам SD 1 мг/кг внутривенно и 3 мг/кг перорально показан на фиг. 15.

[00297] График зависимости средней концентрации в плазме крови для соединения № 9 от времени после введения мышам CD1 1 мг/кг внутривенно и 10 мг/кг перорально показан на фиг. 16. График средней концентрации в плазме крови в зависимости от времени для соединения № 9 после введения крысам SD 1 мг/кг внутривенно и 3 мг/кг перорально показан на фиг. 17.

Пример 15. Комбинированная терапия с ингибиторами иммунных контрольных точек (ICI)

[00298] Исследования проводили для определения сильных селективных модуляторов низких доз арилуглеводородного рецептора, которые противодействуют активности метаболитов триптофана отдельно или в сочетании с ингибиторами контрольных точек (ICI) при множестве видов рака.

[00299] Противоопухолевая эффективность соединения № 7 в СТ26 сингенной модели. Клетки СТ26 имплантировали подкожно мышам Balb/c, которых затем рандомизировали и проводили лечение либо антителом PD-L1 отдельно, либо антителом PD-L1 в комбинации с соединением № 7. Соединение № 7 вводили перорально, 3 мг/кг, п.о. один раз в день в течение 14 дней в сочетании с антителом к PD-L1 в дозе 10 мг/кг внутривентриально каждые 3 суток. Кривые роста опухоли в отношении среды-носителя по сравнению с одним средством, представляющим собой антитело PD-L1 или антитело PD-L1, с соединением № 7 показаны на фиг. 2. Совместное введение соединения № 7 с антителом PD-L1 показало уменьшение объема опухоли $p=0,0039$ (тест Манна-Уитни, непараметрический тест). Кроме того, масса опухоли по завершении исследования среды-носителя по сравнению с одним средством, представляющим собой антитело PD-L1 или антитело PD-L1, с соединением № 7 показана на фиг. 3. Совместное введение соединения № 7 с антителом PD-L1 показало уменьшение объема опухоли $p=0,041$ (тест Манна-Уитни, непараметрический тест).

[00300] Противоопухолевая эффективность соединения № 30 в сингенной модели СТ26. Клетки СТ26 имплантировали подкожно мышам Balb/c, которых затем рандомизировали и обрабатывали либо одним соединением № 30, одним антителом PD-L1, либо антителом PD-L1 в комбинации с соединением № 30. Соединение № 30 вводили перорально в дозе 10 мг/кг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с антителом к PD-L1 в дозе 10 мг/кг внутривентриально каждые 3 дня. Кривые роста опухоли в отношении

среды-носителя по сравнению с одним средством, представляющим собой антитело PD-L1 или соединением № 30 отдельно или антитело PD-L1, с соединением № 30 показаны на фиг. 4 и 6. Совместное введение соединения № 30 с антителом PD-L1 показало уменьшение объема опухоли $p=0,039$ (фиг. 4, Манн-Уитни, непараметрический тест) и $p=0,350$ (фиг. 6, тест Крускала-Уоллиса с последующим непараметрическим критерием множественных сравнений Данна). Также, масса опухоли по завершении исследования среды-носителя по сравнению с одним средством, представляющим собой антитело PD-L1 или только соединение № 30 или антитело PD-L1, с соединением № 30 показана на фиг. 5 и 7. Совместное введение соединения № 30 с антителом PD-L1 показало уменьшение веса опухоли $p=0,067$ (фиг. 5, Манн-Уитни, непараметрический тест) и $p=0,0004$ (фиг. 7, тест Крускала-Уоллиса с последующим непараметрическим критерием множественных сравнений Данна).

[00301] Противоопухолевая эффективность соединения № 9 в СТ26 сингенной модели. Клетки СТ26 имплантировали подкожно мышам Balb/c, которых затем рандомизировали и обрабатывали либо одним соединением № 9, одним антителом PD-L1, либо антителом PD-L1 в комбинации с соединением № 9. Соединение № 9 вводили перорально в дозе 10 мг/кг (фиг. 8) или 1 мг/кг (фиг. 10) один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с антителом к PD-L1 в дозе 10 мг/кг интраперитонеально каждые 3 дня. Кривые роста опухоли в отношении среды-носителя по сравнению с одним средством, представляющим собой антитело PD-L1 или соединением № 9 отдельно или PD-L1-антитело, с соединением № 9 показаны на фиг. 8 и 10. Совместное введение соединения № 9 с антителом PD-L1 показало уменьшение объема опухоли $p=0,0070$ (фиг. 8, Манн-Уитни, непараметрический тест) и $p=0,0039$ (фиг. 10, тест Крускала-Уоллиса с последующим непараметрическим критерием множественных сравнений Данна). Также, масса опухоли по завершении исследования среды-носителя по сравнению с одним средством, представляющим собой антитело PD-L1 или только соединением № 9 или антителом PD-L1, с соединением № 9 показана на фиг. 9 и 11. Совместное введение соединения № 9 с антителом PD-L1 показало уменьшение веса опухоли $p=0,0114$ (фиг. 9, Манн-Уитни, непараметрический тест) и $p=0,0029$ (фиг. 11, тест Крускала-Уоллиса с последующим непараметрическим критерием множественных сравнений Данна). В целом, соединение № 9 в сочетании с PD-L1 уменьшает объем и массу опухоли по сравнению с PD-L1 отдельно.

[00302] Противоопухолевая эффективность соединения № 46 в сингенной модели СТ26. Клетки СТ26 имплантировали подкожно мышам Balb/c, которых затем рандомизировали и обрабатывали либо одним соединением № 46, одним антителом PD-L1, либо антителом PD-L1 в комбинации с соединением № 46. Соединение № 46 вводили перорально в дозе 10 мг/кг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с антителом к PD-L1 в дозе 10 мг/кг интраперитонеально каждые 3 дня. Кривые роста опухоли в отношении среды-носителя по сравнению с одним средством, представляющим собой антитело PD-L1 или соединением № 46 отдельно или PD-L1-антитело, с соединением № 46 показаны на фиг. 12. Совместное введение соединения № 46 с антителом PD-L1 показало

уменьшение объема опухоли. Также, масса опухоли по завершении исследования среды-носителя по сравнению с одним средством, представляющим собой антитело PD-L1 или только соединение № 46 или антитело PD-L1, с соединением № 46 показана на фиг. 13. Совместное введение соединения № 46 с антителом PD-L1 показало снижение массы опухоли.

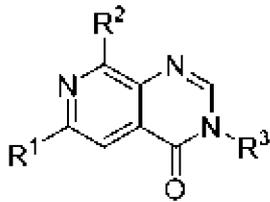
Таблица 54 - Данные по фармакологии *in vivo* для модели СТ26

Номер соединения	Доза (мг/кг)	C_{max} (нМ)	C_{min} (нМ)	Мышь, CYP1A1 IC₅₀
30	10	5,880	1,725	2,9 нМ (~56% эфф.) (n=3)
9	10	4,964	849	2,7 нМ (~55% эфф.) (n=3)
46	10	17,339	12,350	18,5 нМ (~96% эфф.) (n=4)

[00303]

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



(I),

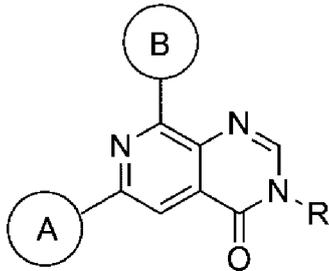
и его фармацевтически приемлемые соли,

где

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из необязательно замещенных алкилов, необязательно замещенных сложных эфиров, необязательно замещенных гетероалкилов, необязательно замещенных ацилов, необязательно замещенных амидов, необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных циклоалкилов, необязательно замещенных аминов и необязательно замещенных гетероциклоалкилов; и

R^3 выбран из водорода, необязательно замещенных алкилов, необязательно замещенных ацилов, необязательно замещенных амидов, необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных циклоалкилов, необязательно замещенных сложных эфиров, необязательно замещенных гетероалкилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных гетероциклоалкилов, необязательно замещенных аминов, циано, атомов галогена, гидроксигруппы и $-C(O)H$.

2. Соединение формулы Ia:



(Ia),

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

кольцо А выбрано из необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных циклоалкилов и необязательно замещенных гетероциклоалкилов;

кольцо В выбрано из необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных гетероариллов, необязательно замещенных циклоалкилов и необязательно замещенных гетероциклоалкилов; и

R выбран из водорода, необязательно замещенных алкилов, необязательно замещенных ацилов, необязательно замещенных амидов, необязательно замещенных

ариллов, обязательно замещенных циклоалкилов, обязательно замещенных сложных эфиров, обязательно замещенных гетероалкилов, обязательно замещенных гетероариллов, обязательно замещенных гетероциклоалкилов, амина, циано, атомов галогена, гидроксид и $-C(O)H$.

3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А выбрано из обязательно замещенных 6-10-членных ариллов, обязательно замещенных 5-10-членных гетероариллов, обязательно замещенных 3-10-членных циклоалкилов и обязательно замещенных 3-10-членных гетероциклоалкилов;

кольцо В выбрано из обязательно замещенных 6-10-членных ариллов, обязательно замещенных 5-10-членных гетероариллов, обязательно замещенных 3-10-членных циклоалкилов и обязательно замещенных 3-10-членных гетероциклоалкилов;

R выбран из водорода, обязательно замещенных C_1-C_{10} алкилов, обязательно замещенных 6-10-членных ариллов, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'R'$, обязательно замещенных 3-10-членных циклоалкилов, $-C(O)OR'$, обязательно замещенных C_1-C_{10} гетероалкилов, обязательно замещенных 5-10-членных гетероариллов, обязательно замещенных 3-10-членных гетероциклоалкилов, амина, циано, атомов галогена, гидроксид и $-C(O)H$; и

каждый R' независимо выбран из водорода, обязательно замещенных C_1-C_{10} алкилов и обязательно замещенных C_1-C_{10} гетероалкилов.

4. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А выбрано из 6-10-членных ариллов, 5-10-членных гетероариллов, 3-10-членных циклоалкилов и 3-10-членных гетероциклоалкилов, где каждый 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил является независимо обязательно замещенным 1-5 вариантами R^A ;

кольцо В выбрано из 6-10-членных ариллов, 5-10-членных гетероариллов, 3-10-членных циклоалкилов и 3-10-членных гетероциклоалкилов, где каждый 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил является независимо обязательно замещенным 1-5 заместителями R^B ;

R выбран из водорода, C_1-C_{10} алкилов, 6-10-членных ариллов, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'R'$, 3-10-членных циклоалкилов, $-C(O)OR'$, C_1-C_{10} гетероалкилов, 5-10-членных гетероариллов, 3-10-членных гетероциклоалкилов, амина, циано, атомов галогена, гидроксид и $-C(O)H$, где каждый C_1-C_{10} алкил, 6-10-членный арил, 3-10-членный циклоалкил, C_1-C_{10} гетероалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклоалкил является независимо обязательно замещенным 1-5 вариантами R^C ;

каждый R' независимо выбран из водорода, C_1-C_{10} алкилов, C_1-C_{10} галогеналкилов, C_1-C_{10} гидроксиалкилов и C_1-C_{10} гетероалкилов;

каждый R^A независимо выбран из атомов галогена, гидроксид, C_1-C_{10} алкилов, C_1-C_{10} галогеналкилов, C_1-C_{10} алкокси, C_1-C_{10} галогеналкокси, C_1-C_{10} гидроксиалкилов и $NR''R''$;

каждый R^B независимо выбран из атомов галогена, гидроксид, C_1-C_{10} алкилов, C_1-C_{10} галогеналкилов, C_1-C_{10} алкокси, C_1-C_{10} галогеналкокси, C_1-C_{10} гидроксиалкилов и

NR''R'';

каждый R^C независимо выбран из атомов галогена, гидроксигруппы, циано, C₁-C₁₀алкилов, C₁-C₁₀алкокси, C₁-C₁₀галогеналкилов, 3-10-членных циклоалкилов, 3-10-членных гетероциклоалкилов, 6-10-членных арилов и 5-10 членных гетероариллов; и

каждый R'' независимо выбран из водорода, C₁-C₁₀алкилов, C₁-C₁₀галогеналкилов, C₁-C₁₀гидроксиалкилов и C₁-C₁₀гетероалкилов.

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из 3-10-членного циклоалкила, необязательно замещенного 1-5 вариантами R^A.

6. Соединение по п. 4 или п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, необязательно замещенного 1-5 вариантами R^A.

7. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из 6-8-членных арилов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^A.

8. Соединение по п. 4 или п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 вариантами R^A.

9. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из 5-8-членных гетероариллов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^A.

10. Соединение по п. 4 или п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из пирролила, фуранила, фуразанила, тиофенила, имидазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, тетразолила, тиазолила, триазолила, пиразолила, пиридинила, пиразинила, пиридазинила и пиримидинила,

где каждый из пирролила, фуранила, фуразанила, тиофенила, имидазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, тетразолила, тиазолила, триазолила, пиразолила, пиридинила, пиразинила, пиридазинила и пиримидинила является независимо необязательно замещенным 1-3 вариантами R^A.

11. Соединение по любому из п. 4, п. 9 или п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пиридинил, необязательно замещенный 1-3 вариантами R^A.

12. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из 5-8-членных гетероциклоалкилов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^A.

13. Соединение по п. 4 или п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из пирролидинила, пиразолидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолино, азепинила, тетрагидропиранила и тетрагидрофуранила,

где каждый из пирролидинила, пиразолидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолино, азепинила, тетрагидропиранила и тетрагидрофуранила является независимо необязательно замещенным 1-3 вариантами R^A.

14. Соединение по любому из п. 4, п. 12 или п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пиперидинил или морфолино, необязательно замещенный 1-3 вариантами R^A.

15. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В выбрано из 6-8-членных арилов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^B.

16. Соединение по п. 4 или п. 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 вариантами R^B.

17. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В выбрано из бензодиоксилила и 5-8-членных гетероариллов, необязательно замещенных 1-5 вариантами R^B.

18. Соединение по п. 4 или п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В выбрано из бензодиоксилила, пирролила, фуранила, фуразанила, тиофенила, имидазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, тетразолила, тиазолила, триазолила, пиразолила, пиридинила, пиразинила, пиридазинила, пиридонила и пиримидинила,

где каждый из бензодиоксилила, пирролила, фуранила, фуразанила, тиофенила, имидазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, тетразолила, тиазолила, триазолила, пиразолила, пиридинила, пиразинила, пиридазинила и пиримидинила является независимо необязательно замещенным 1-3 вариантами R^B.

19. Соединение по любому из п. 4, п. 17 или п. 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В выбрано из пиразолила, изотиазолила, изоксазолила, пиридинила, пиримидинила и тиофенила,

где каждый из пиразолила, изотиазолила, изоксазолила, пиридинила, пиримидинила и тиофенила является независимо необязательно замещенным 1-3 вариантами R^B.

20. Соединение по любому из пп. 4-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый R^A независимо выбран из атомов галогена, C₁-C₁₀алкилов, C₁-C₁₀галогеналкилов, C₁-C₁₀алкокси, C₁-C₁₀галогеналкокси и NR''R''';

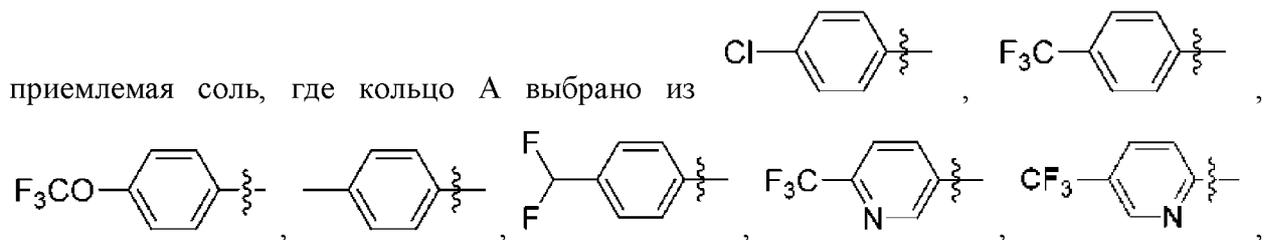
каждый R^B независимо выбран из атомов галогена, C₁-C₁₀алкилов и C₁-C₁₀галогеналкилов;

каждый R^C независимо выбран из атомов галогена, гидроксид, циано, C₁-C₁₀алкилов, C₁-C₁₀алкокси, 3-8-членных циклоалкилов, 3-8-членных гетероциклоалкилов и 6-8-членных арилов; и

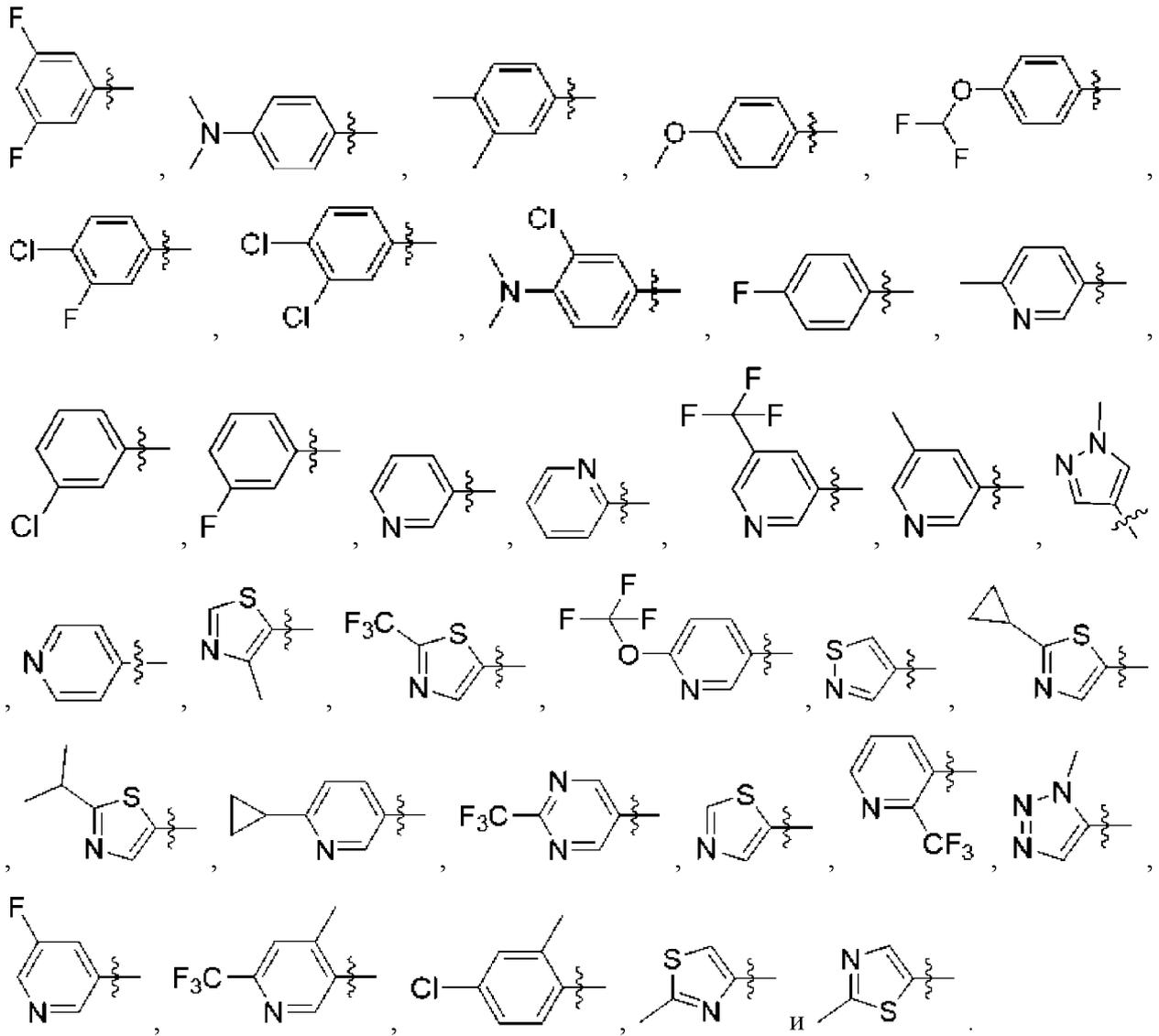
каждый R'' независимо выбран из водорода и C₁-C₁₀алкилов.

21. Соединение по любому из пп. 2-4 и пп. 7-20 или его фармацевтически

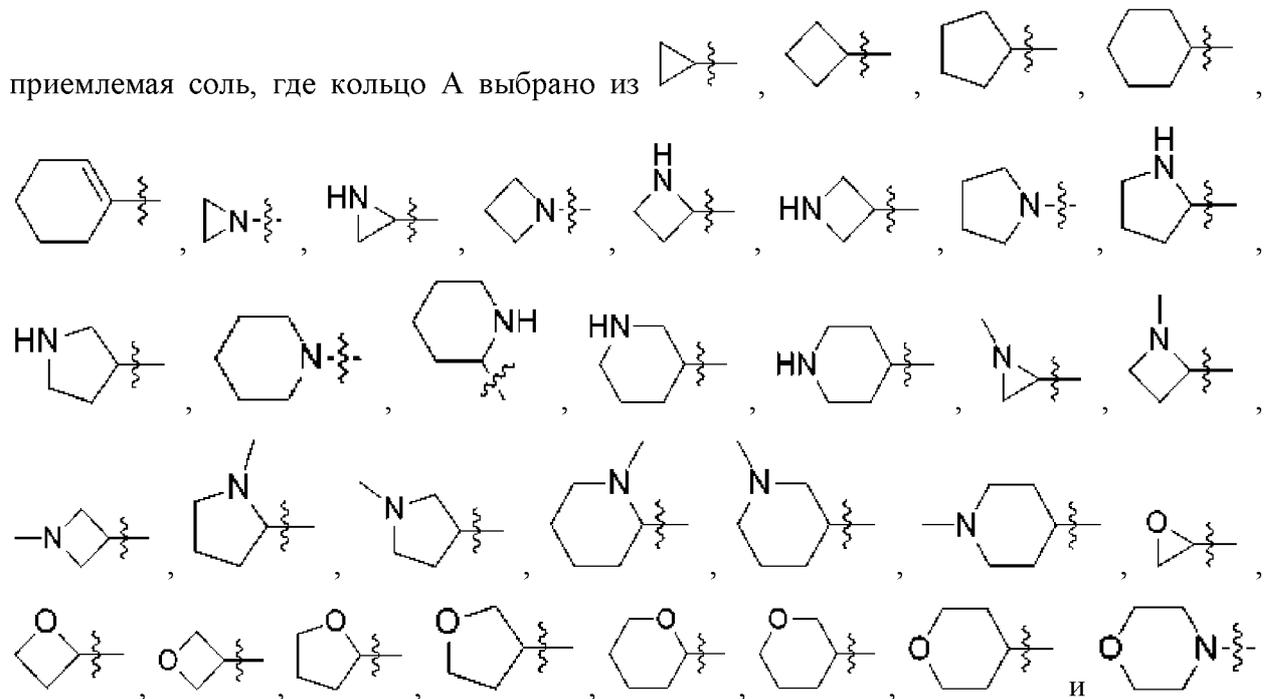
приемлемая соль, где кольцо А выбрано из

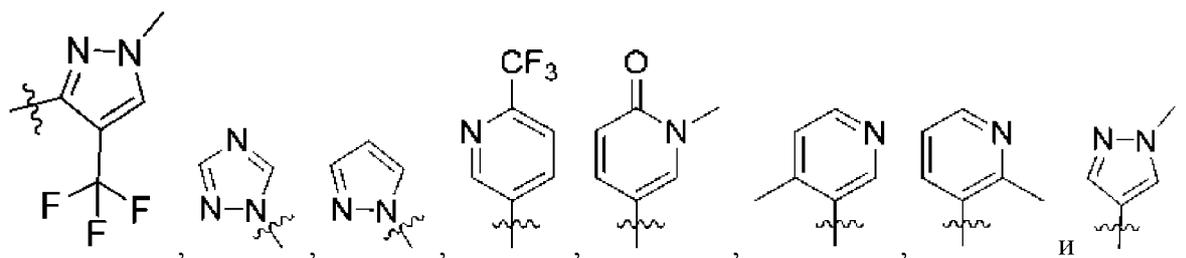


The image shows seven chemical structures representing different ring systems (A) that can be substituted. The structures are: 1) 4-chlorophenyl (a benzene ring with a chlorine atom at the para position and a wavy line at the other para position); 2) 4-(trifluoromethyl)phenyl (a benzene ring with a CF₃ group at the para position and a wavy line at the other para position); 3) 4-(trifluoromethoxy)phenyl (a benzene ring with a CF₃CO group at the para position and a wavy line at the other para position); 4) phenyl (a benzene ring with a wavy line at one position); 5) 1,1-difluoroethylphenyl (a benzene ring with a -CF₂CH₃ group at one position and a wavy line at the para position); 6) 2-(trifluoromethyl)pyridine (a pyridine ring with a CF₃ group at the 2-position and a wavy line at the 4-position); 7) 3-(trifluoromethyl)pyridine (a pyridine ring with a CF₃ group at the 3-position and a wavy line at the 5-position).

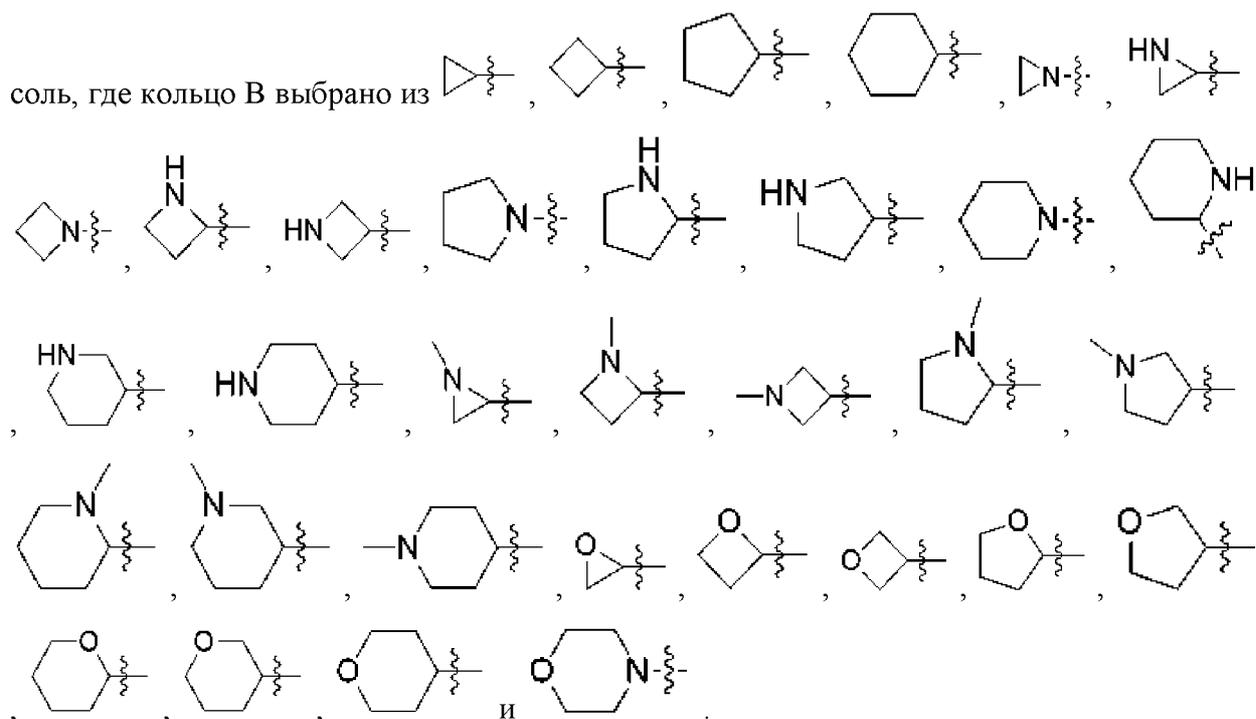


22. Соединение по любому из пп. 2-6 и пп. 15-20 или его фармацевтически

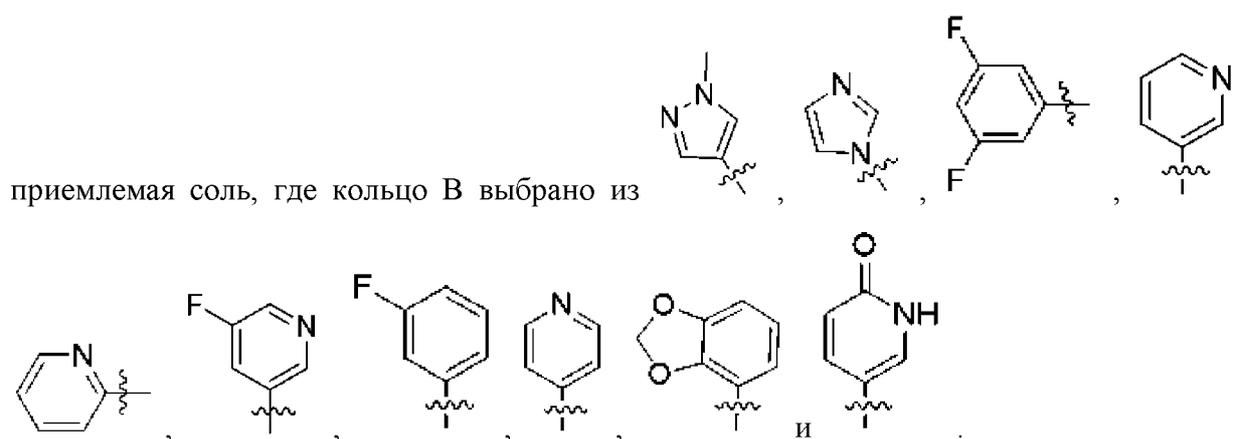




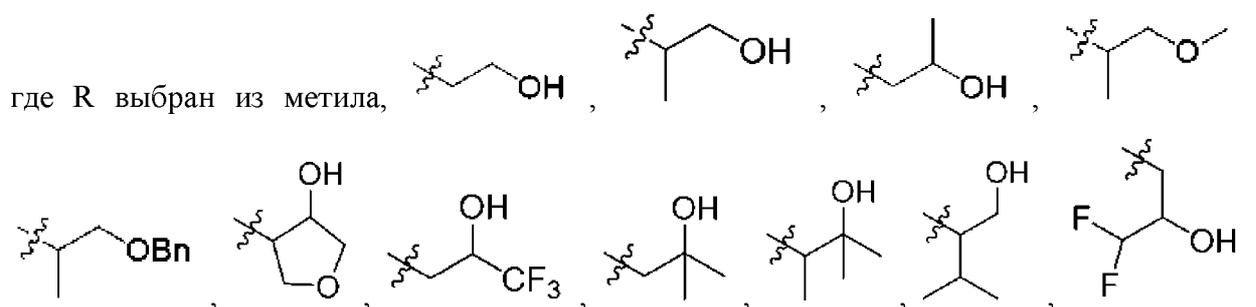
25. Соединение по любому из пп. 2-14 и п. 20 или его фармацевтически приемлемая

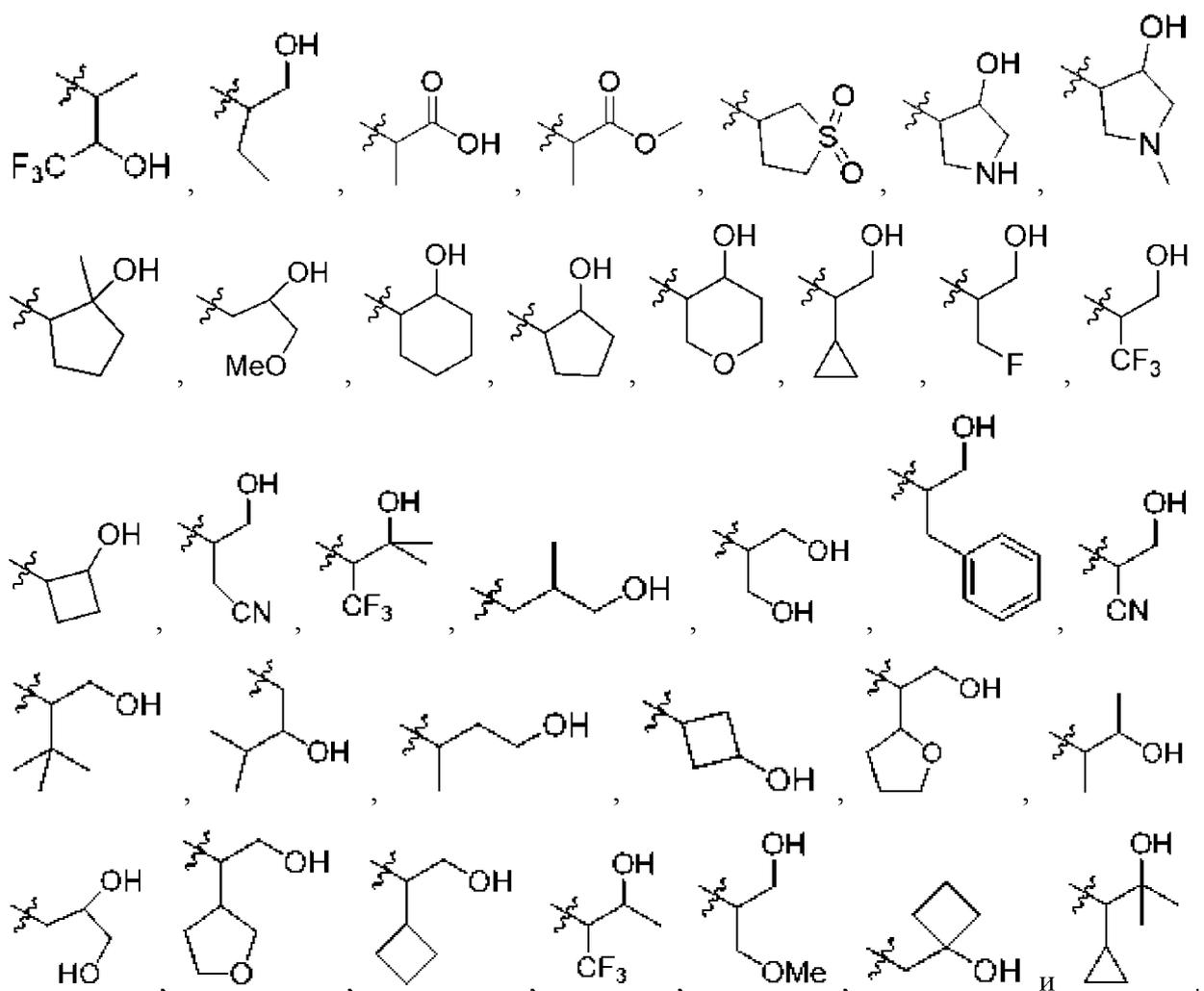


26. Соединение по любому из пп. 2-4 и пп. 7-20 или его фармацевтически

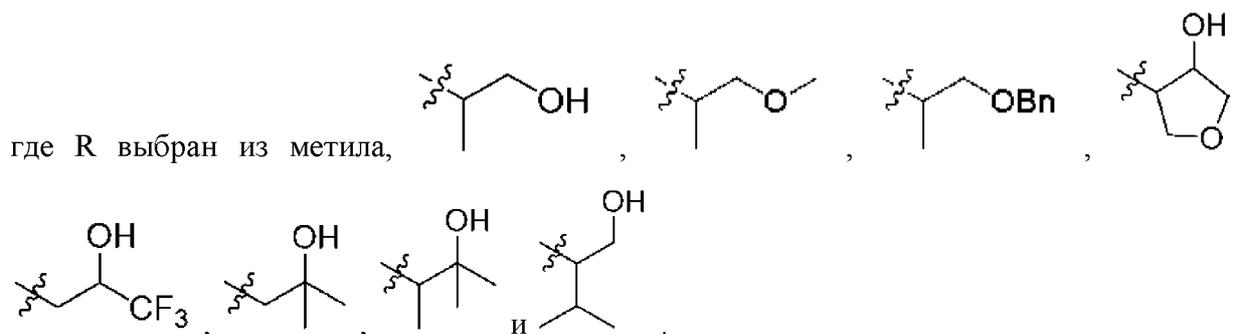


27. Соединение по любому из пп. 2-26 или его фармацевтически приемлемая соль,





28. Соединение по любому из пп. 2-27 или его фармацевтически приемлемая соль,



29. По меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений, представленных ниже, и их фармацевтически приемлемых солей:

(i) (S)-8-(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(ii) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(iii) (S)-8-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

(iv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

- (v) (S)-8-(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (vi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-ди(пиридин-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (vii) (S)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (viii) (S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (ix) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (x) 6,8-ди(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xi) (S)-6-хлор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xiii) 6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xiv) 8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xv) 6-(4-хлорфенил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xvi) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xviii) 6-(4-хлорфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xix) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6,8-бис(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xx) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-ди(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxi) 6-(4-хлорфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxiv) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

- (xxv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxvii) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxviii) 3-метил-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxix) гас-6-(4-хлорфенил)-3-((*транс*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxx) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxxi) (R)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxxii) гас-6-(4-хлорфенил)-3-((*цис*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxxiii) (R)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxxiv) (S)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6,8-ди(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxxv) (S)-6,8-бис(3,5-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxxvi) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxxvii) (S)-8-(3,5-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-(*п*-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxxviii) 6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xxxix) (R)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xl) (S)-3-(1-(бензилокси)пропан-2-ил)-8-(3-фторфенил)-6-(*п*-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xli) (R)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xlii) (S)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xliii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-морфолино-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xliv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

- (xlv) (S)-3-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xlvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xlvii) (S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xlviii) (S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(п-толил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xlix) (S)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (l) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (li) (S)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lii) метил-(S)-5-(3-(1-гидроксипропан-2-ил)-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)пиколината;
- (liii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(изотиазол-4-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (liv) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-ди(изотиазол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lvii) (S)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lviii) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lix) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6,8-ди(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lx) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lxi) 6-(4-хлор-2-метилфенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lxii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lxiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(2-метилпиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lxiv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(4-метилпиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

- (Ixxv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метилтиазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxvi) (S)-6-(2-циклопропилтиазол-5-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-изопропилтиазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxviii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6,8-бис(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxx) 6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxi) 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxii) 3-(2-гидроксиэтил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxiii) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxiv) (S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxvii) (S)-6-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxviii) (S)-6,8-бис(5-фторпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxix) 3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxx) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxxi) 6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxxii) 6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxxiii) (S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (Ixxxxiv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

- (lxxxv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lxxxvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lxxxvii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lxxxviii) 3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (lxxxix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилтиазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xc) (S)-6-(4-хлорфенил)-8-(3-фторфенил)-3-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xci) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(пиперидин-1-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xcii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(5-трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xciii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(изотиазол-4-ил)-6-(5-трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xciv) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xcv) (S)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xcvi) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xcvii) 3-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xcviii) (R)-3-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (xcix) (R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (c) (S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (ci) (R)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cii) (S)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (ciii) (R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (civ) (R)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

- (cv) 3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cvi) 3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cvii) 6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cviii) 3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cix) (S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cx) (R)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxii) (R)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxiii) (R)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxiiii) (S)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она
- (cxv) 6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxvi) 3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxvii) метил-(S)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропаноата;
- (cxviii) 6-(4-хлорфенил)-3-(4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxix) 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cx) (R)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxii) (S)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxiii) 3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxiiii) 3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxv) 3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxvi) 3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

- (сxxv) (R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxvi) (S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxvii) (S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxviii) (R)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxix) 3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxx) (S)-3-(2-гидроксипропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxxii) (S)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxxiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxxiiii) 3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxxv) 6-(4-хлорфенил)-3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxxvi) (R)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (сxxxvii) (S)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропановой кислоты;
- (сxxxviii) (S)-N-метил-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропанамида;
- (сxxxix) (S)-N,N-диметил-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропенамида;
- (cxl) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxli) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxlii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxliiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxliv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-имидазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

- (cxlv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxlvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1H-пиразол-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxlvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxlviii) (S)-8-(диэтиламино)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cxlix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиперидин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cl) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пирролидин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cli) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (clii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cliii) (S)-6-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (cliv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(пиридин-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (clv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилтиазол-4-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (clvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (clvii) (R)-6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (clviii) (S)-6-(4-хлорфенил)-8-(пиридин-3-ил)-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (clix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (clx) 6-(4-хлорфенил)-3-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (clxi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (clxii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (clxiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;
- (clxiv) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она;

- (clxv) (S)-5-(3-(1-гидроксипропан-2-ил)-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)пиколиновой кислоты;
- (clxvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(6-метилпиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxvii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxviii) 3,8-ди(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxix) 8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxx) 3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxxi) 3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxxii) 6-(4-хлорфенил)-3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxxiii) 3-циклопентил-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxxiv) 3-фенил-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxxv) 3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxxvi) 3-((3*R*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxxvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxxviii) (S)-N-((3*R*,4*S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-3(4*H*)-ил)пропанамида;
- (clxxix) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxxx) (S)-6-(4-хлорфенил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-пиразол-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxxxii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-пиразол-1-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxxxiii) 3-((3*S*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxxxiiii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;
- (clxxxv) 3-((3*S*,4*R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxv) 3-((3*R*,4*S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxvi) 3-((3*R*,4*S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxvii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-морфолино-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxviii) 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(пиперидин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(clxxxix) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(cxс) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-метилпиримидин-2-ил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(cxсi) (S)-8-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(cxсii) (S)-8-циклогексил-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(cxсiii) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-*N,N*-диметил-4-оксо-8-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоксамид;

(cxсiv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(cxсv) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-метоксиэтил)-8-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она;

(cxсvi) (S)-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(2-метоксиэтил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений по любому из пп. 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

31. Способ лечения заболевания или состояния, опосредованного передачей сигналов АНР, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из пп. 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по п. 30.

32. Способ лечения заболевания или состояния, ассоциированных с передачей aberrantного сигнала АНР, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из пп. 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по п. 30.

33. Способ по п. 31 или п. 32, где заболевание выбрано из видов рака.

34. Способ по п. 31 или п. 32, где заболевание выбрано из жидких опухолей и солидных опухолей.

35. Способ по любому из пп. 31-34, где заболевание выбрано из видов рака молочной железы, видов рака дыхательных путей, видов рака головного мозга, видов рака репродуктивных органов, видов рака органов пищеварения, видов рака мочевыводящих путей, видов рака органов зрения, видов рака печени, видов рака кожи, видов рака головы и шеи, видов рака щитовидной железы, видов рака паращитовидной железы и метастазов любого из вышеуказанного.

36. Способ по любому из пп. 31-35, где заболевание выбрано из видов рака молочной железы, видов рака поджелудочной железы, видов рака предстательной железы и видов рака толстой кишки.

37. Способ по любому из пп. 31-34, где заболевание выбрано из видов лимфомы, видов саркомы, видов меланомы, видов глиобластомы и видов лейкоза.

38. Способ ингибирования пролиферации раковых клеток, опосредованной передачей сигналов АНР, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из пп. 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по п. 30.

39. Способ подавления инвазии опухолевых клеток или метастазов, опосредованных передачей сигналов АНР, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из пп. 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по п. 30.

40. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества i) по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из пп. 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по п. 30 и ii) терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного средства терапии.

41. Способ по п. 40, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии предусматривает по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или по меньшей мере пять дополнительных средств терапии.

42. Способ по п. 40, где введение по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из пп. 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по п. 30 начинают до введения по меньшей мере одного дополнительного средства терапии.

43. Способ по п. 40, где по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений по любому из пп. 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одну фармацевтическую композицию по п. 30 вводят после введения по меньшей мере одного дополнительного средства терапии.

44. Способ по п. 40, где по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений по любому из пп. 1-29 и их фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере одну

фармацевтическую композицию по п. 30 вводят одновременно с введением по меньшей мере одного дополнительного средства терапии.

45. Способ по любому из пп. 40-44, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов контрольных точек.

46. Способ по п. 45, где субъект является непереносящим, невосприимчивым и/или слабо восприимчивым по отношению к по меньшей мере одному дополнительному средству терапии при введении по отдельности.

47. Способ по п. 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов контрольных точек, которые нацеливаются на CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, TIGIT и/или VISTA.

48. Способ по п. 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов контрольных точек, которые нацеливаются на CTLA-4, PD-1 и/или PD-L1.

49. Способ по п. 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов пути ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами антигена-4.

50. Способ по п. 49, где ингибиторы пути ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами антигена-4 выбраны из антитела к CTLA-4.

51. Способ по п. 50, где антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

52. Способ по п. 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов пути с участием белка 1 запрограммированной гибели клетки.

53. Способ по п. 52, где ингибиторы пути с участием белка 1 запрограммированной гибели клетки выбраны из антител к PD-1.

54. Способ по п. 52, где антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

55. Способ по п. 52, где антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

56. Способ по п. 52, где антитело к PD-1 представляет собой цемиплимаб.

57. Способ по п. 52, где антитело к PD-1 представляет собой камрелизумаб.

58. Способ по п. 52, где антитело к PD-1 представляет собой синтилимаб.

59. Способ по п. 52, где антитело к PD-1 представляет собой спартализумаб.

60. Способ по п. 52, где антитело к PD-1 представляет собой тислелизумаб.

61. Способ по п. 52, где антитело к PD-1 представляет собой BCD-100.

62. Способ по п. 52, где антитело к PD-1 представляет собой JS001.

63. Способ по п. 52, где ингибиторы пути с участием белка 1 запрограммированной гибели клетки выбраны из антител к PD-L1.

64. Способ по п. 63, где антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

65. Способ по п. 63, где антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб.

66. Способ по п. 63, где антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

67. Способ по п. 63, где антитело к PD-L1 представляет собой KN035.

68. Способ по п. 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3).

69. Способ по п. 68, где ингибиторы LAG-3 выбраны из антител к LAG-3.

70. Способ по п. 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов белка-3, содержащего домен Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM-3).

71. Способ по п. 70, где ингибиторы TIM-3 выбраны из антител к TIM-3.

72. Способ по п. 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов белка, содержащего домен Т-клеточного иммуноглобулина и ITIM (TIGIT).

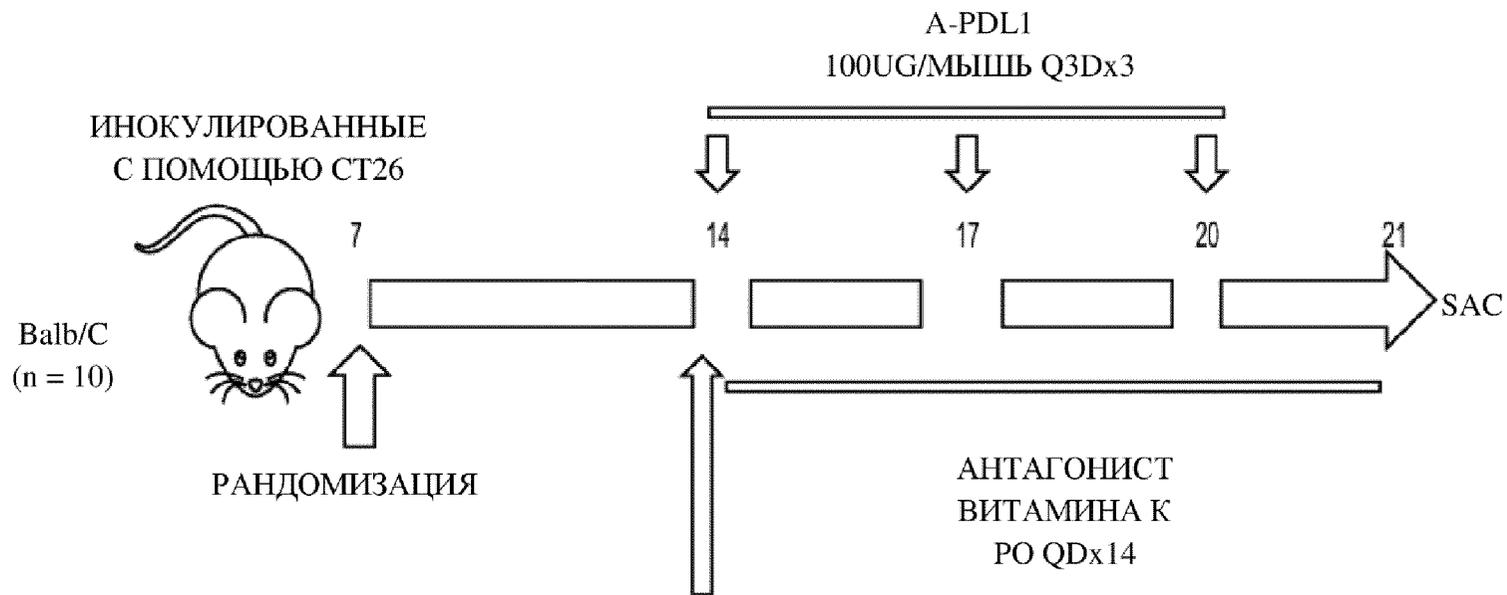
73. Способ по п. 72, где ингибиторы TIGIT выбраны из антител к TIGIT.

74. Способ по п. 46, где по меньшей мере одно дополнительное средство терапии выбрано из ингибиторов V-доменного Ig-супрессора активации Т-клеток (VISTA).

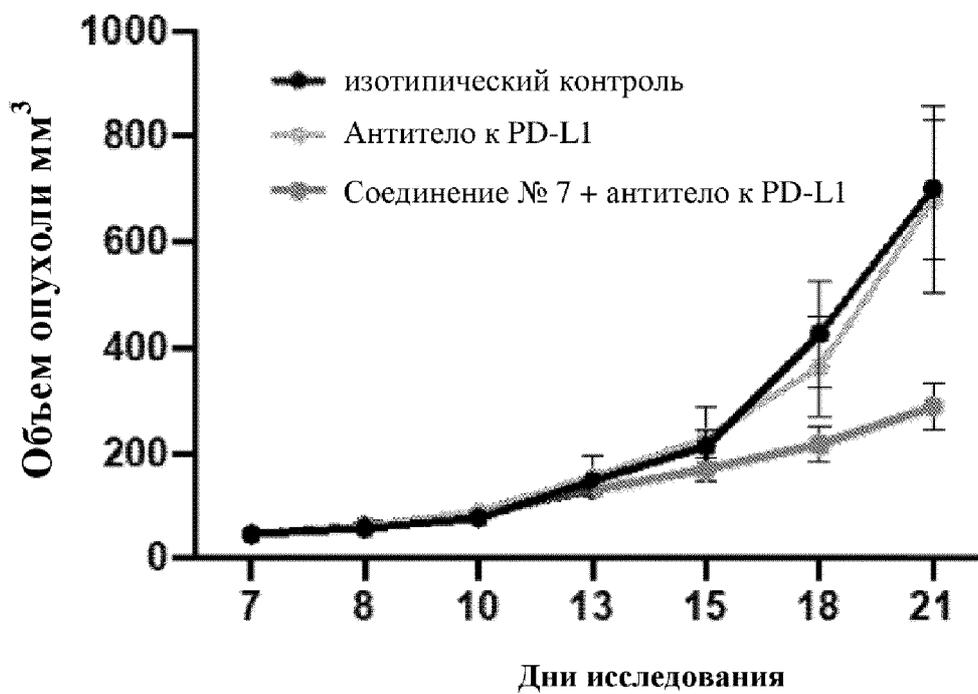
75. Способ по п. 74, где ингибиторы VISTA выбраны из антител к VISTA.

76. Способ по любому из пп. 40-75, где рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC); мелкоклеточного рака легкого; плоскоклеточной карциномы головы и шеи; почечно-клеточного рака; аденокарциномы желудка; новообразований носоглотки; уротелиальной карциномы; колоректального рака; мезотелиомы плевры; трижды негативного рака молочной железы (TNBC); новообразований пищевода; множественной миеломы; рака желудка и гастроэзофагеального перехода; меланомы; лимфомы Ходжкина; гепатоцеллюлярной карциномы; рака легкого; рака головы и шеи; неходжкинской лимфомы; метастатической светлоклеточной карциномы почки; плоскоклеточной карциномы легкого; мезотелиомы; рака желудка; рака гастроэзофагеального перехода; метастатической меланомы; метастатической некожной меланомы; уротелиального рака; диффузной В-крупноклеточной лимфомы; почечноклеточного рака; рака яичников, рака маточной трубы; перитонеальных новообразований; мелкоклеточного рака легкого запущенной стадии; рака мочевого пузыря; переходно-клеточной карциномы; новообразований предстательной железы; рецидивирующей или метастатической PD-L1-положительной или отрицательной плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN); рецидивирующего плоскоклеточного рака легкого; распространенных солидных злокачественных новообразований; SCCHN; гипофарингеальной плоскоклеточной карциномы; плоскоклеточного рака гортани; нерезектабельной или метастатической меланомы; новообразований желчевыводящих путей; плоскоклеточной карциномы пищевода, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, глиобластомы, метастатического рака, рака предстательной железы, рака паренхиматозных органов; рака желудка; рака толстой кишки и рака печени.

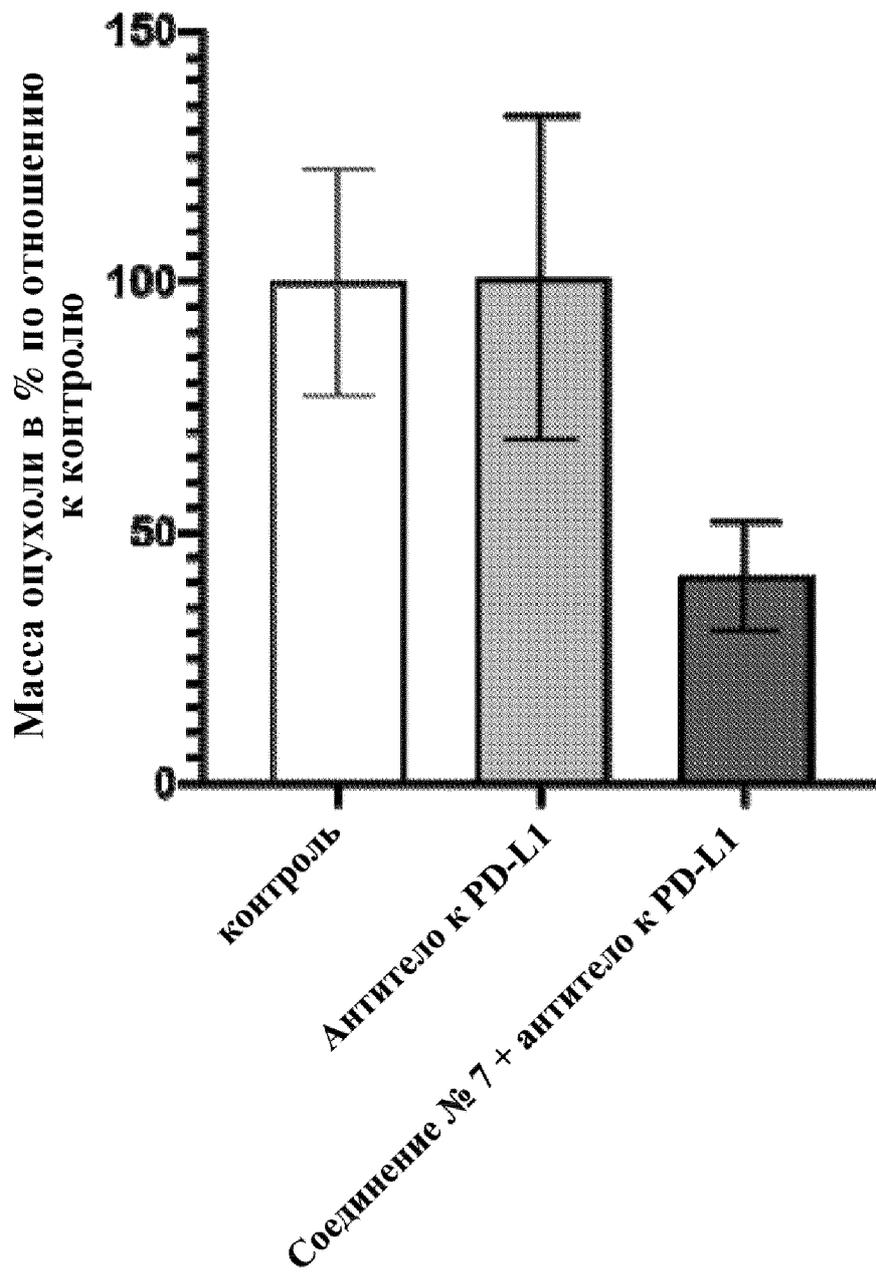
По доверенности



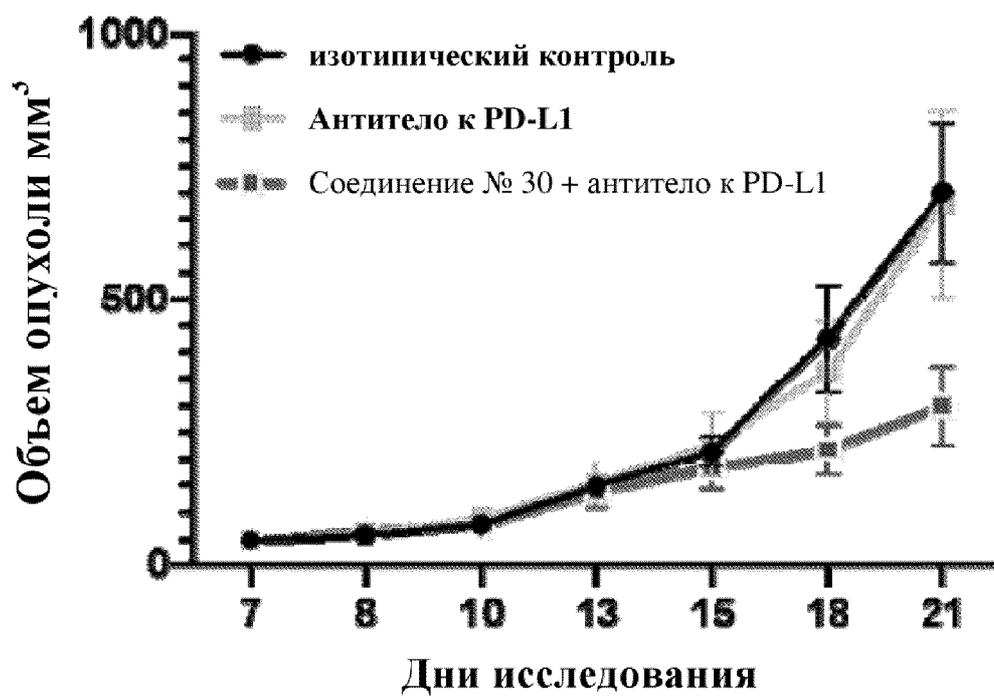
ФИГ. 1



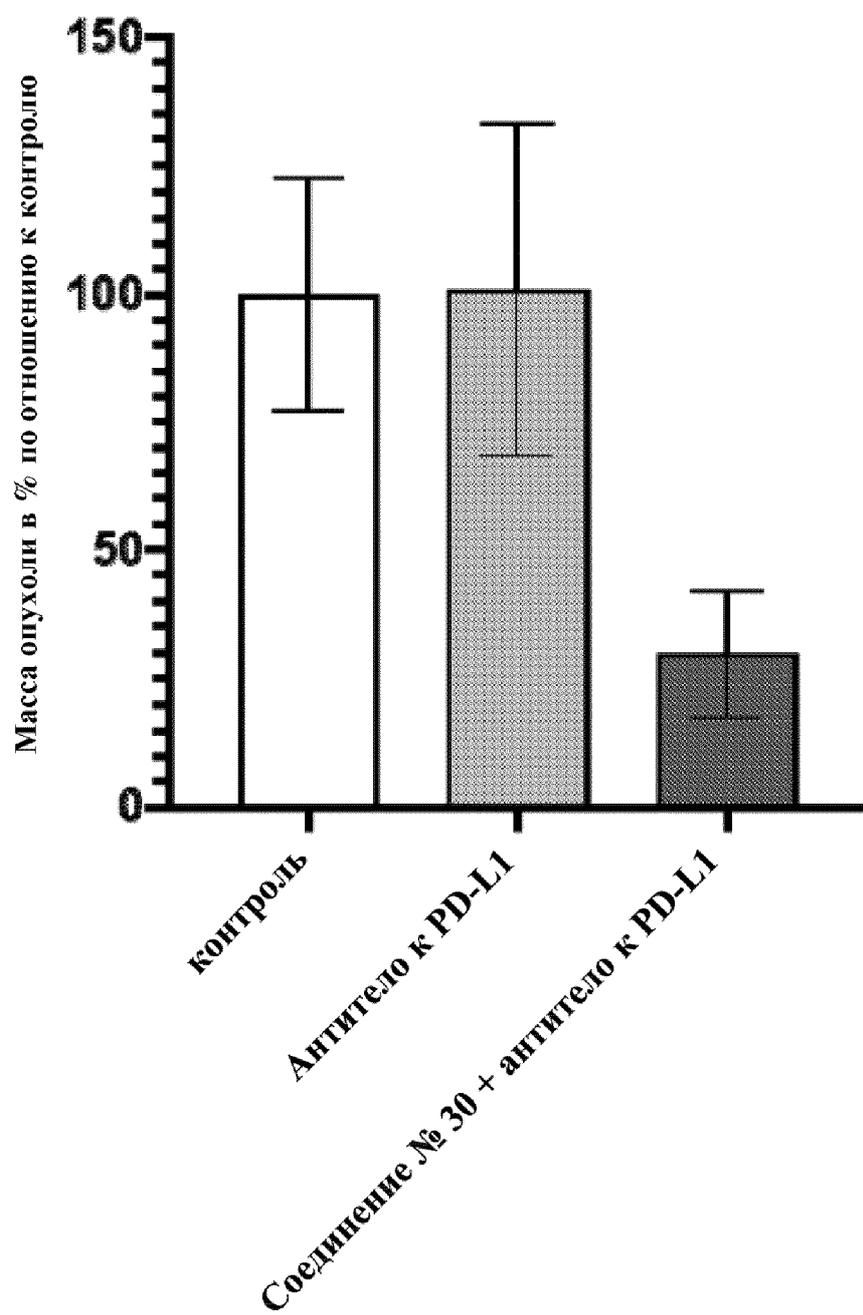
ФИГ. 2



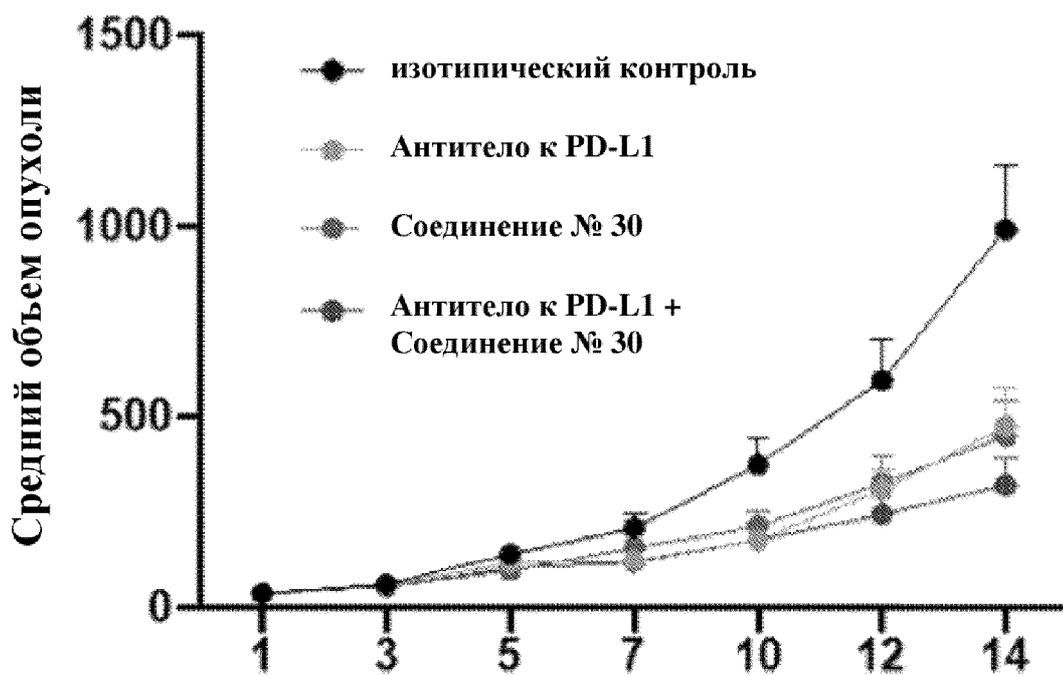
ФИГ. 3



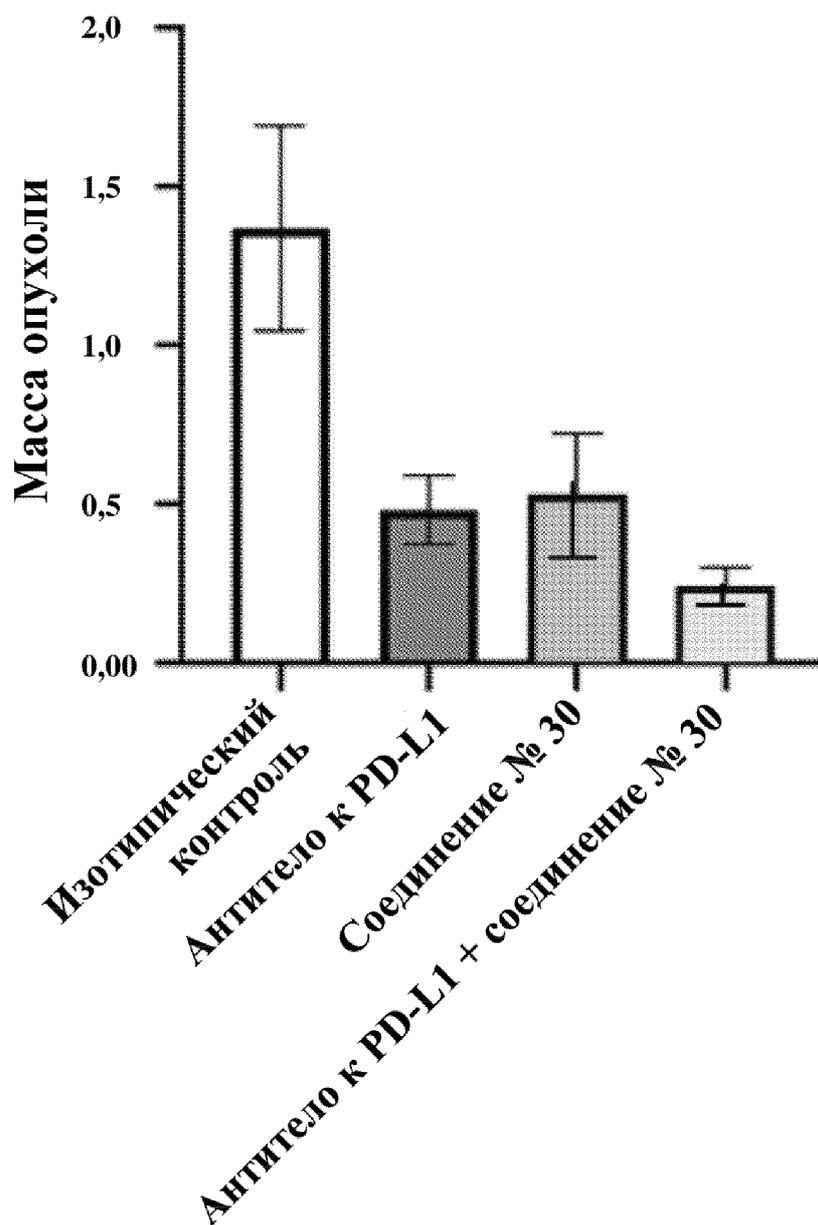
ФИГ. 4



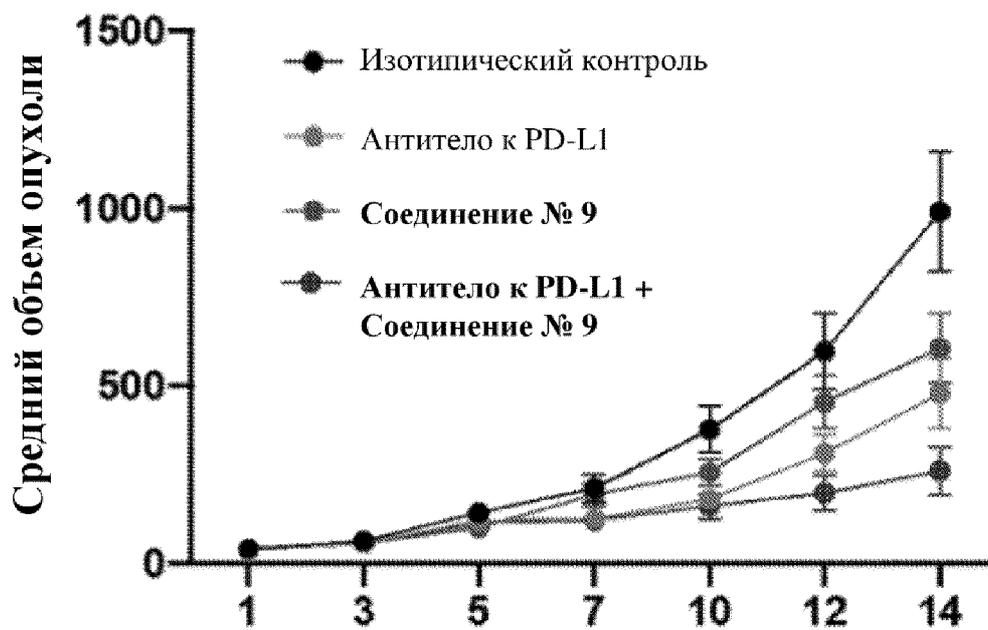
ФИГ. 5



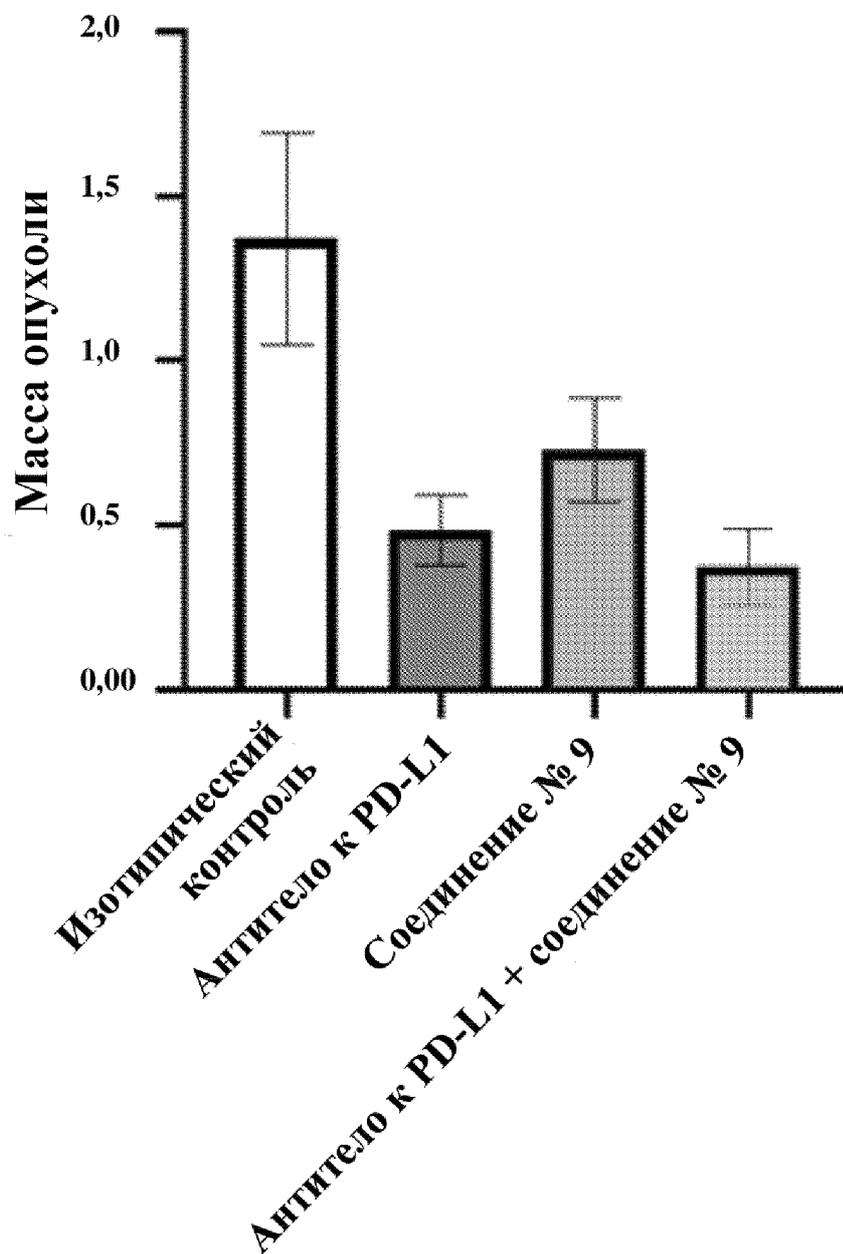
ФИГ. 6



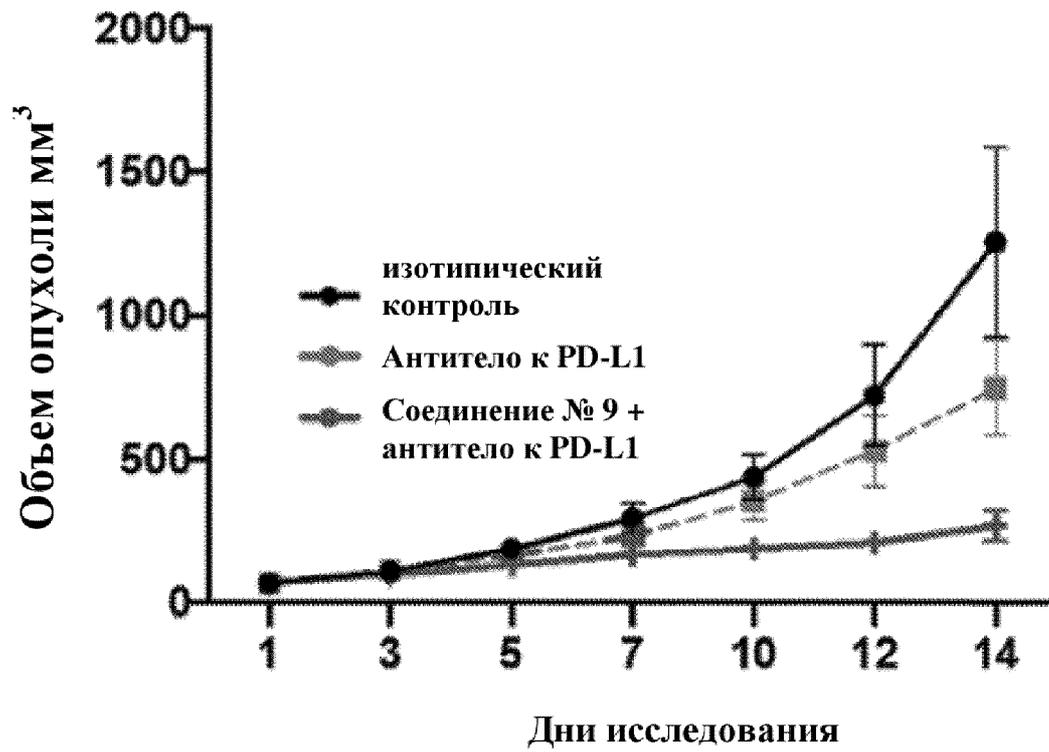
ФИГ. 7



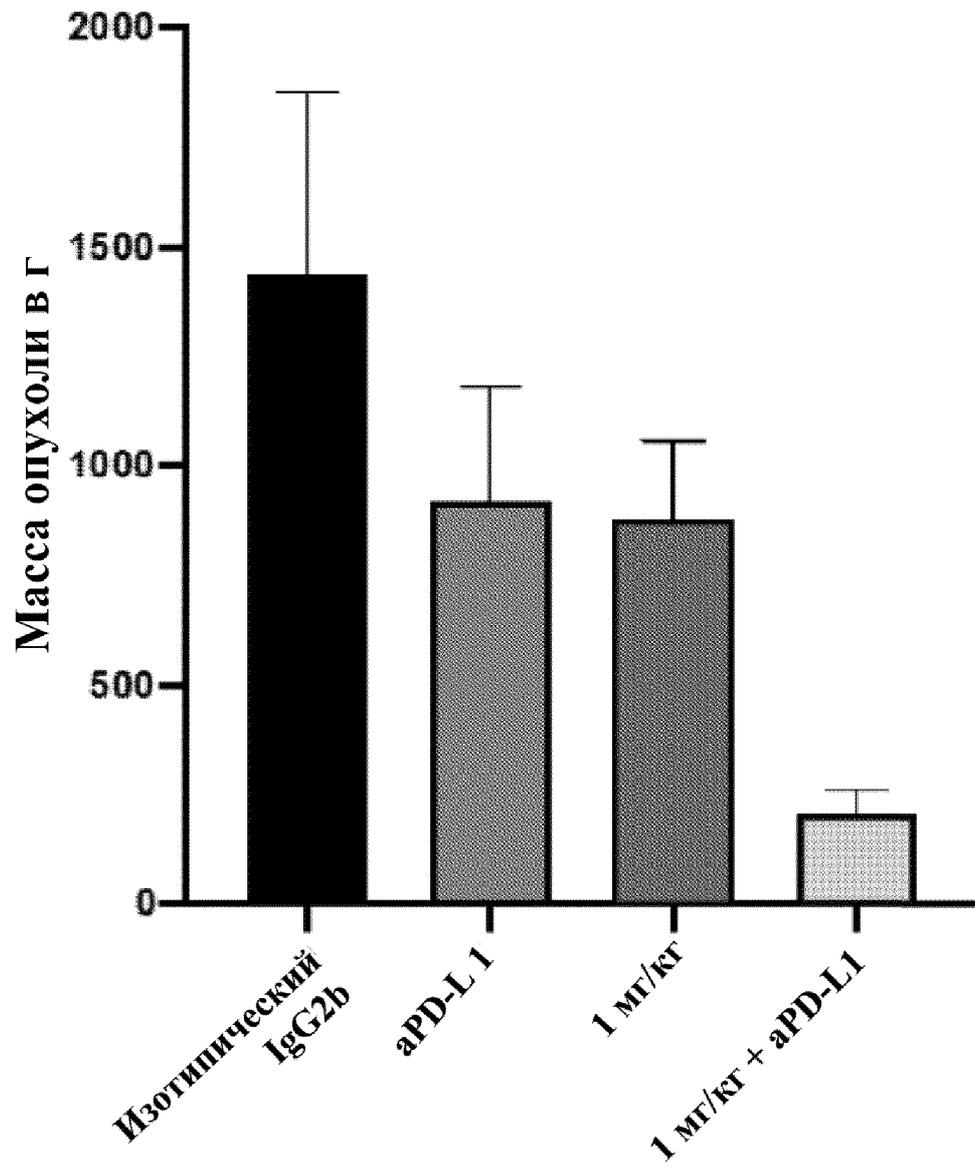
ФИГ. 8



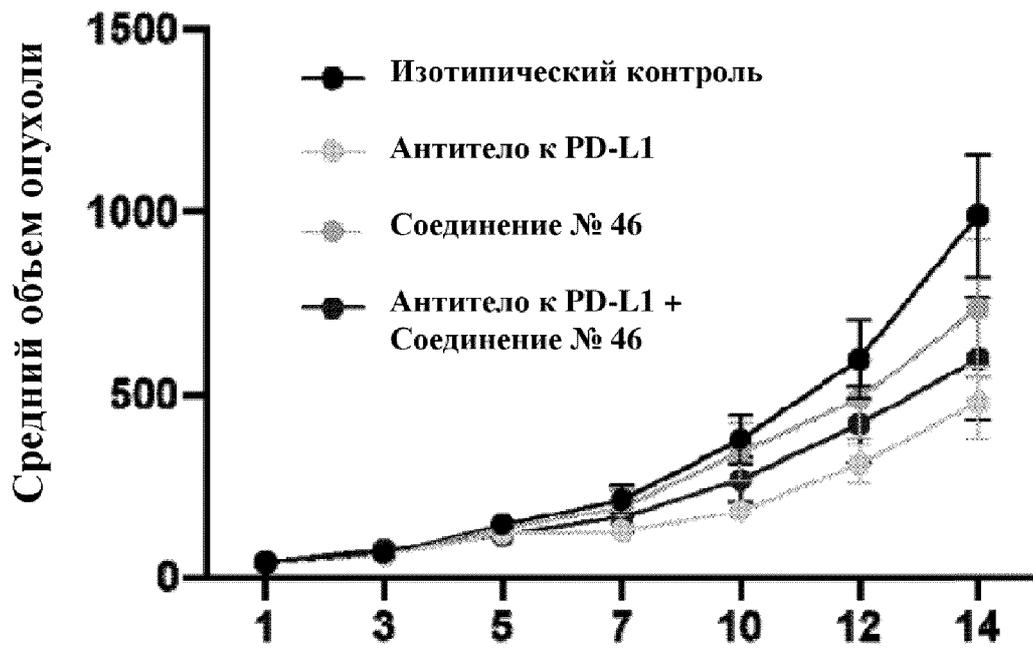
ФИГ. 9



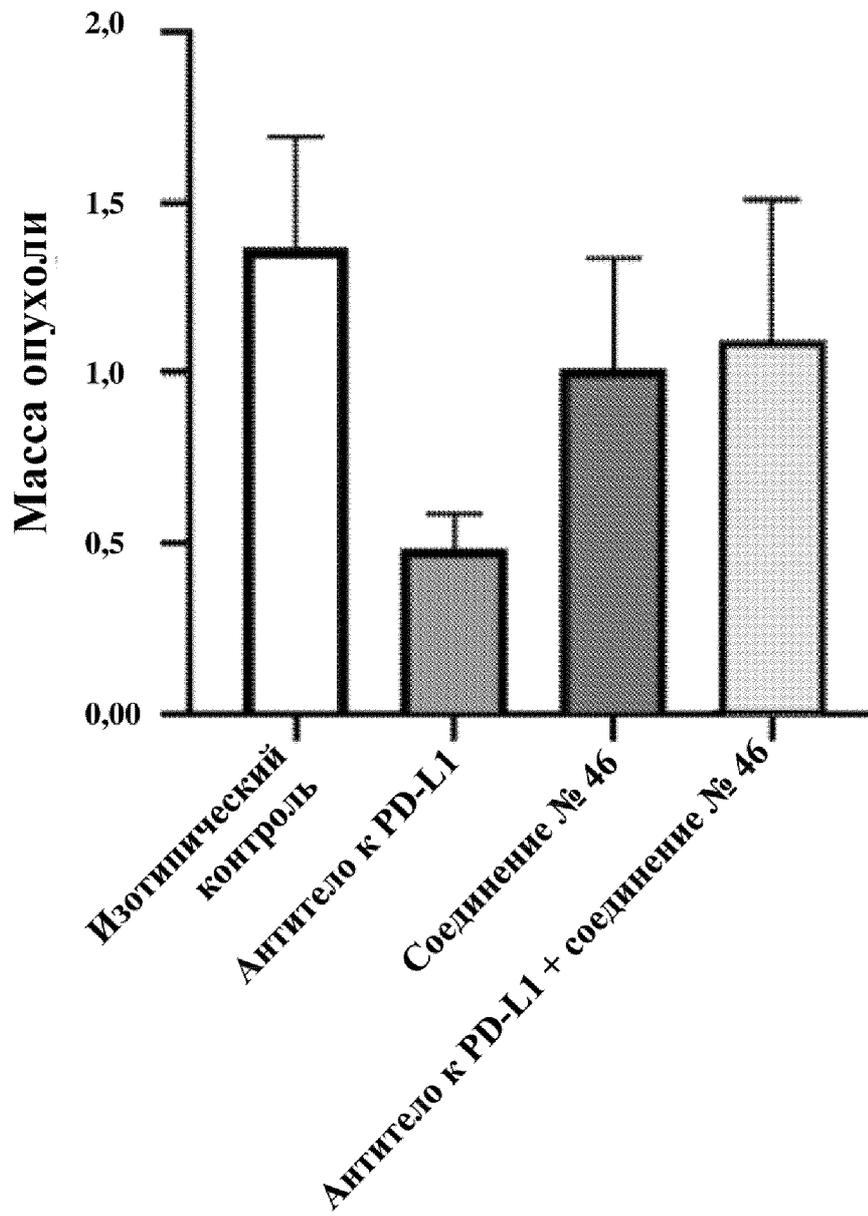
ФИГ. 10



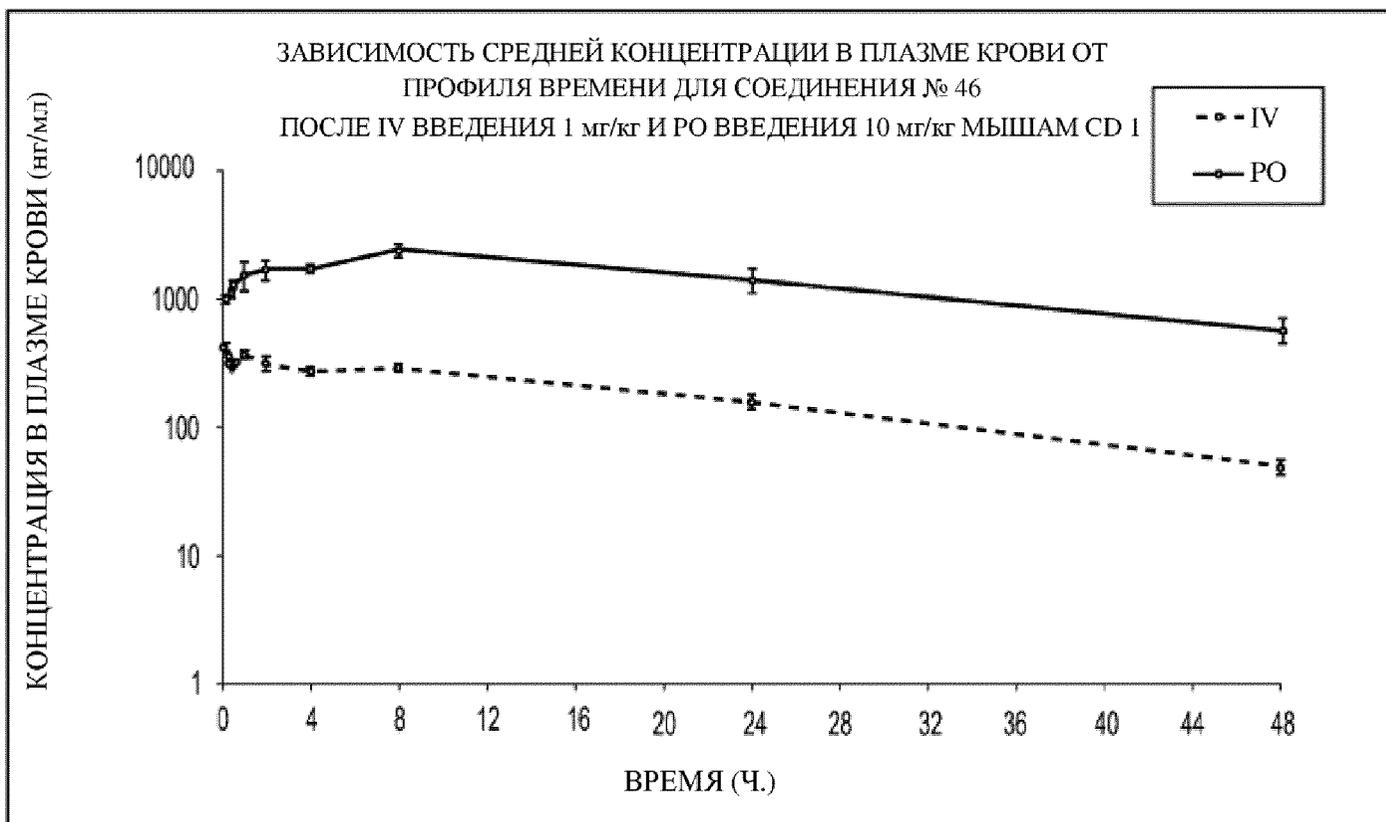
ФИГ. 11



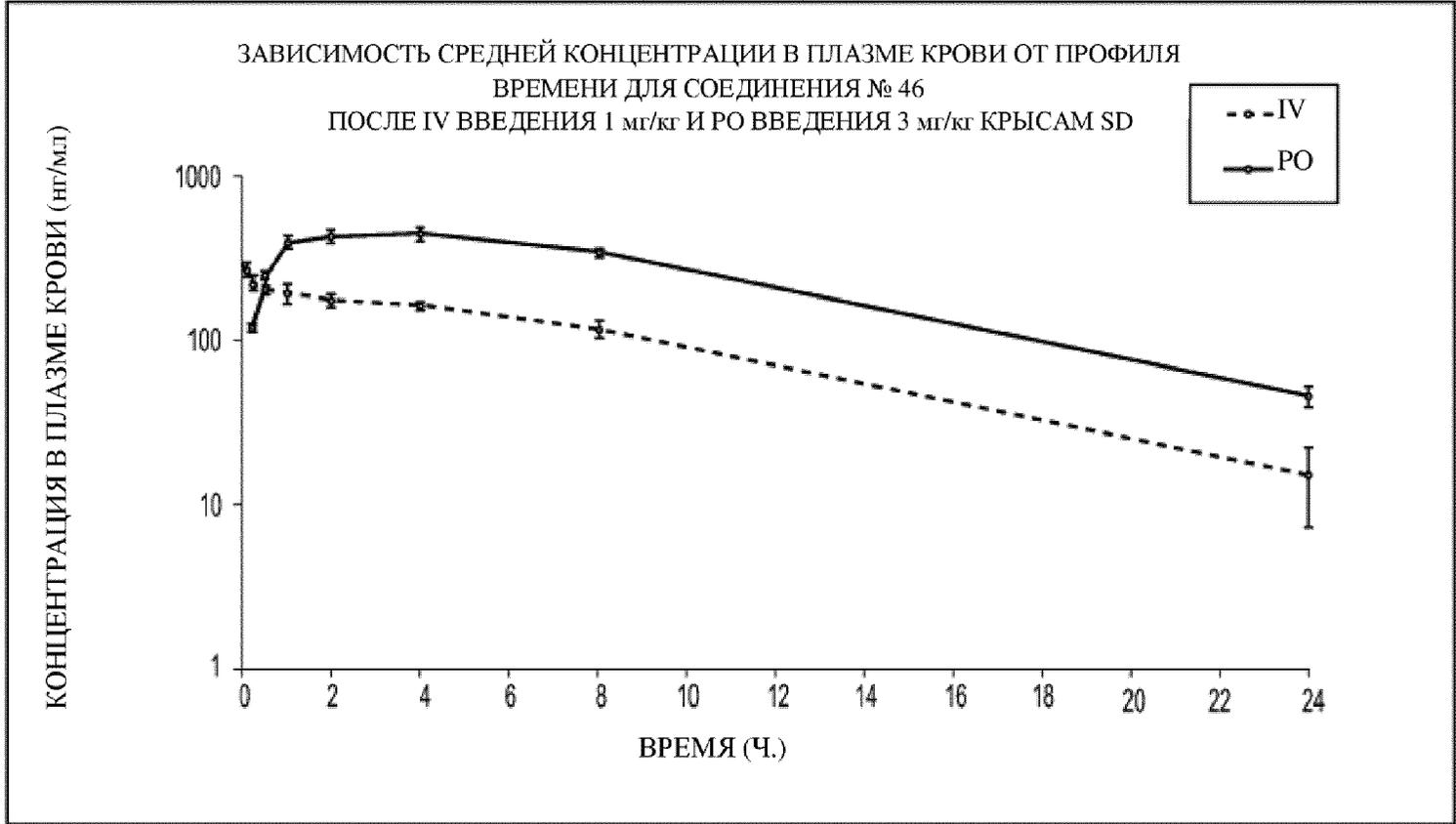
ФИГ. 12



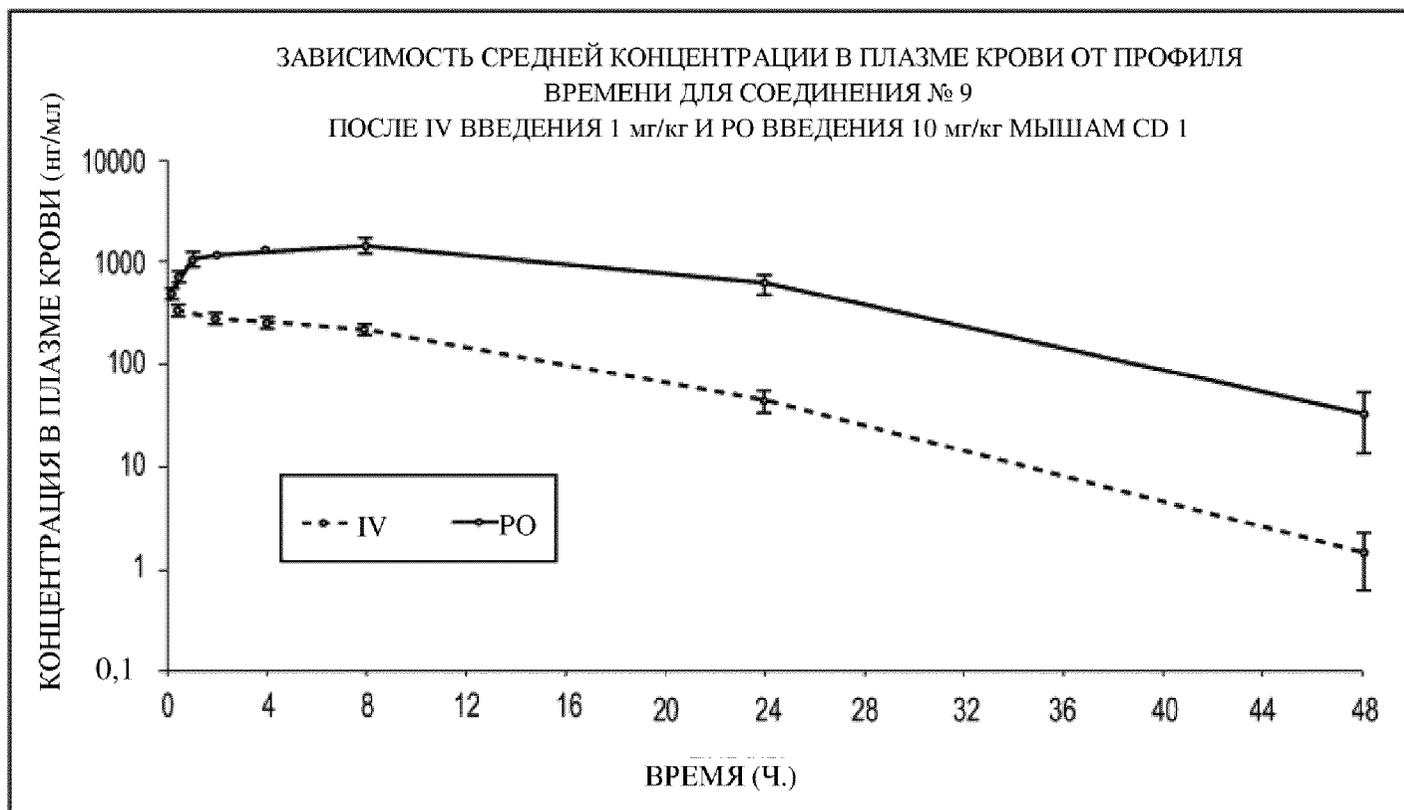
ФИГ. 13



ФИГ. 14

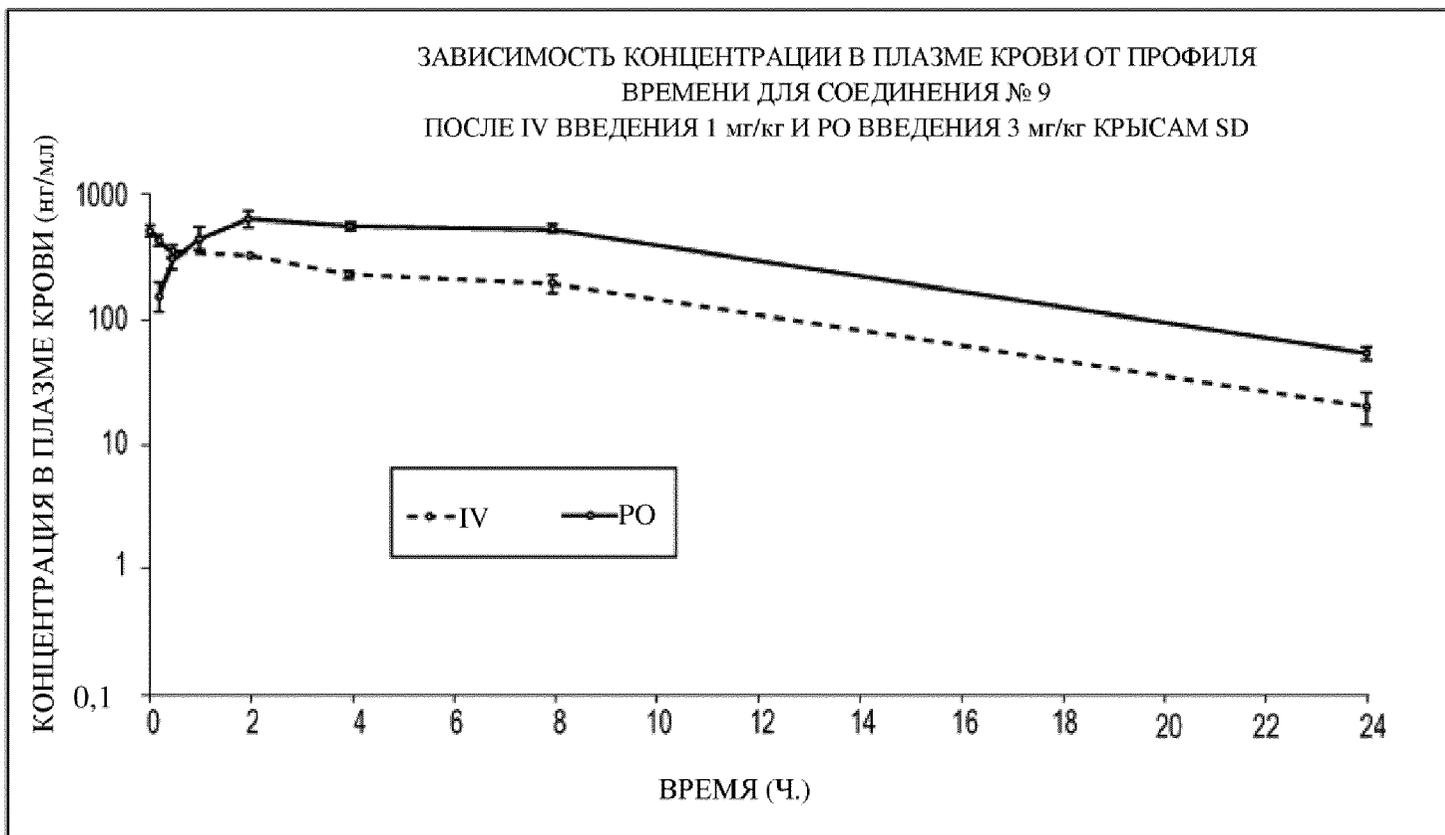


ФИГ. 15



16/17

ФИГ. 16



17/17

ФИГ. 17